

Inside-looking out

Direcții strategice de perspectivă – nanotehnologii
cu aplicații biofarmaceutice

Misu Moscovici

Irina Lupescu

Radu Albuлесcu

Institutul National de C-D Chimico Farmaceutica

Corelarea intre Strategia Nationala 2007-2013 si PC7 in domeniul Nanotehnologiilor

CEEX

Modulul	Nr. de proiecte	
	2005	2006
Proiecte de cercetare-dezvoltare complexe	59	83
Proiecte de dezvoltare a resurselor umane pentru cercetare	27	17
Proiecte de promovare a participării la programele europene și internaționale de cercetare	1	14
Proiecte de dezvoltare a infrastructurii pentru evaluarea și certificarea conformității	-	5
% din total proiecte CEEX	15	16

Corelarea intre Strategia Nationala 2007-2013 si PC7 in domeniul Nanotehnologiilor

SN – 2007-2013

Arii tematice PC 7	Domenii prioritare conf. strategiei nationale
Sanatate	Sanatate
Alimentatie, agricultura si biotehnologii	Agricultura, securitate si siguranta alimentara
	Biotehnologii
Tehnologii informationale si de comunicatii	Tehnologiile societatii informationale
Nanostiinte, nanotehnologii, materiale si noi procese de productie	Materiale, procese si produse inovative
Energie	Energie
Mediu si schimbari climatice	Mediu
Transporturi, inclusiv domeniul aeronautic	-
Stiinte socio-umane	Cercetari socio-economice si umaniste
Spatiu si securitate	Spatiu si securitate
Fizica nucleara	-
Stiinte de baza	-

Corelarea intre Strategia Nationala 2007-2013 si PC7 in domeniul Nanotehnologiilor

SN – 2007-2013

Pana in 2006, nanostiintele si nanotehnologiile s-au regasit in mod explicit in programele nationale de cercetare;

In strategia nationala de cercetare dezvoltare si inovare 2007 – 2013 acest domeniu nu este definit ca atare ca prioritar (spre deosebire de PC 7), ci este mentionat in cadrul obiectivelor domeniului “Tehnologiile societatii informationale”, astfel: **“realizarea de produse bazate pe cercetări în nanoelectronică, fonică, micro-și nanosisteme, din gama componentelor și sistemelor inteligente”**.

DIRECȚII STRATEGICE DE PERSPECTIVĂ – NANOTEHNOLOGII – CU APLICATII BIOFARMACEUTICE

1. Definirea/denumirea priorității strategice: Farmaco-nanotehnologii

- Domeniu interdisciplinar ce aplica principiile ingineresti, ale stiintelor vietii si nanostiintelor si nanotehnologiilor in scopul dezvoltarii de solutii specifice pentru dezvoltare unor forme farmaceutice avansate de distributie si eliberare a medicamentelor, dar si in vederea dezvoltarii de noi aplicatii pentru facilitarea cercetarilor in domeniul descoperirii de noi medicamente

10. Corelare cu strategia europeana



PROGRAM CADRU

COOPERARE	IDEI
OAMENI	CAPACITATI

- **TEME COOPERARE:**
 - * Health
 - * Food, Agriculture and Fisheries, Biotechnology
 - * Information & communication technologies
 - * **Nanosciences, nanotechnologies, materials & new production technologies**
 - * Energy
 - * Environment (including Climate Change)
 - * Transport (including aeronautics)
 - * Socio-economic Sciences and the Humanities
 - * Space
 - * Security
 -
 - * Coordination of Research Activities
 - * Joint Technology Initiatives

2. Motivarea propunerii

2.1 Cerinte sociale si stiintifice:

In domeniul farmaceutic si biomedical, se poate considera ca recursul la tehnologiile clasice de conditionare a atins un prag maxim in ce priveste mijloacele clasice de distributie si eliberare, limite dictate de organizarea moleculara si caracteristicile structurale si functionale ale diverselor bariere biologice, ca si de aparitia unor abordari terapeutice de frontiera ce reclama modificarea conceptula si aparitia unor noi mijloace de interventie.

2. Motivarea propunerii

2.1 Cerinte sociale si stiintifice:

Numeroase maladii severe se confrunta cu necesitatea gasirii unor solutii noi de mai mare eficacitate, in timp ce exista inca patologii grave (cum ar fi cancerurile intracraniene si alte maladii neurologice degenerative), pentru care nu exista inca solutii valabile pentru traversarea barierei hematoencefalice.

Investigatiile biomedicale au conturat noi potentiale tinte terapeutice, care sunt inabordabile pe calea terapilor farmaceutice (sau altor metode terapeutice disponibile in prezent), in schimb ar putea fi abordate eficient prin terapii moleculare de tipul terapilor genice, silentierea genelor, transfectia cu microRNA sau inhibitori.

2. Motivarea propunerii

2.1 Cerinte sociale si stiintifice:

Extinderea productiei si utilizarii nanomaterialelor – in domeniul alimentar, farmaceutic, cosmetic, medical, dar si in domenii “tehnice”, creste riscul expunerii si implicit, al efectelor adverse asupra omului. Impactul materialelor nanostructurate asupra sanatatii necesita o estimare riguroasa, dupa norme si cu metode similare ca acuratete cu metodele aplicate in cazul altor clase de produse si materiale destinate acelorasi utilizari.

2. Motivarea propunerii

2.1 Cerinte sociale si stiintifice:

Extinderea productiei si utilizarii nanomaterialelor – in domeniul alimentar, farmaceutic, cosmetic, medical, dar si in domenii “tehnice”, creste riscul expunerii si implicit, al efectelor adverse asupra omului. Impactul materialelor nanostructurate asupra sanatatii necesita o estimare riguroasa, dupa norme si cu metode similare ca acuratete cu metodele aplicate in cazul altor clase de produse si materiale destinate acelorasi utilizari.

2. Motivarea propunerii

2.2.1 Nivelul actual:

Cercetarea in domeniul nanotehnologiilor este definita ca prioritara, avand dedicate programe speciale de finantare, ce acopera atat componenta de cercetare, cat si dezvoltarea infrastructurilor si resurselor umane.

Domeniul nano-farmaceutic – ce inscrie dezvoltarea de sisteme terapeutice, de diagnostic, precum caracterizarea toxicologica (inclusiv dezvoltarea si validarea de noi metode dedicate) sunt prezente tematice constante.

Cadrul de reglementari privind regimul de utilizare, aprobare si testare a produselor este pe agenda organizatiilor profesionale si de reglementare/legislatie.

2. Motivarea propunerii

2.2.1 Potentialul existent pe plan national

- Preocuparea in domeniu este prezenta intr-un numar considerabil de organizatii (institute de cercetare, universitati).
- Pe plan national, cercetarea in acest domeniu a cunoscut o evolutie ascendenta, ce poate fi ilustrata prin dinamica proiectelor de cercetare si, mai ales, a publicatiilor cu autori din Romania in fluxul principal al cunoasterii.

3. Priorități strategice pentru activitatea de cercetare

3.1 Obiective științifice

- **Domeniu de aplicare:** dezvoltarea cunoașterii și tehnologiilor nano-farmaceutice, structurate pe următoarele obiective:
- Dezvoltarea de noi forme terapeutice și de noi generații de medicamente și mijloace terapeutice
- Dezvoltarea unor “instrumente nanotehnologice” adecvate “analizei” în domeniul farmacologiei, cum ar fi “single cell chips” și nanosenzori
- Dezvoltarea, validarea și aplicarea coerentă a unui set adecvat de metode de testare a proprietăților farmacologice (PK, PT, PD)

3. Priorități strategice pentru activitatea de cercetare

3.2. Directii de actiune/obiective derivate:

- **3.2.1 Forme nanofarmaceutice:**
- dezvoltarea formelor farmaceutice nanostructurate de tip “pasiv” – lipozomi, nanoparticule
- dezvoltarea de forme nano-farmaceutice moderne – forme de transport dirijat cu dispozitive externe, “autonome” (cu capabile de recunoastere si fixare pe tintelor moleculare specifice), cu eliberare controlata (comandata)
- solutii biomimetice nanostructurate destinate livrării intacelulare de agenti terapeutici conventionali, sensibilanti, substante te contrast, ori unor mijloace terapeutice de generatie nou (“atacul” asupra unor tinte genice sau epigenetice)
- dezvoltarea metodologiilor de investigatie specifica, adecvate caracterizării fizico-chimice si evaluării siguranței si eficacității terapeutice a nano-farmaceuticelor

3. Priorități strategice pentru activitatea de cercetare

3.2. Directii de actiune/obiective derivate:

- **3.2.2 Nano-sisteme farmaceutice cu control extern**
- Nanoparticule, nanofluide si nanocompozite magnetizabile

- **3.2.3. Aplicatii ale nanotehnologiilor in farmacologie**
- sisteme integrate bazate pe solutii nanotehnologice in instrumentatia de noua generatie (nano si micro-arrays, senzori)
- nanosenzori/nanodispozitive mobile aplicabile in monitorizarea in situ (in vivo)

3. Priorități strategice pentru activitatea de cercetare

3.2. Directii de actiune/obiective derivate:

3.2.4 Managementul riscului (nano-toxicologie si nano-farmacotoxicologie)

- Dezvoltarea si validarea de noi modele experimentale de evaluare/predictie a sigurantei si eficacitatii,
- Dezvoltarea de algoritmi predictivi “in silico” pentru predictia sigurantei si eficacitatii produselor si interventiilor bazate pe nanotehnologii
- Caracterizare si screening toxicologic

3.2.5. Solutii pentru diagnostic si monitorizare

- Dezvoltarea aplicatiilor pentru imagistica in vivo
- Trasori nanostructurati (Nano-tags)

3. Priorități strategice pentru activitatea de cercetare

3.2. Obiective de natură administrativă, legislativă și logistică

3.2.1 Administrativ/legislativ

- Includerea explicita a “nanofarmacologiilor” între obiectivele Strategiei naționale de Cercetare - Dezvoltare - Inovare și includerea activităților în ariile tematice specifice
- Inițierea unor organisme consultative similare “Comitetului de program” ce funcționează pentru ariile tematice ale Programului Cadru, destinate analizei apelurilor de competiție și armonizării între ariile tematice.
- Actualizarea pachetului de reglementări legale conținutul datelor de siguranță/securitate referitoare la produsele destinate aplicațiilor în domeniul nano-farmaceutic și nano-biomedical.
- Actualizarea și armonizarea politicilor naționale, reglementărilor și ghidurilor privind testele de biosecuritate specifice cu cele în vigoare pe plan internațional (CE, OMS, NIH).

4. Beneficii estimate:

- Dezvoltarea cunoșterii și ulterior, a unor noi “tehnologii” nanofarmacologice și nano-medicale avansate, cu aplicabilitate clinică, în beneficiul pacienților.
- Descoperirea și aplicarea unor soluții pentru cerințe terapeutice ce nu pot fi rezolvate prin metodologia actuală disponibilă în sistemul de sănătate; asigurarea gradului necesar de eficacitate și siguranță funcțională
- Dezvoltarea competențelor științifice și practice necesare dezvoltării și aplicării metodelor avansate de pentru realizarea și obținerea de nano-produse cu aplicabilitate terapeutică, dar și în domenii conexe ce furnizează suport și servicii specifice
- Potențiala stimulare a mediului industrial, în special emergentă unor IMM-uri înalt inovative capabile să producă și să furnizeze materiale/componente, accesorii ori echipamente specifice pentru nano-tehnologiile farmaceutice.

5. Autoritatea initiatora si institutii participante

- **INITIATORI**
- Pentru aspectele privind problemele stiintifice si legale: (inclusiv finantarea actiunilor):
 - **Ministerul Educatiei si Cercetarii** – Autoritatea Nationala Pentru Cercetare Stiintifica
- Pentru alte aspecte privind implementarea (sprijin dezvoltare institutionala)
 - **Ministerul dezvoltarii regionale**
 - **Ministerul de Finante**
 - **Ministerul Economiei, Comertului si Mediului de Afaceri**
- Aspecte privind reglementarea:
 - **Ministerul Sanatatii**
 - **Agentia Nationala a Medicamentului**
 - **Oficiul Tehnic pentru Dispozitive Medicale**
 - **Garda Nationala de Mediu, Agentia Nationala pentru Protectia Mediului**
- **Institutii participante:** Institute de cercetare dezvoltare din domeniul stiintelor fundamentale, nanostiintelor, bio-farmaceutic si biomedical, universitati, in etapele de consultare si ulterior, ca potentiali furnizori de servicii de cercetare

6. Grupuri tinta beneficiare

- Beneficiari finali: pacientii ce necesita interventii bazate pe utilizarea a noi solutii terapeutice, ce include forme nanofarmaceutice si “instrumente” de scara nanometrica functionalizate
- Institutii de sanatate si profesioniisti din sanatate – care vor beneficia de cunoasterea, expertiza si tehnologiile dezvoltate pe baza cercetarii nano-farmaceutice

7. Resursele necesare (umane, echipamente și financiare);

- **Resursele necesare (umane, echipamente și financiare);**
- Resurse umane
 - Specialisti din cercetare: nanostinte, farmaceutice, biomedicina-nanomedicina, medicina si domenii conexe. Este de estimat oportunitatea unor programe educationale specifice de formare in domeniu (sugerez o analiza competente existente vs. necesare - subiect pentru Actiuni Speciale si Suport)
- Echipamente si spatii de lucru:
 - Amenajari de spatii de lucru de tip camere curate
 - Echipamente: acoperire a necesarului de echipamente in principalele organizatii C-D, circa 50%, la nivelul de performanta adecvat pentru initierea cercetarilor; completari de dotare necesare pentru noi echipamente (tehnologii emergente) si extindere de capacitate
- Resurse financiare:
 - Pentru activitati de cercetare: 8-10 mil. RON/an (pentru un interval previzionat de 7 ani)
 - Pentru echipamente si dezvoltare de infrastructura: circa 20 mil RON (prin proiecte/actiuni specifice – primii 2 ani de implementare?)
- Actiuni speciale si suport (training, retele, coordonare): 300-500.000 RON/an

8. Actiuni privind implementarea



- **Comitet de program ?**
 - (elaborare si revizie documente strategice) ;
Coordonare cu MECT si Autoritati de finantare
- **Agenda Strategica de cercetare**
- **Planuri anuale de implementare**
- **Competitii**
 - Proiecte de cercetare
 - Actiuni speciale si suport
 - Proiecte de infrastructura
- **Finantari: multianuale**

9. Analiza/estimarea riscurilor de eșec în realizarea obiectivelor

Factori de risc potentiali	Evaluare
A. Resurse umane:	
- Disponibilitate si competente	Exista un numar suficient de specialisti pentru domeniu, ilustrat si prin numarul destul de bun de publicatii pe domeniu; Echilibrul este totusi defavorabil specialistilor in stiinte biomedicale. Masa critica pentru start, atinsa. Nu poate fi considerata o amenintare majora.
- Distributie	Predomina colective restranse, dispersate in diverse centre de cercetare. Au fost deja formate retele si parteneriate. In masura dependentei de utilizarea unor infrastructuri bazate pe spatii clasificate si fluxuri controlate, proiectele ar trebui sa poata regrupa cercetatorii din grupuri diferite in institutiile gazda.
- brain drain	Relativ severa; fenomenul este acutizat in perioada recenta, si poate afecta stabilitatea si fezabilitatea unui proiect. Masuri de stimulare si motivare a personalului pentru diminuarea riscului
B. Aspecte tehnico-stiintifice	
- Complexitatea si dificultatea tematicii	Nivelul de expertiza si dotarea cu echipamente permit abordarea cercetarii in domeniu
- Actualitatea si adecvarea tematicilor, fezabilitate	Procesul de definire a tematicii si selectia proiectelor vor asigura necesar de actualitate si indeplinirea cerintelor de expertiza si capacitate a participantilor
Amenintarile de tip A si B pot fi adresate eficient prin politicile de program si prin managementul de proiect.	
C. Resurse financiare	Derularea proiectelor de cercetare este dependenta in mod cert de nivelul si stabilitatea finantarii. Amenintare severa, ce poate fi controlata doar printr-o adecvare si constanta a politicilor la nivel national

Concluzii

- In scopul recuperarii decalajelor existente față de nivelul țărilor europene si al reformarii sistemul de CDI, incepand din 1999, Romania a adoptat o strategie de cercetare care a vizat, printre obiectivele sale, integrarea cercetarii nationale in aria europeana de cercetare prin corelarea domeniilor abordate in cadrul programelor nationale cu cele incluse in programele cadru europene de cercetare PC 5 – PC 7.
- In domeniul nanotehnologiilor aceasta corelare s-a reflectat atat in programul Matnantech din cadrul PNCDI I, in care o parte din tematicile si directiile de cercetare se suprapun cu cele din PC 6, dar mai ales in Programul CEEX in care arile tematice si directiile de cercetare aferente doemniului nanotehnologiilor sunt aceleasi cu cele din PC 7.

Concluzii

- Daca pana in 2006, nanostiintele si nanotehnologiile s-au regasit in mod explicit in programele nationale de cercetare, in strategia nationala de cercetare dezvoltare si inovare 2007 – 2013 acest domeniu nu este definit ca atare ca prioritar (spre deosebire de PC 7), ci este mentionat in cadrul obiectivelor domeniului “Tehnologiile societatii informationale”, astfel: **“realizarea de produse bazate pe cercetări în nanoelectronică, fonică, micro-și nanosisteme**, din gama componentelor și sistemelor inteligente”.
- Cu toate acestea, cercetarea dedicata nanostiintelor si nanotehnologiilor este necesara pentru realizarea unor obiective propuse in cadrul altor domenii prioritare ale strategiei nationale, ca, de exemplu: sanatate, biotehnologii, materiale, procese si produse inovative, care reprezinta de fapt principalele domenii de aplicare a nanotehnologiilor.

Concluzii

- Subdomeniul “Nanotehnologii cu biofarmaceutice” poate fi definit ca arie prioritara si inclus intre obiectivele strategiei nationale in de cercetare-dezvoltare-inovare in domeniul biotehnologiilor.
- Tematicile de cercetare au un puternic caracter multi- si interdisciplinar si “combina” elemente de ultima noutate provenind din “spatiul cercetarii biofarmaceutice” si din cel al “nanostiintelor”.
- Analiza situatiei domeniului a evidenciat principalele tendinte pe plan international, existenta unui nivele relevant de performanta si expertiza (ca resurse umane si infrastructura) pentru promovarea si sustinerea cu succes a domeniului de cercetare.

Concluzii

- Nanotehnologiile biofarmaceutice sunt identificate ca principalele “instrumente” – stiintifice si tehnologice pentru rezolvarea unor necesitati terapeutice stringente, inaccesibile solutiilor oferite de abordarile farmaceutice si medicale “clasice”, intre care enumeram:
 - Traversarea unor bariere biologice cvasi-impermeabile pentru agentii terapeutice in forme conventionale de administrare
 - Transportul dirijat si descarcarea selectiva a medicamentului la tintele terapeutice
 - “Constructia” (“structurarea”) instrumentelor terapeutice pentru terapiile genice si epigenetice
 - “Vehicule” sau alte structuri capabile de vectorizare si eliberare ce ating tinte terapeutice actualmente considerate ca “farmacologic inabordabile” (“un-druggable targets”).

Concluzii

- Caracterizarea toxicologica a nanomaterialelor, frecvent privita ca un sub-domeniu bine delimitat, nanotoxicologia, reprezinta o componenta indispensabila domeniului, asigurand atingerea cerintelor pentru reducerea/eliminarea riscurilor pentru viata si sanatate rezultate din utilizarea “nano” preparatelor farmaceutice si de diagnostic, precum si pentru estimarea riscurilor generate de expunerea “accidentala” la materiale nanostructurate cu destinatii non-medicale. Un subiect cheie este acela ar estimarii adecvarii si conformitatii cu reglementarile a metodelor de testare.

Concluzii

- O directie majora este cea a dezvoltarii “instrumentatiei” nanotehnologice pentru aplicatiile biomedicale si farmaceutice, prin noi platforme si bio (nano) cu aplicabilitate in diagnosticul si monitorizarea in vivo (in situ), precum si pentru cercetarea bio-medicala si farmaceutica.
- Alaturi de componenta majora, reprezentata de obiectivele stiintifice expuse, se identifica o serie de obiective-suport, ce adreseaza politicile si reglementarile domeniului, planificarea si alocarea financiara, pregatirea resurselor umane, aspectele etice, infrastructura de cercetare etc.

Concluzii

- Pacientii reprezinta beneficiarii finali ai rezultatelor progresului in cunoastere si tehnologie; “transferul” catre beneficiarul final este mediat de cateva grupuri tinta: asociatii de pacienti (ca forma “institutionalizata” de reprezentare a intereselor pacientilor), medici si alti specialisti din sistemul de sanatate (utilizatori ai rezultatelor), membrii ai comunitatii academice (implicati in procesul de cercetare-inovare), industrie. De asemenea, alti potentiali actori relevanti sunt autoritatile de reglementare/autorizare din domeniu.
- Beneficiile estimate constau in cresterea calitatii si performantei actului medical, regasita in cresterea sperantei de viata si timpului de viata activa, scaderea costurilor terapeutice si sociale, infiintarea de noi afaceri si locuri de munca in industria de profil, cu predilectie in stimularea IMM-urilor. Complexitatea stiintifica este in masura sa stimuleze performanta si excelenta stiintifica, oferind sanse marite de participare a colectivelor la “fluxul international al cercetarii”.

Mulumesc pentru atentie