

Anexa 8.2.B

NOTA DE FUNDAMENTARE
DIRECTII STRATEGICE DE CDI IN DOMENIUL NANOMATERIALELOR SI
NANOTEHNOLOGIILOR

1. Definirea directiei strategice**1.1 Denumire: NANOTEHNOLOGII CU APLICATII BIOFARMACEUTICE****1.2 Definitie:**

Nanotehnologiile cu aplicatii biofarmaceutice constituie un domeniu interdisciplinar in care se aplica principiile ingineresti, ale stiintelor vietii, 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.

Tematicile de cercetare incadrate in acesata directie au un puternic caracter multi- si interdisciplinar si “combina” elemente de ultima noutate provenind din “spatiul cercetarii biofarmaceutice” si din cel al “nanostiintelor”.

2. Motivarea propunerii**2.1. Cerinte sociale si stiintifice**

a) 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.

b) 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 cancerule intracraniene si alte maladii neurologice degenerative), pentru care nu exista inca solutii valabile pentru traversarea barierei hematoencefalice.

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

d) 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.

In acest context, 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 se pot enumera:

- traversarea unor bariere biologice cvasi-impermeabile pentru agentii terapeutici in forme conventionale de administrare (de ex. bariera hematoencefalica)
- 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”).

O alta 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.

2.2. Nivelul actual al cercetarilor in domeniul nanotehnologiilor

In cadrul Comunitatii Europene, ca si pe plan international, 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 cuprinde dezvoltarea de sisteme terapeutice, de diagnostic, precum si caracterizarea toxicologica (inclusiv dezvoltarea si validarea de noi metode dedicate) este prezent in mod constant in tematica propusa in cadrul acestor programe.

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

2.3. Potentialul existent pe plan national in domeniul nanotehnologiilor cu aplicatii biofarmaceutice

Preocuparea in domeniu este prezenta intr-un numar considerabil de organizatii (institute de cercetare, universitati).

Pe plan national, cercetarea in acest domeniu al nanotehnologiei 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 [<http://www.imt.ro/NANOPROSPECT/>].

3. Obiective stiintifice

Scopul abordarii acestui domeniu de cercetare consta in dezvoltarea cunoasterii si tehnologiilor nano-farmaceutice, structurate pe urmatoarele obiective:

1. Dezvoltarea de noi forme terapeutice si de noi generatii de medicamente si mijloace terapeutice
2. Dezvoltarea unor “instrumente nanotehnologice” adecvate “analizei” in domeniul farmacologiei, cum ar fi “single cell chips” si nanosenzori
3. Dezvoltarea, validarea si aplicarea coerenta a unui set adecvat de metode de testare a proprietatilor farmacologice (PK, PT, PD)

3.1. Directii de cercetare propuse si obiective derivate

3.1.1. Forme nanofarmaceutice

- a) dezvoltarea formelor farmaceutice nanostructurate de tip “pasiv” – lipozomi, nanoparticule;
- b) dezvoltarea de forme nano-farmaceutice moderne – forme de transport dirijat cu dispozitive externe, “autonome” (capabile de recunoastere si fixare pe tinte moleculare specifice), cu eliberare controlata (comandata);

- c) solutii biomimetice nanostructurate destinate livrării intacelulare de agenti terapeutici conventionali, sensibilizanti, substante de contrast, ori unor mijloace terapeutice de generatie nou (“atacul” asupra unor tinte genice sau epigenetice);
- d) dezvoltarea metodologiilor de investigatie specifica, adecvate caracterizării fizico-chimice si evaluării siguranței si eficacității terapeutice a nano-farmaceuticelor

3.1.2 Aplicatii ale nanotehnologiilor in farmacologie

- a) sisteme integrate bazate pe solutii nanotehnologice in instrumentatia de noua generatie (nano si micro-arrays, senzori)
- b) nanosenzori/nanodispozitive mobile aplicabile in monitorizarea in situ (in vivo)

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

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

3.1.4 Solutii pentru diagnostic si monitorizare

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

4. Obiective de natură administrativă si legislativă

- a) Includerea explicita a “nanofarmacologiilor” intre obiectivele Strategiei nationale de Cercetare - Dezvoltare - Inovare si includerea activitatilor in ariile tematice specifice
- b) Infiintarea unor organisme consultative similare “Comitetului de program” ce functioneaza pentru ariile tematice ale Programului Cadru, destinate analizei apelurilor de competitie si armonizării intre ariile tematice.
- c) Actualizarea pachetului de reglementari legale continutul datelor de siguranta/securitate referitoare la produsele destinate aplicatiilor in domeniul nano-farmaceutic si nano-biomedical.
- d) Actualizarea si armonizarea politicilor nationale, reglementarilor si ghidurilor privind testele de biosecuritate specifice cu cele in vigoare pe plan international (CE, OMS, NIH).

5. Beneficii estimate in urma aplicatiilor biofarmaceutice

- a) Dezvoltarea cunosterii si ulterior, a unor “tehnologii” nanofarmacologice si nano-medicale avansate, cu aplicabilitate clinica, in beneficiul pacientilor.
- b) Descoperirea si aplicarea unor solutii pentru cerinte terapeutice ce nu pot fi rezolvate prin metodologia actuala disponibila in sistemul de sanatate; asigurarea gradului necesar de eficacitate si siguranta functionala

- c) Dezvoltarea competentelor stiintifice si practice necesare dezvoltarii si aplicarii metodelor avansate de pentru realizarea si obtinerea de nano-produse cu aplicabilitate terapeutica, dar si in domenii conexe ce furnizeaza suport si servicii specifice
- d) Potentiala stimulare a mediului industrial, in special emergenta unor IMM-uri inalt inovative capabile sa produca si sa furnizeze materiale/componente, accesorii ori echipamente specifice pentru nano-tehnologiile farmaceutice.

6. Autoritatea initiatora si institutiile participante la aplicatiile biofarmaceutice

Pentru aspectele privind problemele stiintifice si legale (inclusiv finantarea actiunilor) autoritatea initiatora este Ministerul Educatiei si Cercetarii – Autoritatea Nationala Pentru Cercetare Stiintifica.

Pentru alte aspecte privind implementarea (sprijin dezvoltare institutionala) sunt:

- Ministerul Dezvoltarii Regionale
- Ministerul de Finante
- Ministerul Economiei, Comertului si Mediului de Afaceri

Pentru aspectele privind reglementarea:

- Ministerul Sanatatii
- Agentia Nationala a Medicamentului
- Oficiul Tehnic pentru Dispozitive Medicale
- Garda Nationala de Mediu, Agentia Nationala pentru Protectia Mediului

Institutii participante sunt instituttele 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.

7. Grupuri tinta beneficiare ale aplicatiilor biofarmaceutice

Beneficiari finali ai cercetarilor in biofarmaceutica sunt 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 profesionisti din sanatate vor beneficia de cunoasterea, expertiza si tehnologiile dezvoltate pe baza cercetarii nano-farmaceutice

8. Resursele necesare (umane, echipamente si 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

9. Actiuni privind implementarea propunerilor de proiecte din cadrul acestui domeniu

- Instituirea unui *Comitet de program* (care sa aiba drept atributii elaborarea si revizuirea documentelor strategice, precum si coordonarea cu MECT si cu Autoritati de finantare)
- Elaborarea unei Agenda Strategice de cercetare in acest domeniu
- Elaborarea de planuri anuale de implementare
- Organizarea de competitii pentru
 - Proiecte de cercetare
 - Actiuni speciale si suport
 - Proiecte de infrastructura
- Asigurarea finantarii multianuale

10. Estimarea riscurilor de eșec în realizarea obiectivelor

Potentiali factori de risc	Evaluare
A. Resurse umane	
- Disponibilitate si competente	Existent un numar suficient de specialisti pentru domeniul ilustrat si pentru numarul destul de bun de publicatii pe domeniu. Echilibru este totusi defarabil specialistilor in stiintele biomedicale. Masa critica pentru start, atinsa Nu poate fi considerate o amenintare majora.
- Distributie	Predomina colective retrase, dispersate in diverse centre de cercetare. Au fost deja formate retele si parteneriate. In masura dependentei de utilizare a unor infrastructuri bazate pe spatii clasificate si fluxuri controlate, proiectele ar trebui sa poata regrupa cercetatori din grupuri diferite in institutiile gazda
- Brain drain	Relativ severa; fenomenul este actualizat in perioada recenta si poate afecta stabilitatea si fezabilitatea unui proiect. Masuri de stimulare si motivare a pesonalului pentru diminuarea riscului.
B. Aspecte tehnico-stiintifice	
- Complexitatea si dificultatea tematicii	Nivelul de expertiza si dotarea cu echipamente permit abordarea cercetatorii 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.

11. Concluzii

- 1) 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.
- 2) 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 ariile tematice si directiile de cercetare aferente domeniului nanotehnologiilor sunt aceleasi cu cele din PC 7.
- 3) 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 informatinale”, astfel: **“realizarea de produse bazate pe cercetări în nanoelectronică, fonică, micro-și nanosisteme, din gama componentelor și sistemelor inteligente”**.
- 4) 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.
- 5) Subdomeniul “Nanotehnologii cu aplicatii biofarmaceutice” poate fi definit ca arie prioritara si inclus intre obiectivele strategiei nationale in de cercetare-dezvoltare-inovare in domeniul nanotehnologiilor.
- 6) 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”.
- 7) Analiza situatiei domeniului a evidentiat 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.
- 8) 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 terapeutic in forme conventionale de administrare
 - transportul dirijat si descarcarea selectiva a medicamentului la tinele 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”).
- 9) 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 adecvării și conformității cu reglementările a metodelor de testare.

- 10) O direcție majoră este cea a dezvoltării “instrumentatiei” nanotehnologice pentru aplicațiile biomedicale și farmaceutice, prin noi platforme și bio (nano) cu aplicabilitate în diagnosticul și monitorizarea in vivo (in situ), precum și pentru cercetarea bio-medicală și farmaceutică.
- 11) Alături de componenta majoră, reprezentată de obiectivele științifice expuse, se identifică o serie de obiective-suport, ce adresează politicile și reglementările domeniului, planificarea și alocarea financiară, pregătirea resurselor umane, aspectele etice, infrastructura de cercetare etc.
- 12) Pacienții reprezintă beneficiarii finali ai rezultatelor progresului în cunoaștere și tehnologie; “transferul” către beneficiarul final este mediat de câteva grupuri țintă: asociații de pacienți (ca formă “instituționalizată” de reprezentare a intereselor pacienților), medici și alți specialiști din sistemul de sănătate (utilizatori ai rezultatelor), membrii ai comunității academice (implicați în procesul de cercetare-inovare), industrie. De asemenea, alți potențiali actori relevanți sunt autoritățile de reglementare/autorizare din domeniu.
- 13) Beneficiile estimate constau în creșterea calității și performanței actului medical, regăsită în creșterea speranței de viață și timpului de viață activă, scăderea costurilor terapeutice și sociale, înființarea de noi afaceri și locuri de muncă în industria de profil, cu predilecție în stimularea IMM-urilor. Complexitatea științifică este în măsură să stimuleze performanța și excelența științifică, oferind șanse mari de participare a colectivelor la “fluxul internațional al cercetării”.