



Lo stabilimento Dompé pha.r.ma a L'Aquila

INNOVARE PER COMPETERE

Coerentemente con tutte le sue altre scelte, Dompé pha.r.ma, nel sito di L'Aquila, si è affidata a un software dalle notevoli potenzialità quanto user friendly, per l'ottimizzazione della gestione delle innumerevoli informazioni di tipo chimico che circolano all'interno dell'azienda e per la reperibilità delle stesse.

Da gennaio, Dompé ha cambiato l'assetto del Gruppo dando vita a una riorganizzazione che assegna a Dompé Farmaceutici la funzione di holding, mentre le varie società componenti si occupano delle attività specifiche. In tale contesto, Dompé pha.r.ma è, in pratica, l'insediamento di L'Aquila (con appendice a Milano per quanto riguarda lo sviluppo farmaceutico), che nasce con il concetto di essere fondamentalmente un servizio per le società del Gruppo, ma progettato per poter offrire anche all'esterno la possibilità di utilizzare le proprie potenzialità specialmente per ciò che concerne l'impianto per la produzione di proteine ricombinanti. Quello che sorge

nella suggestiva piana sovrastata dal massiccio del Gran Sasso - chiarisce Andrea Beccari, chimico computazionale che afferrisce alla sezione di Chimica e che pertanto si occupa di Computer-Aided Drug Design - "è sia un sito di produzione che il Centro Ricerche della Dompé, dove vengono coperte le attività che vanno dalla progettazione del farmaco sino agli studi clinici e alla parte formulativa. Attualmente la produzione è limitata alla componente farmaceutica, ma abbiamo la possibilità - una volta che verrà approvato il farmaco - di produrre, in GMP (Good Manufacturing Practices), proteine umane ricombinanti per uso farmaceutico. In buona sostanza, siamo in grado di produrre nuove proteine

ricombinanti che possono essere utilizzate per la sperimentazione clinica e che, in futuro, potranno essere commercializzate dalle altre società del Gruppo. Il tutto è abbinato a un'intensa attività di ricerca, fortemente voluta dalla proprietà e che ha il compito di progettare e sviluppare le nuove molecole per il futuro. Nel Centro Ricerche operano 89 ricercatori, suddivisi tra biotecnologia, farmacologia, chimica e sviluppo farmaceutico, dove il tutto è supportato dalle tecnologie strumentali più avanzate, per un impegno economico medio annuo pari a 20 milioni di euro, corrispondenti al 20-25% del fatturato. Sono due le aree di ricerca delle quali ci occupiamo principalmente, a cominciare da quella relativa a un

frammento di anticorpo monoclonale per il cancro ovarico, che al momento è in fase di animal testing. Per quanto riguarda la parte chimico-farmaceutica, l'attività core è al momento incentrata sulle patologie infiammatorie. Mi riferisco tipicamente a inibitori allosterici di chemochine; nello specifico, interleukina 8, che è il target che abbiamo in fase più avanzata. Riguardante questo target, attualmente abbiamo una molecola in fase 2-3 sia in America che in Europa, quindi sottomessa sia alla FDA (Food and Drug Administration) che all'EMA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) per gli studi di fase 2. Tale molecola ha avuto l'etichetta di Orphan

ca e di polmone. È una patologia di nicchia, nel senso che vi sono pochi trapianti di polmone, specialmente in Europa; proprio per tale motivo, stiamo portando avanti uno studio congiunto con Stati Uniti, Canada e Vecchio Continente. Le altre linee di ricerca sono sempre inerenti all'area infiammatoria: un ulteriore progetto in questo momento è nella fase di test animale (fase pre-clinica), nonché altri due progetti di discovery sono attivi e riguardano modulatori allosterici. Riassumendo, l'intera nostra ricerca, attualmente, a esclusione di quella biotecnologica, è orientata verso modulatori allosterici di GPCR (G-Protein coupled receptors)".

IL FIORE ALL'OCCHIELLO DEL GRUPPO DOMPÉ

Dompé pha.r.ma, società per azioni recentemente nata dalla riorganizzazione del gruppo Dompé (350 milioni di euro il fatturato previsto per il 2006, con - come gruppo Dompé Farmaceutici - 781 addetti, di cui 335 dipendenti e 200 agenti), è una struttura operativa autonoma, che dispone di una forza lavoro complessiva di 226 unità, comprendente 104 ricercatori, pressoché tutti laureati, a fronte di un turnover che quest'anno si prevede raggiunga i 28 milioni di euro. L'azienda è impegnata a offrire a imprese italiane ed europee le proprie competenze e strutture per lo sviluppo, l'industrializzazione e la produzione di nuovi farmaci di origine sintetica e biotecnologica. Dompé pha.r.ma, in tale contesto, si presenta come un partner ideale in quanto nelle sue facilities di L'Aquila (89 ricercatori) e Milano (15 ricercatori) è in grado di seguire e supportare lo sviluppo completo del farmaco (farmaceutico, clinico e regolatorio) e la sua produzione finale per il mercato.

Drug che caratterizza i farmaci mancanti di una controparte commerciale, quindi sono nuovi principi attivi. Il trial clinico è quello dell'ischemia d'iperfusione epati-

Il supporto informatico

Per Dompé pha.r.ma, spin-off di ricerca e produzione del Gruppo, è fondamentale poter gestire in maniera ottimale le innumerevoli informazioni di tipo chimico, farmacologico e biologico "in circolazione" e rendere le stesse agevolmente reperibili dai vari reparti all'interno dell'azienda. Allo scopo risulta estremamente utile avvalersi di un supporto informatico all'altezza delle necessità. "Per la gestione dei dati del database, si è deciso di scegliere la tecnologia di ACD/Labs, in particolare il software ChemFolder proposto da S-IN Soluzioni Informatiche", dichiara Andrea Beccari, il quale, oltre a occuparsi di Computer-Aided

Design cura la gestione del database della Dompé e segue un progetto di discovery per modulatori allosterici, partito lo scorso anno. "Abbiamo avuto - precisa il chimico computazionale - una prima integrazione di prodotti ACD/Labs relativa ai moduli per il calcolo di proprietà chimico-fisiche (pKa, LogP, LogD, solubilità), utilizzati prettamente dal settore chimico. La scelta di ChemFolder, oltre che per la completezza del pacchetto rispetto alle altre proposte di mercato e la possibilità di interfacciarsi con gli altri moduli ACD/Labs già in dotazione, è da addebitarsi alla possibilità, che in generale non è offerta da altri software, di effettuare ricerche per due sottostrutture contemporaneamente: specialmente quando è necessario eseguire lo screening di librerie complesse come quelle di prodotti commerciali, è molto comodo poter ricercare due gruppi funzionali o sottostrut-



Andrea Beccari, al lavoro nel Laboratorio chimico computazionale

LA PARTNERSHIP INFORMATICA

Dompé pha.r.ma ha acquistato più licenze di ChemFolder, installato da circa due anni nel suo sito di Ricerca e Produzione di L'Aquila. Tale software è distribuito in Italia da S-IN Soluzioni Informatiche per conto della società produttrice dello stesso (la canadese ACD/Labs, dove ACD è l'acronimo di Advanced Chemistry Development; il primo modulo della suite di software è stato sviluppato presso l'Università di Mosca una ventina di anni fa). ChemFolder può essere usato sia come database di strutture molecolari, reazioni chimiche e immagini (al microscopio elettronico, di spettri NMR o di massa, di cromatografie ecc.), a ciascuna delle quali sono associabili dati sperimentali alfanumerici, documenti word e pdf, sia come quaderno di laboratorio elettronico dove ciascun ricercatore tiene nota di tutte le fasi di una sintesi/analisi e dei relativi risultati. I principali vantaggi derivanti dall'impiego di questo software sono: disporre di uno strumento elettronico dove tenere memoria di tutte le operazioni e dei dati inerenti all'attività di un laboratorio; possibilità di reperire agevolmente le informazioni in esso contenute; facilità di scambio di informazioni tra gli operatori di uno stesso laboratorio

ture che sono presenti nella stessa molecola. Ma, per il sottoscritto che deve gestire la ricerca dei dati, si è privilegiato il software ACD/Labs principalmente per la velocità di ricerca sul database, decisamente superiore ai prodotti di concorrenza. Se infatti è vero che questo parametro può magari avere una valenza relativa nel caso in cui il numero di molecole in gioco sia limitato, è altrettanto evidente il vantaggio procurato a una chimica computazionale come la nostra; basti pensare che in database abbiamo una libreria di 12 milioni di prodotti commerciali e quindi cambiare ore in decine di minuti nel fare ricerche su un siffatto numero aiuta moltissimo il processo di analisi dei dati. Quindi, prima di tutto, la scelta su ACD/Labs è nata

come esigenza del settore chimico di avere uno strumento che consentisse l'ottimale operatività con i dati. Dopodiché si è pensato che ChemFolder, user friendly nella configurazione e nella gestione dei dati sia in input che in output, potesse essere esteso all'intero Centro Ricerche: utilizzando sempre lo stesso numero di licenze, sono stati generati database locali per ogni divisione del Centro, ognuno con un'interfaccia appropriata per la visualizzazione dei soli dati di interesse e per l'input delle nuove analisi. Pertanto, al momento, il flusso dei dati ha inizio con la generazione del database del chimico di sintesi che completa la propria scheda con le analisi chimiche e la struttura. Il record passa poi al responsabile del laboratorio e a quello della sezione che verificano i dati con l'utente e approvano la scheda. Viene quindi ufficializzata la data di generazione del record e stabilito l'identificativo della molecola. Il campione viene quindi inviato a Farmacologia per essere sottoposto a ulteriori analisi. L'aspetto importante e utile è che il farmacologo riceve automaticamente la notifica che un nuovo composto è stato sottoposto ad analisi farmacologica, può selettivamente vedere tutto ciò che è

stato fatto dalla sezione di sintesi e dispone di una maschera preimpostata per l'inserimento dei risultati delle nuove sperimentazioni. Ciò è possibile grazie alla flessibilità di ChemFolder che permette di customizzare (in modo facile e veloce) l'interfaccia a seconda delle necessità di ogni utente. In più, del software abbiamo utilizzato

anche la funzione che vincola la sottomissione di ogni scheda al riempimento di campi obbligatori, il che significa che non possono essere memorizzate o veicolate oltre schede che non siano complete".

In un unico record la storia di una molecola

"Una volta che la molecola è risultata attiva in un determinato saggio - prosegue Beccari - passa alla caratterizzazione sulla specie animale di riferimento e quindi, a questo record, vengono aggiunti anche i dati di farmacocinetica in vivo nel modello animale. Perciò anche farmacologia in vivo, che afferisce a Farmacologia, ma dispone di un proprio database locale, aggiorna il record con i risultati delle proprie sperimentazioni. La stessa procedura viene seguita da tossicologia e dalle altre sezioni fino a completamento della caratterizzazione. Se una molecola va avanti nella caratterizzazione, una sezione a parte del Centro, che è quella di Analisi Chimiche, crea un lotto ufficiale in GLP (Good Laboratory Practices) ossia ne certifica la qualità e le proprietà rilasciando un analytical report che viene allegato in pdf alla scheda risultando pertanto consultabile

Struttura	Formula	Massa	Valore	Nome	MC
<chem>C1=CC=C(C=C1)C=CN(=O)O</chem>	$C_8H_7NO_2$	149.1487	269.84 (+0.00)	[(E)-2-nitroetilbenz]acetato	MC
<chem>C1=CC=C(C=C1)C=C(C)N(=O)O</chem>	$C_9H_9NO_2$	163.1733	262.88 (+0.00)	[(E)-2-nitro-1-propenil]benzene	MC
<chem>CC(=O)Cc1ccccc1</chem>	$C_9H_{10}O$	134.1761	214.88 (+0.00)	1-phenylacetone	MC
<chem>C1=CC=C(C=C1)C=CN(=O)O</chem>	$C_8H_7NO_2$	149.1733	269.88 (+0.00)	1-methyl-2-[(E)-2-nitroetilbenz]benzene	MC

File "ChemFolder_lista" - Database di molecole: modalità di visualizzazione "tail"



Uno scorcio del laboratorio di sintesi parallela

direttamente dal database Dompé globale (gestione centralizzata dei dati) e che continuerà a seguire il prodotto con eventuali altre caratterizzazioni o certificazioni di cui

A garanzia della riservatezza

La soluzione informatica adottata permette di dare, a persone che ricoprono ruoli diversi, differenti tipi di accesso ai dati. "Abbiamo - esemplifica Beccari - maschere riassuntive, con le informazioni più importanti, dal punto di vista chimico, farmacologico e biologico, sullo stato di avanzamento delle analisi, il che consente di seguire queste ultime sia al capo sezione che al direttore del Centro Ricerche, i quali hanno ovviamente accesso al database globale e dispongono, appunto, di maschere di accesso rapido in cui vengono visualizzati solamente i dati principali. Per motivi di sicurezza, l'accesso è riservato e la consulta-

Verso il web service

"Come integrazione - conclude Beccari - stiamo valutando un programma (Web Librarian di ACD/Labs) che permette la consultazione del database via internet e quindi di aumentare facilmente il numero di utenti (responsabili di sezione, capi laboratorio, chimici e quant'altro) che possono, da ogni postazione, avere un accesso ai dati. Attualmente la licenza è

ha bisogno. Riassumendo, ognuna delle tre sezioni (Chimica, Farmacologia e Biotecnologia) ha un proprio database che utilizza per implementare la propria parte inserendo nuove informazioni e per trasmettere, a cascata, i dati di cui è in possesso al reparto successivo. Con un ulteriore vantaggio determinato dall'impiego di ChemFolder: i singoli database non rimangono scollegati l'uno dall'altro, ma il sottoscritto periodicamente effettua il merge di tutte queste informazioni. In tal modo, l'intera storia di ciascuna molecola è catalogata come unico record con una procedura che consente di non perdere mai alcuna informazione e di non avere errori sull'assegnazione delle stesse. I dati risultano organizzati in modo organico, sono facilmente gestibili e rintracciabili: tutte fasi, queste, molto difficili da effettuare se in azienda non è presente un database unitario."

zione di questi dati sensibili necessita di autorizzazione: a seconda del livello gerarchico e del ruolo dell'utente, sono stati stabiliti livelli diversi di accesso ai dati e una serie di informazioni è stata bloccata in modifica o in lettura, così da poter controllare chi ha accesso e a che tipo di informazione." Vale la pena di sottolineare che con il software utilizzato - aggiunge Beccari - "è facile e veloce generare un report completo, professionale e organico, nel dovuto formato, poiché, con i tool messi a disposizione da ChemFolder, è possibile preimpostare uno schema fisso e quindi, semplicemente cliccando sul pulsante 'genera report secondo il modello 1', tutte le informazioni relative al modello 1 vengono automaticamente riportate senza dover scegliere 'riporta struttura' piuttosto che 'riporta lo spettro' e quant'altro".



Impianto chimico pilota

per utente e per postazione, mentre questo nuovo prodotto, essendo un servizio web, rende le informazioni accessibili da qualunque computer risultando così decisamente più flessibile, ancorché utile. Pertanto, probabilmente integreremo con 10 licenze utenti concorrenti da web per consentire la consultazione dei dati a più persone sia qui a L'Aquila (per la nostra parte brevettuale delle molecole), che alla sede di Milano (per ciò che concerne lo sviluppo farmaceutico)."