



**SALUTE E BENESSERE:
UN VIAGGIO TRA
PASSATO,
PRESENTE E FUTURO.**



**Università
degli Studi
di Ferrara**

**Come ci curiamo oggi:
PÌGLIATE 'NA PASTIGLIA!**

**INNOVAZIONE ISPIRATA dalla NATURA
per CREARE un NUOVO BENESSERE**

Anna Baldisserotto

Docente in ambito CHIMICO-FARMACEUTICO
Dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie

Invenzione e Innovazione

LA CHIMICA DEL XXI SECOLO VUOLE INNOVAZIONE TECNOLOGICA



TUTTE le **INVENZIONI** hanno un **IMPATTO** così **FORTE** da **GENERARE** altre **INVENZIONI** e quindi sono in grado di **GENERARE** una **INNOVAZIONE RADICALE**?

NO...sono poche quelle che lo fanno!

SOLO L'INNOVAZIONE e **MODERNE TECNOLOGIE** possono guidare una crescita *sostenibile* dell'industria chimica



CAMBIARE i protocolli di produzione esistenti
APRIRSI al cambiamento

INVENZIONE vs INNOVAZIONE

Bob Metcalfe, inventore di Ethernet, pioniere della tecnologia, apriva le sue conferenze dicendo

“Invention is a flower, innovation is a weed”

(“l’invenzione è un fiore, l’innovazione è un’erba infestante”)



“L’invenzione è un fiore” bello da osservare, una singolarità che col tempo diventa un ricordo

“L’innovazione è come la gramigna” che si espande “positivamente” e, in poco tempo, autonomamente ricopre tutto il terreno disponibile



se **INVENZIONE** è un **sasso** gettato nello stagno

INNOVAZIONE è l'effetto delle onde concentriche che si allontanano da quel punto



INVENTORE
che ruolo ha?

INNOVATORE
che ruolo ha?

l'INNOVATORE può diventare IMPRENDITORE!



IDEA

TEORIA-RICERCA-SPERIMENTAZIONE

INVENZIONE

DESIGN-PROTOTIPO-SVILUPPO

INNOVAZIONE

**INDUSTRIALIZZAZIONE-CAMBIAMENTO
COMMERCIALIZZAZIONE**

PRODOTTO di cui il mercato e la società non riescono più a fare a meno

INVENZIONE

INNOVAZIONE

«BREAKTHROUGH»

*Scoperta importante, passo avanti,
vera svolta innovativa tecnologica*

un **ELEMENTO** che rende possibile qualcosa che
la stragrande maggioranza della popolazione riteneva impossibile

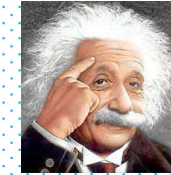
sono **EVENTI RARI**, nati molto spesso da approfondimenti
scientifici, che riescono a cogliere tutti di sorpresa

SODDISFANO ESIGENZE precedentemente **NON PERCEPITE**

RUOLO degli INVENTORI nella creazione del BREAKTHROUGH

4 MODALITA' INVENTIVE principali:

1. **Theory driven** riguarda come **COMPRENDERE** e **INTERPRETARE**



Einstein

2. **Data driven** riguarda come **ANALIZZARE** per creare modelli



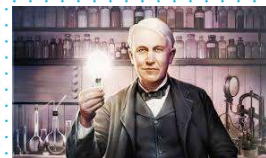
Fleming e Mendel

3. **Method driven** riguarda come vengono **RACCOLTE** le **INFORMAZIONI**



Pasteur

4. **Need driven** si riferisce allo **SCOPO** ed al **SENSO** dell'**INVENZIONE**, che non riguarda solo la curiosità ma anche il fare la differenza nel mondo



Edison

1-2-3 seguono percorso di coinvolgimento **COGNITIVO** con il mondo e con l'elaborazione delle informazioni
l'approccio guidato dal bisogno (4) è parallelo alla domanda CHE COSA SERVE?

negli ultimi 50 anni **QUALE TIPO** di **RICERCA** ha dato più **FRUTTI** in termini di **BREAKTHROUGH**?

RICERCA RADICALE

«**IDENTIFICA UN PROBLEMA IMPORTANTE** e **SEGUILO FINO ALLA SUA RADICE**»



è una ricerca

PROBLEM DRIVEN



genera

BREAKTHROUGH

Innovazione tecnologica

EFFICIENZA nel mettere a **CONFRONTO** le 2 **DOMANDE CHIAVE**

“**COS'È POSSIBILE?**” e “**COSA SERVE?**”

ottica di ottenerne **SINERGIE** tra **SCIENZATI/INVENTORI** e **ESPERTI** di **MERCATO**

Scoperta e sviluppo dei farmaci: quale SFIDA?



CLINICA

TARGET BIOLOGICO



BIOCHIMICA

L'IDEA di un FARMACO

- individuazione di un possibile **BERSAGLIO FARMACOLOGICO SPECIFICO**
- **ELEVATA POTENZA**
- **A BASSE CONCENTRAZIONI**



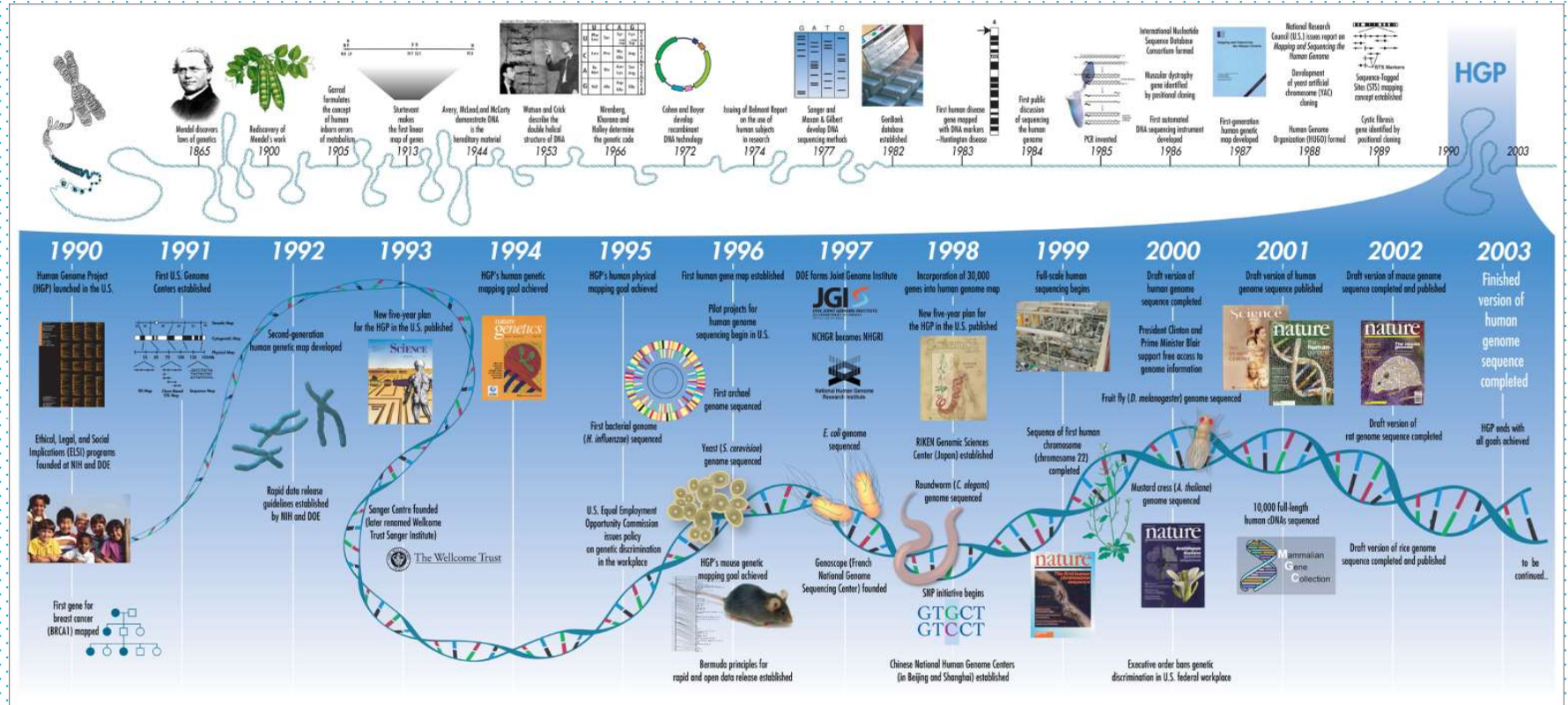
BIOLOGIA
MOLECOLARE



BIOLOGIA
CELLULARE



FARMACOLOGIA



PROGETTO GENOMA UMANO: MAPPATURA del DNA umano
 (è un **BREAKTHROUGH!!**)

NUOVI TARGET BIOLOGICI

1999 - 500 TARGET BIOLOGICI
 2009- 18.000 TARGET BIOLOGICI

il GIUSTO TARGET per la GIUSTA MALATTIA

le **BIOTECNOLOGIE FARMACEUTICHE** in Italia

RUOLO BIOTECNOLOGIE in AMBITO FARMACEUTICO

Non solo tecnologie per produzione di nuovi farmaci
MA

VERO e PROPRIO INCUBATORE di INNOVAZIONI

Comprensione della patogenesi delle malattie
al fine di sviluppare la **migliore strategia** per diagnosi, terapia e follow-up

NUOVO MODELLO di RICERCA che porta a

MEDICINA PERSONALIZZATA

FARMACI PIÙ EFFICACI

MIRATI alla CURA di una SPECIFICA POPOLAZIONE,
SE NON ADDIRITTURA alla CURA di **SINGOLI PAZIENTI**

CRITERI per la CLASSIFICAZIONE dei FARMACI INNOVATIVI e dei farmaci oncologici innovativi ai sensi dell'articolo 1, comma 402 della legge 11 dicembre 2016, n. 232



Articolo 1. Sono approvati i criteri per la classificazione dei farmaci innovativi, la procedura di valutazione e i criteri per la permanenza del requisito dell'innovatività ai fini dell'eventuale riduzione del prezzo di rimborso, di cui all'Allegato 1, che costituisce parte integrante della presente determinazione.

MODELLO di VALUTAZIONE dell'INNOVATIVITÀ del farmaco:

unico per tutti i farmaci

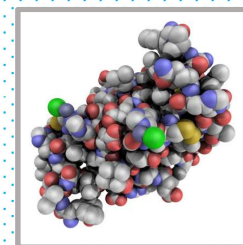
MA è previsto l'utilizzo di ulteriori **indicatori specifici**

MODELLO prevede **APPROCCIO MULTIDIMENSIONALE:**

1. **Bisogno terapeutico**
2. **Valore terapeutico aggiunto**
3. **Qualità delle prove (robustezza degli studi clinici)**



**Farmaci Biologici
e Biotecnologici**



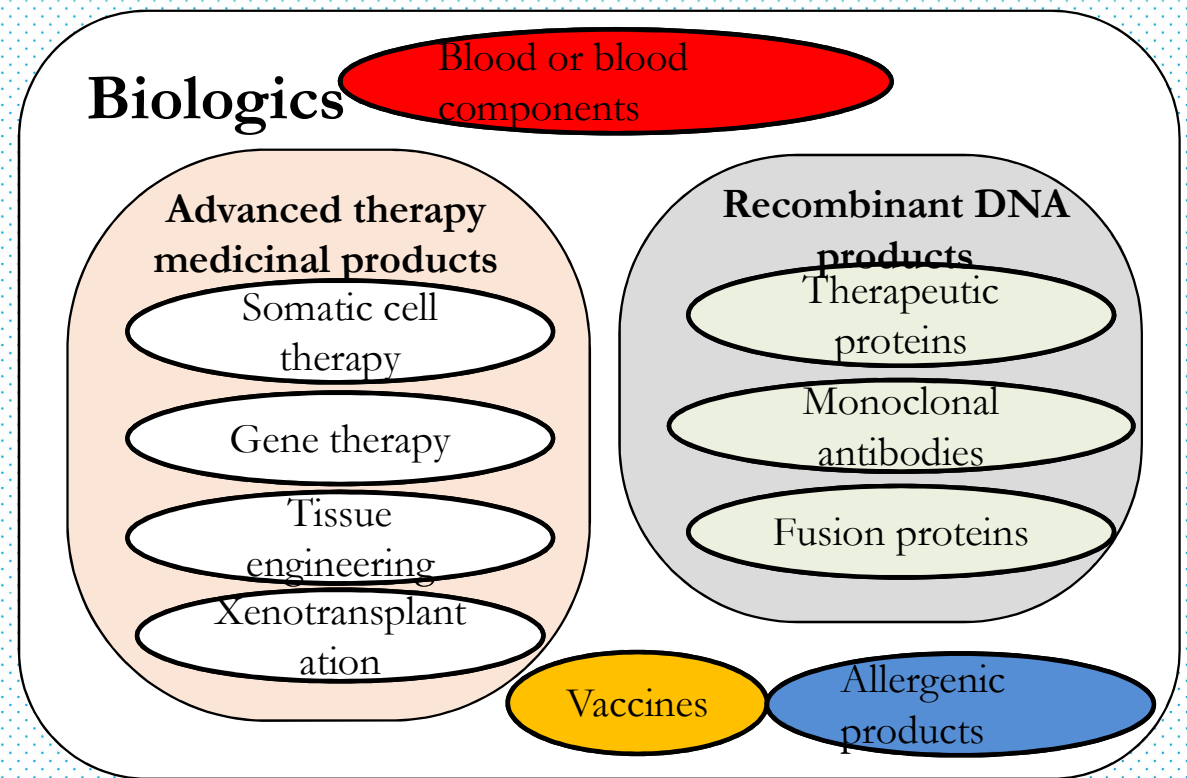
VANTAGGI dei FARMACI BIOTECH

PIU' dell' 80% delle INDICAZIONI TERAPEUTICHE dei FARMACI BIOTECH sono per
PATOLOGIE con ESIGENZE di CURA ALTAMENTE INSODDISFATTE
(tumori, diabete, fertilità, etc.)

=

POTENZIALE di CRESCITA ALTISSIMO

- **MINORE TOSSICITÀ**
- **MECCANISMO D'AZIONE NOTO**
- **AZIONE PIÙ MIRATA E SPECIFICA**
- **MAGGIORE SICUREZZA**
- **POTENZIALITÀ DI "PERSONALIZZARE" LE TERAPIE**



Biologia

Chimica

**Tecnologia
dei
processi**

BIOTECNOLOGIA ricerca
l'ORIGINE MOLECOLARE
delle MALATTIE

**MIGLIORARE
EFFICACIA**

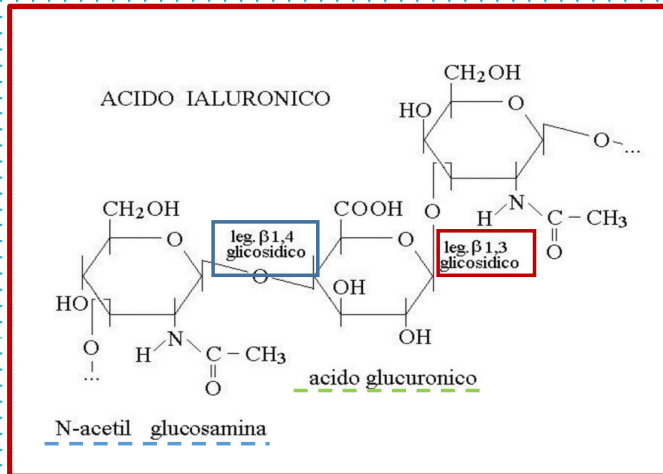
**RIDURRE
incidenza
EFFETTI
COLLATERALI**

ACIDO IALURONICO (HA, Hyaluronic Acid)

L'acido ialuronico è una **sostanza prodotta naturalmente dal corpo umano**, presente in diversi tessuti, come nella **cartilagine**, nei **tendini**, nel **liquido sinoviale** e soprattutto nella **pelle**.

Nella **pelle** le molecole di acido ialuronico costituiscono la principale componente dei riempitivi negli spazi intracellulari e loro funzione di mantenere il **giusto grado di idratazione, turgidità ed elasticità dei tessuti**.

Con l'avanzare dell'età la quantità di acido ialuronico diminuisce, e la pelle perde volume e tonicità.

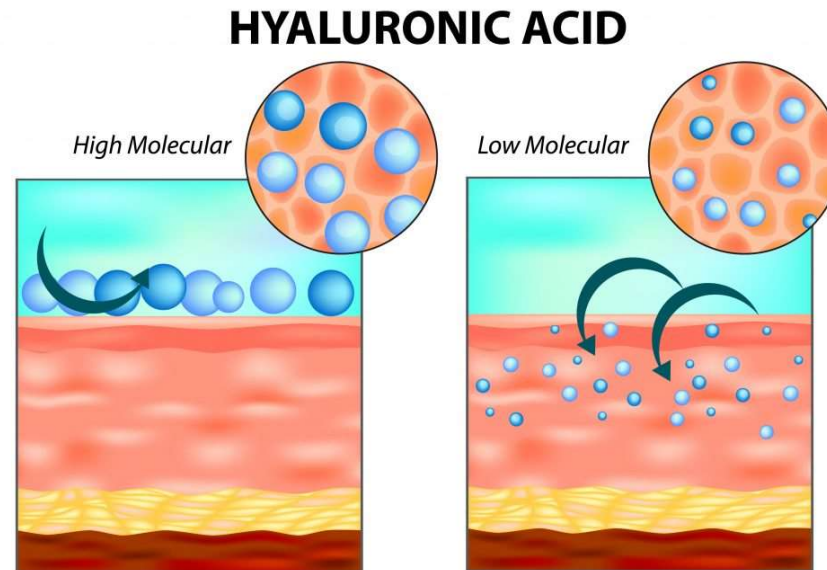


Biopolimero polisaccaride

n- determina il peso molecolare (PM) del polimero, il PM determina le proprietà chimico-fisiche, biologiche e, quindi, le differenti applicazioni medico-farmacologico-estetiche di AI

La LUNGHEZZA della CATENA di acido ialuronico determina la profondità di penetrazione della stessa

L'acido ialuronico ad **ALTO PESO MOLECOLARE** (1800-3000 kDa), ha un'azione filmante ed idratante grazie all'elevata capacità di trattenere l'acqua. Crea un film protettivo sullo strato corneo che consente una diminuzione della TEWL (Trans Epidermal Water Loss) della cute.



Un peso molecolare **ESTREMAMENTE BASSO** (20-100 kDa) riesce a penetrare negli strati più profondi dell'epidermide permettendogli di esplicare un'attività riparatrice, rigenerante ed antiage, incrementando l'elasticità della pelle e riducendo la profondità delle rughe.

L'acido ialuronico ha proprietà **idratanti, riparatrici e rigenerative** a seconda del peso molecolare.

- ACIDO IALURONICO disciolto in soluzione acquosa: **IDROGEL**, dovuto alla formazione di un' estesa rete di legami ed interazioni di vario tipo
- **tale RETICOLO è tanto più compatto e, quindi, viscoso, quanto maggiore è il PM del biopolimero (poiché maggiori sono le interazioni) o la sua concentrazione**
- Poiché il reticolo polimerico di HA si forma grazie a interazioni deboli, esso è temporaneo: si tratta, quindi, di un GEL REVERSIBILE



*Reticolo ordinato,
compatto e viscoso*



*Reticolo disordinato,
lasso e meno viscoso*

Le **proprietà reologiche** delle soluzioni di AI (=idrogeli) lo rendono ideale per utilizzi in campo medico, farmaceutico, e cosmetico, poiché consentono una semplice applicazione del prodotto, ed una rapida immobilizzazione della formulazione a livello del sito bersaglio

Ortopedia
Reumatologia
Dermatologia
Chirurgia estetica
Oftalmologia
Cosmesi



PURE PLUMP HA4 ACIDO IALURONICO



PRODUZIONE dell'ACIDO IALURONICO

Produzione di HA: estrazione dalle creste di gallo

-1° metodo utilizzato industrialmente

-estrazione complessa

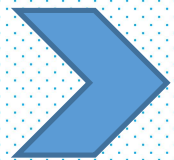
-**potenziali reazioni allergiche e infiammatorie dopo iniezione; problemi etici**

-rese discrete: 7,5 mg/ml di HA

MA Quantità di HA totale prodotto insufficiente per soddisfare la domanda

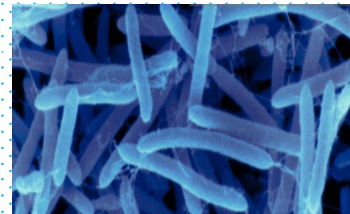
INNOVAZIONE:
PRODUZIONE BIOTECNOLOGICA

Ingegneria metabolica e genetica: nuovi approcci produttivi

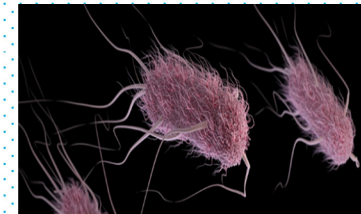


- ✓ BATTERI «addestrati» a produrre, attraverso uno specifico processo di fermentazione, acido ialuronico con elevato standard di qualità richiesto in campo medicale

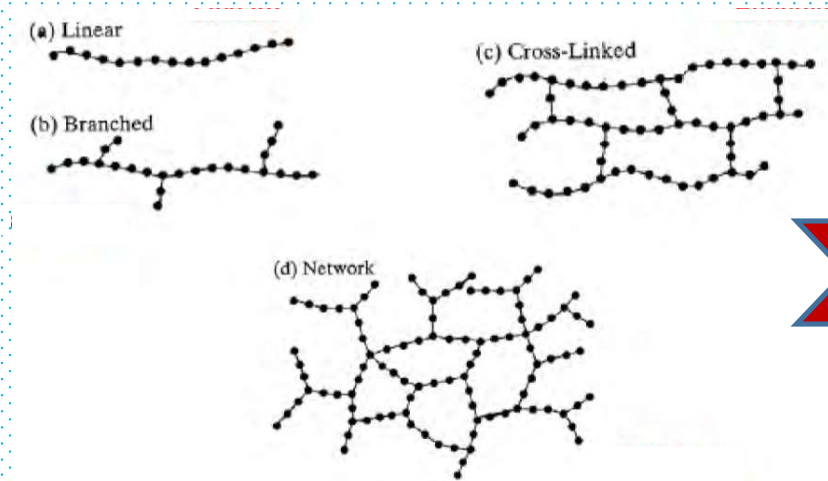
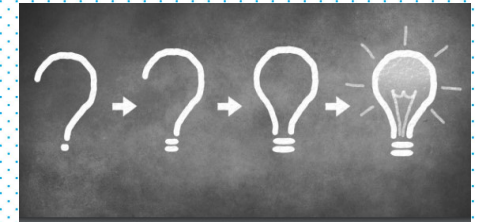
Bacillus subtilis



Escherichia coli

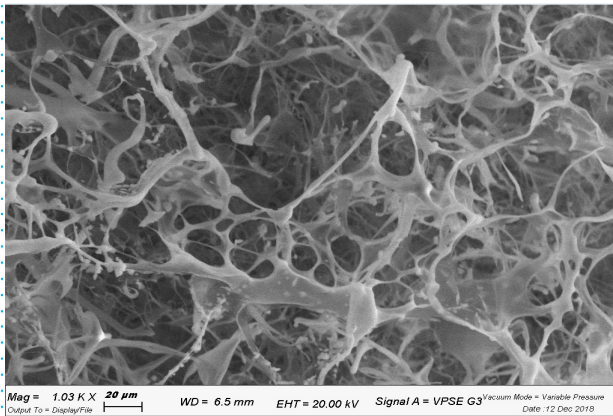


PROBLEMA: Le molecole di HA vengono attaccate da enzimi Hyal-1 e Hyal-2 (ialuronidasi) che ne inducono la degradazione riducendone il tempo di permanenza in sito



Modifiche apportate alle Catene di HA attraverso **MOLECOLE LINKER** o **CROSS-LINKANTI**

NUOVI DERIVATI



- ✓ **BIOCOMPATIBILI**, non tossici
- ✓ maggiore resistenti all'azione enzimatica delle ialuronidasi proporzionalmente al grado di reticolazione
- ✓ potenziali sistemi per il rilascio controllato dei farmaci

MOLECOLE ATTIVE



PROPRIETA' ANTIBATTERICHE
PROPRIETA' ANTI-INFIAMMATORIE
FIBROSI CISTICA

GRAZIE per l'ATTENZIONE