

# PHARMINTECH 2016: RICERCA ED INNOVAZIONE FARMACO- E BIO-TECNOLOGICA, I FONDAMENTI ATTUALI E LO SVILUPPO FUTURO

Paolo Zanirato

(<http://ms.fci.unibo.it/~zanirato/>)

Con il motto 'Keep Moving, Never Stop Innovation' si è tenuta, dal 13 al 15 aprile al Quartiere Fieristico di Bologna, la mostra-convegno per l'industria farmaceutica, nutraceutica e della salute personale Pharmintech 2016 - in collaborazione con UCIMA (Unione Costruttori Italiani Macchine Automatiche) e con il patrocinio delle principali associazioni del settore tra cui Farindustria, ASIS (Associazione Studi sull'Industria della Salute, Prof. Marco Macchia) e molte altre - inaugurando la Pharma Week e conclusasi con CosmoFarma il 17 aprile.

La fiera specificamente dedicata alla fornitura per l'intera filiera farmaceutica è stata caratterizzata da una forte internalizzazione con oltre 350 aziende espositrici di cui il 35% provenienti da Paesi esteri, ma anche un'occasione per favorire lo scambio d'informazioni tra competenze scientifiche, esperienze industriali e responsabilità istituzionali per lo sviluppo sostenibile di prodotti e processi mediante una serie di Conferenze organizzate da Pharmintech, in collaborazione con AFI (Associazione Farmaceutici Industria) e ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering), sui temi della Cold Chain e della Serializzazione e dello sviluppo di un modello collaborativo. La conferenza stampa di apertura di Pharmintech 2016 è stata caratterizzata dai saluti espressi dal Presidente Roberto Kerkok - che ha descritto l'assetto organizzativo di Pharmintech 2016 e presentato i collaboratori a questa edizione: Franco Boni, Presidente di Bologna Fiere; Sergio Dompè, Presidente di Pharmintech 2016; Dino Tavazzi, A. D. della Soc. Pharmintech; Maurizio Marchesini, Presidente Confindustria E-R. e Vice Presidente UCIMA; Ferdinando Pastore, Dirigente Ufficio Tecnologia Industriale Energia ed Ambiente (ICE) e Rossano Bozzi, Direttore Pharmintech.

Ampio spazio ai contenuti: il Centro Studi IMS HEALTH ha organizzato "Global Pharma Market Trends"; nel Workshop Pharmintech, in collaborazione con AFI e ISPE, 3 sono stati i convegni: "Innovazione e Cold Chain", "Serializzazione: la parola ai produttori" e "Serialization and Track&Trace: esperienze e modelli a confronto". Farindustria ha organizzato "Filiera del farmaco 4.0 il network dell'innovazione nella sanità Digitale", ASIS ha presentato "Innov-Azione e i suoi impatti sulla salute".

L'evento è stato, inoltre, caratterizzato dalla partecipazione attiva di StartUp e SpinOff Universitari e Imprese che, nel campo delle Scienze Farmaco- e Bio-tecnologiche di loro competenza, hanno presentato - coordinate dal Consorzio Tefarco Innova diretto dal Prof. Paolo Colombo dell'Università di Parma - conferenze di approfondimento e formazione/informazione di progetti innovativi dedicati sia allo sviluppo bio-farmaceutico, sia agli strumenti adeguati alla corretta sperimentazione preclinica e clinica di nuovi approcci terapeutici.

Di seguito, in sintesi, gli argomenti trattati.

Paolo Colombo (TEFARCO Innova, UniPr)

### **Presentazione del Consorzio Interuniversitario Nazionale di Tecnologie Farmaceutiche Innovative**

Il Consorzio Tefarco Innova è un'istituzione per la ricerca e la formazione delle tecnologie innovative nei prodotti per la salute; dove nascono idee e progetti - dalla molecola al medicinale - per scoprire nuove terapie e/o migliorare l'efficacia di quelle disponibili. La struttura dell'istituzione è in grado di creare contatti tra le Industrie e le Università mediante contratti di ricerca, seminari, comunicazioni scientifiche e alta formazione. La recente scoperta della genomica e della proteomica ha favorito una crescente comprensione dei meccanismi biomolecolari delle malattie e i *partners* universitari - 12 Università italiane (BO, CT, FE, MO, NA, PR, PV, PG, SA, SI, SS, TO) attive nella preparazione di prodotti e materiali e nella loro formulazione - raffigurano la frontiera dell'innovazione per il trattamento di rilevanti patologie e la prevenzione con vaccini delle malattie infettive.



Le conoscenze scientifiche e lo sviluppo di processi innovativi nel campo della farmaceutica e la veicolazione del farmaco includono le matrici o i *reservoir* per la somministrazione orale o l'assorbimento trans-mucoso; i *devices* polimerici per il rilascio controllato trans-dermico; composti d'inclusione in ciclodestrine per il dosaggio orale, nasale e polmonare; vettori polimerici, liposomi, nano-particelle lipidiche solide (SNL), micro-emulsioni per il dosaggio parenterale, farmaci polimerici coniugati per il trasporto di peptidi e proteine.

Fabio Sonvico (Biopharmanet-Tec, UniPr)

### **Leading innovation in Pharma**

Il Centro Biopharmanet-Tec - un'iniziativa dell'Università di Parma per la partecipazione in processi industriali di ricerca e trasferimento delle tecnologie - è attivo nella produzione e lo sviluppo di farmaci innovativi, la veicolazione dei farmaci e nanotecnologie farmaceutiche, nella farmacologia e la tossicologia sperimentale, nella biochimica e la biologia molecolare e nella tecnologia di ricombinazione del DNA.

Paul Maes (Aquilon Pharmaceuticals SA, Univ. de Liegi)

### **Innovative solutions for the treatment of respiratory diseases**

Aquilon Pharmaceuticals è uno SpinOff, creato nel 2013 presso l'Università di Liegi (Belgio), specializzato nella ricerca e lo sviluppo di complessi attivi inclusi in 2-idrossipropil- $\beta$ -ciclodestrina (HP $\beta$ CD) per aumentare l'efficacia dei farmaci esistenti e/o poco solubili. I farmaci classici - ad esempio steroidi topici, broncodilatatori ecc - mostrano limitata efficacia in molti pazienti e la dose di farmaco attivo risulta elevata oltre il limite della tossicità, ciò può essere evitato con l'uso delle ciclodestrine, un oligosaccaride ciclico con cavità idrofobiche derivato dall'amido. In particolare, HP $\beta$ CD mostra ottima tollerabilità ed elevata potenzialità sinergica sull'attività steroidea con una prolungata durata di azione e migliore profilo di sicurezza rispetto al solo farmaco. In questo campo l'Aquilon Pharmaceuticals possiede quattro brevetti e cerca altri *partners* per il loro sviluppo nei vari stadi [strumentazione e apparecchiature, studi clinici, CMO (Chief marketing officer)].



Andrea Foglio Bonda (APTSol S.r.l.s. Univ. Piemonte Orientale)

### **Explore innovative pharmaceutical solutions with us**

APTSol è un'organizzazione specializzata nello sviluppo delle formulazioni e le forme di dosaggio, nella produzione d'intermedi per l'Industria farmaceutica, nell'applicazione di tecnologie innovative per ottenere formulazioni con alto valore aggiunto e la corretta soluzione a problemi di formulazione; campi in cui è caratterizzata da una consolidata esperienza accademica e professionale. La APTSol offre, tra i principali servizi innovativi, i processi di micro-incapsulazione con differenti tecnologie quali la gelazione

ionotropica, la congelazione e l'essiccazione a spruzzo e la liofilizzazione con accurato controllo dei parametri di processo e sonde per il monitoraggio della temperatura dei campioni.

Camilla Grignani (EticHub S.r.l., UniPv)

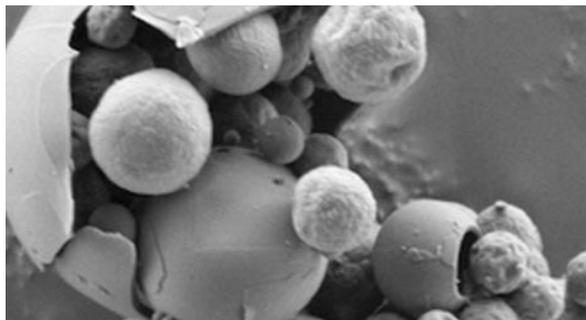
### **Take care your idea, built your cosmetic product**

Lo SpinOff accademico EticHub, del Dip.to di Scienza del Farmaco dell'Università di Pavia, è rivolto all'ideazione e produzione di cosmetici innovativi e offre agli utenti servizi che spaziano dalla consulenza legislativa, ai test *in vivo* di efficacia del prodotto, ai test *in vitro* e *in vivo* per valutazione della sicurezza dei materiali di riciclo impiegati e quella dei prodotti finiti, alle valutazioni di tollerabilità associate a pareri clinici (dermatologici, oculistici, ginecologici e pediatrici) alla qualità - test di stabilità del prodotto sugli standard chimico, fisico e microbiologico, la funzionalità e le condizioni organolettiche - alle formulazioni con lo sviluppo di prodotti cosmetici innovativi con particolare attenzione sia ai materiali naturali di riciclo, sia al metodo sostenibile di produzione. L'elaborazione di linee guida, l'applicazione dei protocolli e prototipi sviluppati nei laboratori accademici, la caratterizzazione degli intermedi e prodotti, l'applicazione di nuove tecnologie sono, infine, le peculiarità per lo sviluppo di cosmetici contenenti nanoparticelle lipidiche solide, la formulazione di cosmetici contenenti sottoprodotti dell'industria alimentare e l'uso del 'Nail analyzer' brevettato dall'Università di Pavia.

Francesco Cilurzo (Pharmafilm S.r.l., MI)

### **Malt-O-Fast: a platform to design orodispersible films**

Pharmafilm è uno SpinOff dell'Università di Milano dedicato alla progettazione e lo sviluppo di nuovi sistemi terapeutici idonei alla somministrazione di uno o più principi attivi quali i films a dissoluzione orale (Malt-O-Fast), i sistemi micro-particellari bio-adesivi e le matrici bio-adesive idrofile per lo sviluppo di cerotti trans-dermici medicati. Malt-O-Fast, sarà sul mercato nel 2017, è costituito prevalentemente da maltodestrine e glicerolo e altri additivi - eccipienti farmaceutici - possono essere aggiunti alla formulazione per specifiche indicazioni. I vantaggi di questo tipo di somministrazione - uno spessore di 70-120  $\mu$  di Malt-O-Fast si scioglie in pochi secondi - sono molteplici: permettono l'assunzione di farmaci solubili sulla lingua, ideale per coloro che per età, condizioni di malattia o di spostamento frequente non possono deglutire e assumere liquidi. Per questo progetto la PharmaFilm ha ottenuto una menzione speciale a Pharmintech 2016.



Buttini Francesca (PlumeStars S.r.l., UniPr)

### **Antibiotic dry powders for inhalation**

È una StartUp specializzata nella preparazione di antibiotici - Amikacin, designata come medicinale orfano da FDA (2015) e EMA (2014), EU/3/14/1397, e Tobramicin (in preparazione) - in forma di polvere per la somministrazione inalatoria in pazienti affetti da infezioni che accelerano la distruzione dell'epitelio polmonare (Fibrosi Cistica, Pseudomonas Aeruginosa). Questa tecnologia - caratterizzata dall'ingegneria particellare per la preparazione di polveri antibiotiche stabili, in presenza di

piccole quantità di un coadiuvante lipofilo (1% w/w), con elevata respirabilità *in vitro* - permette alta concentrazione del farmaco nel polmone minimizzando l'esposizione sistemica e la tossicità.

Il progetto PlumeStars ha vinto il premio "category NewCo" di Pharmintech 2016.

Enrica Chiesa (Polymerix S.r.l., UniPv)

### **Innovation technology in Polymerix**

Polymerix è una StartUp dell'Università di Pavia che raccoglie ricercatori nell'area biochimica, biologica, biotecnologica, e farmaceutica con una piattaforma tecnologica rivolta alla caratterizzazione strutturale e funzionale di polimeri complessi di origine naturale e sintetica, nonché alla progettazione di sistemi terapeutici e *medical devices* innovativi.

Bice Conti (CHT Centre of Health Technology, UniPv)

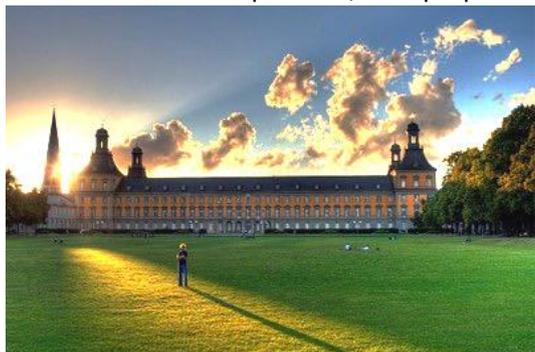
### **Centre for Health Tecnology**

Nasce dalle esperienze del Centro Interdipartimentale di Ingegneria Tissutale (CIT) e rappresenta un'iniziativa strategica per l'Università degli Studi di Pavia e diverrà lo strumento per favorire iniziative interdisciplinari nella ricerca e nella didattica.

Alf Lamprecht (University of Bonn, D.)

### **Drug targeting, enabling formulation and process improvement for critical molecules and formulations**

La ricerca al Dip.to di Farmaceutica dell'Univ. di Bonn verte sulla formulazione e lo sviluppo di processi, l'ottimizzazione dei prodotti, e la preparazione di farmaci a basso peso molecolare, peptidi e proteine ottenuti



con differenti tecnologie. I principali temi di ricerca sono lo sviluppo, la caratterizzazione e la diagnostica di sistemi di somministrazione farmacologica tra cui micro- e nano-particelle, micro-emulsioni, sistemi auto-emulsificanti e liposomi, aerosol e polveri anidre per inalazioni, formulazioni abilitanti di farmaci poco solubili per somministrazione orale (dispersioni solide, formulazioni abilitate con eccipienti funzionali e/o processi, matrici gastroritentive). Rilevanti strumenti biofarmaceutici per simulare il trasporto di farmaci sono disponibili per somministrazione orale (cell culture systems) e attraverso la pelle (pelle asportata).

Processi target per i quali sono disponibili strumenti di screening e apparecchiature per la produzione: essiccazione o congelazione a spruzzo, liofilizzazione, micro-incapsulatore, estrusione hot-melt, granulazione bagnata, asciutta e fusa, pastigliatori. Tutte le ricerche di formulazione sono seguite con strumenti analitici e caratterizzazione dei materiali. Screening e modelli di previsione (incluso la simulazione numerica) sono disponibili e/o sotto valutazione per nuovi processi.

Carlotta Marianecchi (Dip.to Chimica e Tecnologia del Farmaco, UniRoma, La Sapienza)

### ***Nanohydrogels and Nanobubbles platforms for biomedical applications***

Sono illustrati due brevetti relativi a nano-sistemi utili nella somministrazione del farmaco.

- i) la preparazione di varie formulazioni nano-bolle da fosfolipidi e surfattanti, che possono intrappolare simultaneamente agenti di contrasto ultrasonici (UCAs) e terapeutici e sono adatti per applicazioni teranostiche.
- ii) la preparazione e il caricamento di nano-idrogel su matrici polisaccaridiche derivatizzate con gruppi idrofobici possono formare nano-sistemi per trattamento in autoclave con un ciclo standard. Lo stesso trattamento permette in "a one pot step" il caricamento di nano-particelle con un appropriato farmaco idrofobico e non termo-labile.

Giuseppina Sandri (Dip.to Scienza del Farmaco, UniPv,)

### ***Electrospun scaffolds based on chondroitin sulfate/chitosan/pullulan combinations for wound healing***

Il Dipartimento di Scienza del Farmaco dell'Università di Pavia ospita tre dei maggiori laboratori di ricerca impegnati in differenti aree tecnologiche di ricerca: farmaceutica, nutraceutica e dispositivi medicali (medical devices) e relativa metodica analitica.

- i) Laboratorio per lo sviluppo e la tecnologia delle formulazioni (sezione del farmaco) si occupa della sintesi di nuovi prodotti per uso oftalmico e vaginale a base di polimeri - per aumentare la solubilità del farmaco - e nano-particelle lipidiche.
- ii) Laboratorio per lo sviluppo e la tecnologia delle formulazioni (sezione dispositivi medici e test) si occupa d'impianti polimerici per la riparazione dei tessuti biologici e diverse valutazioni in vitro quali: proprietà muco-adesive, penetrazione/permeazione del farmaco in/fra modelli di membrane animali e tessuti. Valutazione *in vivo* (murine model) e *in vitro* (cell model) delle proprietà di guarigione delle lesioni.
- iii) Laboratorio Chimica del Cibo e Prodotti Nutraceutici si occupa di nuovi metodi di estrazione e isolamento di componenti bioattivi dalla pianta con attività antiossidanti, antiinfiammatorie e antimicrobiche; caratterizzazione chimica di estratti dalle piante alimentari mediante la determinazione dei componenti principali (marker compounds) o analisi HPLC-MS; determinazione *in vitro* (metodi chimici e biologici) delle attività antiossidanti e antiinfiammatorie di estratti dalle piante alimentari. Tecnologia brevettata per nano-emulsioni basate su sali di chitosano come agente stabilizzante (brevetto MI2014A001812); Piattaforma tecnologica brevettata per la somministrazione via mucosa di emoderivati e stabilizzazione della stessa [Biomed Device S.r.l. (Reggello, FI, IT), patent US2011/0280952 A1]. Prodotti naturali con proprietà nutrizionali e nutraceutiche isolati da piante alimentari (prodotti agricoli primari) e prodotti di scarto della produzione del caffè, del vino etc. utilizzabili come sostituti del cibo o alimenti funzionali.



Giulia Pasotti (Dome Matrix, UniPv)

### ***Dome Matrix***

L'Impresa è basata sui prodotti Dome Matrix - una piattaforma tecnologica per la produzione di un farmaco orale poli-pillola - derivanti dall'assemblaggio di moduli individuali contenenti uno o più farmaci in differenti sequenze. Ciò unisce alla versatilità del dosaggio il rilascio cinetico controllato del singolo farmaco per una terapia più efficace e può essere applicato a varie combinazioni di farmaci. Il mercato mondiale del farmaco è caratterizzato dalla diminuzione di nuove molecole e un crescente interesse per gli equivalenti (generici) e/o nuove forme di somministrazione. Un'Impresa che acquisisce

la tecnologia Dome Matrix brevettata può rinnovare il portafoglio e vendere un unico prodotto con più farmaci combinati. La strategia per il trasferimento della tecnologia consiste in una licenza per la produzione e la vendita del prodotto finale per l'impresa cliente in cambio del pagamento dovuto per l'accesso al brevetto e le royalties sulle vendite. In alternativa si potrebbe considerare un profit-sharing nel caso di produzione diretta.

Pharmintech 2016 con il "Pharmintech Awards" ha premiato i progetti più innovativi presentati nell'ambito di questa prima edizione e selezionati da una giuria di tecnici composta da AFI, Consorzio Tefarco Innova e UCIMA.

Per la prima categoria in concorso "Mondo accademico", il premio è stato consegnato a Francesca Vitali, per uno studio di bioinformatica basato su reti di proteine per la scoperta di nuove terapie, con un nuovo approccio a diversi casi di tumore, soprattutto tumori al seno. Menzione speciale a Carlo Barracchia - con il progetto "Rilevazione della vitalità" - per l'utilizzo del microscopio a forza atomica per la misura della vitalità delle cellule in ambito farmaceutico e tossicologico e a Giulia Pasotti con il progetto "Dome Matrix", un'idea pratica e utile per il rilascio controllato e sostanze compatibili.

Per la categoria, "Newco", il premio è stato assegnato a BeeNext con il progetto "Arachno", un sistema innovativo per la sintesi, con miscele di vari gas, adattabile a diversi ambiti di utilizzo grazie alla customizzazione dell'apparecchiatura. Sono state assegnate, inoltre, due menzioni speciali, a PharmaFilm per il progetto "Malt-O-Fast" per l'utilizzo di film bioadesivi di maltodestrina e glicerolo per il rilascio nella mucosa orale, e a PlumeStars, che ha presentato "Inhalable antibiotic dry powders", una ricerca sulla fibrosi cistica.

Quattro le aziende premiate per la categoria "Espositori Pharmintech 2016". Phyllon, azienda tedesca specializzata nelle soluzioni di controllo, ha presentato "Optical Coherence Tomography" per la caratterizzazione online del processo di rivestimento delle compresse con un processo controllato che permette il rilascio in tempo reale. Cavanna Packaging Group è stata selezionata tra i vincitori con "Cavanna Ultrasonic sealing", un'ipotesi di applicazione industriale in macchina di produzione con elementi di valutazione oggettivi. Premiato anche "Antares Tracking System" di Antares Vision, una soluzione integrata ai requisiti internazionali del track & trace. Infine, è stata premiata l'azienda IGB (Industrie Grafiche Bressan) per il progetto "Tamper evident folding Box", una soluzione funzionale e a basso costo applicabile alle linee di confezionamento veloci.

L'innovazione lungo l'intera supply chain è stata rappresentata grazie alla speciale area dimostrativa "Drug Supply Chain: The Workroom" Organizzata da Pharmintech, in collaborazione con ISPE Italy Affiliate e grazie al supporto in qualità di Advisor di LifeBee, "The Workroom" ha rappresentato uno spazio dove riflettere sulle prospettive della Supply Chain del farmaco, quale combinazione dei cambiamenti in corso sui temi della tracciabilità, della catena del freddo e delle opportunità offerte dalle tecnologie emergenti. "The Workroom" ha posto l'attenzione sul ciclo del prodotto finito, dalla produzione secondaria al paziente, attraverso quattro percorsi: lo stabilimento e la sua logistica, il controllo della Cold Chain, il processo di Serializzazione e Track & Trace, la più generale logistica di distribuzione.

Importante il contributo di Sanofi Pasteur, Lilly, Amec Foster Wheeler, Chiesi Farmaceutici, Alfa Wasserman, Recipharm, Zet - Pharma Logistic Services, Savio Industrial, EMVO.