

FASCINO E MAGIA

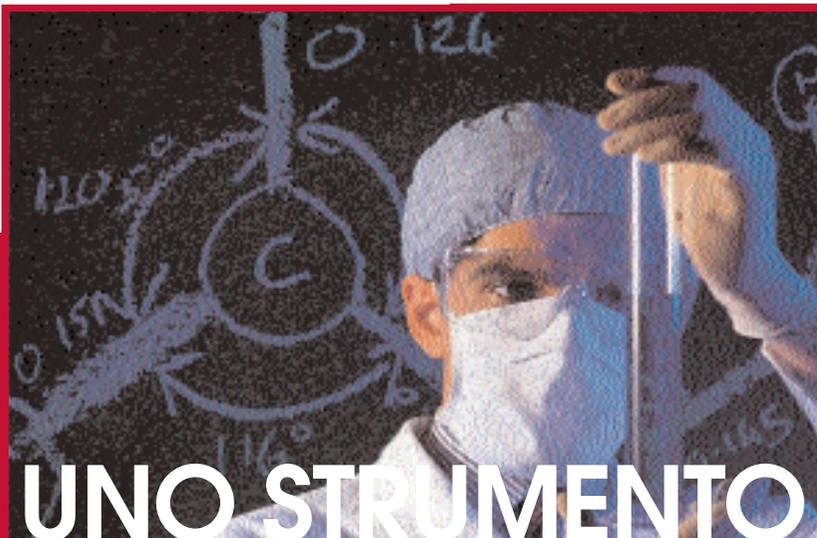


Il pianeta "Biotecnologie", anche a livello di processo, vide probabilmente la luce con la vinificazione dell'uva, nota e utilizzata già nell'antichità, di certo sulla base di conoscenze esclusivamente di tipo decisamente sperimentale.

Per approdare a lidi scientifici si dovette però attendere Pasteur, che nel 1871 identificò e isolò l'agente responsabile della trasformazione del mosto in vino. Si trattava di un organismo unicellulare, più conosciuto come lievito, la cui produzione industriale, resa possibile ricorrendo alla fermentazione aerobica, risale agli inizi del secolo scorso.

Di particolare interesse fu un'applicazione di tale processo che condusse a ottenere l'acetone e il butanolo. Successivamente si pervenne a cicli produttivi condotti in condizioni sterili, che diedero vita, nel tempo, a: amminoacidi, acidi organici, enzimi, steroidi, polisaccaridi, anticorpi monoclonali, vaccini e antibiotici. Quello biotecnologico è quindi un mondo non soltanto ricco di fascino e magia, ma incontrovertibilmente utile per innumerevoli aspetti: basti pensare all'enzima DNA, piuttosto che agli OGM.

Per ciò che concerne il biotech, oggi il tessuto industriale - quanto meno se ci si riferisce alla situazione italiana - è costituito fondamentalmente da imprese che sono piccole, ma fortemente innovative: un universo che viene costantemente alimentato da un processo continuo di creazione di nuove realtà imprenditoriali, perlopiù condotte da ricercatori con notevoli competenze scientifiche. Se a queste ultime si sommassero anche quelle gestionali, il cerchio verrebbe chiuso in maniera ottimale.



UNO STRUMENTO STRATEGICO

Le biotecnologie sono attualmente oggetto di consistenti investimenti produttivi in ogni parte del mondo sviluppato. Ma il nostro Paese accusa un pesante ritardo. Il pensiero di Roberto Gradnik, presidente di Assobiotec

Costituita nel 1986 nell'ambito di Federchimica, Assobiotec rappresenta 70 imprese e parchi tecnologici e scientifici operanti in Italia, attivi in questo settore in diversi campi applicativi, quali la farmaceutica, la diagnostica, la chimica fine, la zootecnia, l'agro-alimentare e l'ambiente.

Ad Assobiotec è affidato il compito di tutelare gli interessi delle realtà associate - oltre che, più in generale, del comparto biotech nel suo complesso - e di rappresentarle a livello sia nazionale che internazionale, interagendo e collaborando con altre organizzazioni imprenditoriali, istituti scientifici e interlocutori istituzionali.

Tra le aree di intervento dell'Associazione, hanno una rilevanza particolare quelle relative alla collaborazione con le Istituzioni, sia nazionali che dell'Unione Europea, nella definizione delle politiche finanziarie e fiscali idonee a favorire l'innovazione, nella promozione di programmi di ricerca di interesse strategico per la bioindustria e nella regolamentazione delle attività biotecnologiche (ricerca e sviluppo, produzione, commercia-

lizzazione e utilizzo dei prodotti, proprietà intellettuale).

Assobiotec, inoltre, è attiva nel promuovere la partecipazione delle imprese italiane alle attività di R&D biotecnologico finanziate dall'Unione Europea nell'ambito dei Programmi-Quadro di ricerca e sviluppo tecnologico e nel rafforzamento della collaborazione tra Istituzioni di ricerca e piccole-medie imprese nel campo dell'innovazione biotecnologica in ogni settore.

Nel 1996 è stata tra i fondatori di EuropaBio (l'Associazione della bioindustria europea, ndr), organismo del quale fanno parte le associazioni e le imprese biotecnologiche europee. Come è emerso dall'incontro con Roberto Gradnik, che di Assobiotec è il presidente, "l'Associazione è la voce di un settore in sicura crescita, sia per numero di imprese sia per progetti di Ricerca & Sviluppo e collaborazioni internazionali. Il biotech italiano sta infatti iniziando ad acqui-

L'industria biotecnologica in Europa

Fonte: rielaborazione Assobiotec su dati Ernst&Young

2000	2001	2002	2003	
Germania	280	335	370	350
Regno Unito	270	270	340	335
Francia	178	180	245	246
Svezia	130	165	190	177
Israele	-	160	170	-
Svizzera	93	115	110	138
Danimarca	60	65	80	83
Italia	46	52	70	83
Paesi Bassi	70	80	90	80
Finlandia	69	85	108	72
Belgio	62	71	78	70
Irlanda	29	29	35	35
Norvegia	25	30	30	20
Altri Paesi	-	50	40	50

Le imprese biotecnologiche in Italia

Fonte: Assobiotec

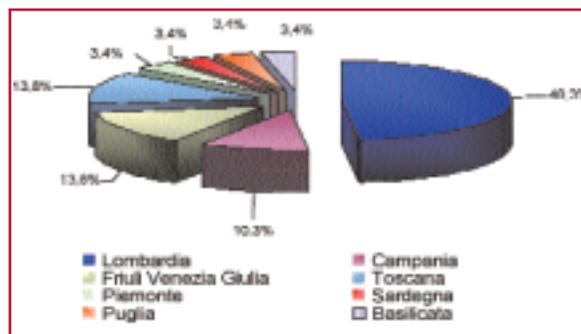
	2003
Totale *	83
- Nate dopo il 2000	37
- Quotate in Borsa **	3 *
Addetti ***	5.000
Fatturato prodotti biotecnologici (milioni di €) ***	1.300

* PMI dedicate alle biotecnologie

** Vicuron Pharmaceuticals Inc. (quotata al Nuovo Mercato e al Nasdaq), Cell Therapeutics Inc. (quotata al Nuovo Mercato e al Nasdaq), Nicox S.A. (quotata al Nouveau Marché)

*** PMI dedicate alle biotecnologie e divisioni biotech di grandi imprese

te la consapevolezza dell'importanza delle biotecnologie come strumenti di innovazione produttiva in ogni settore in cui sia coinvolto materiale biologico. Sfruttando le conoscenze sulla struttura e la funzione di organismi viventi e di loro componenti, le biotech offrono, infatti, un enorme potenziale di innovazione in svariati comparti applicativi, ad esempio le produzioni industriali e agricole, ma anche nel controllo di qualità e nella ricerca. È stato calcolato che l'insieme dei segmenti produttivi potenzialmente interessati dall'innovazione biotech costituisce oltre il 50% del PIL e dell'occupazione in Italia e nell'Unione Europea,



La bioindustria italiana: distribuzione geografica delle imprese specializzate (new biotech companies)

te misure di promozione specifica delle biotecnologie. Mi riferisco ai Governi di Gran Bretagna, Germania e Francia, Paesi che da questo impegno nel biotech hanno già ottenuto considerevoli risultati in termini di nascita e sviluppo di imprese, prosperità, occupazione a elevata qualifica-

sire visibilità, grazie anche ad aziende di piccole e medie dimensioni che cominciano a presentarsi come un comparto vero e proprio, capace di attirare finanziatori esteri”.

Qual è l'ordine di grandezza del contributo biotecnologico nei campi sanitario, alimentare, ambientale e industriale, all'innovazione di prodotto o di processo?

“Le biotecnologie sono attualmente oggetto di consistenti investimenti produttivi in tutto il mondo sviluppato. Anche nel contesto europeo, dopo un decennio di ambiguità e tentennamenti, sono state riconosciute come uno strumento strategico perché l'UE possa raggiungere l'obiettivo di diventare la più ricca e dinamica economia basata sulla conoscenza, come evidenziato dalla specifica strategia europea varata per valorizzarle e promuoverne lo sviluppo.

Alla base di questa visione vi è naturalmen-

anche se è praticamente impossibile isolare per ciascuna applicazione il valore specifico del contributo biotecnologico all'innovazione, sia essa di prodotto o di processo.”

Le life sciences hanno conquistato una posizione preminente tra le priorità strategiche dell'UE. Con quali risultati? E che gap esiste con il resto del mondo?

“Da tempo, in alcuni casi addirittura anticipando le indicazioni dell'Unione Europea, diversi Stati Membri hanno varato concre-

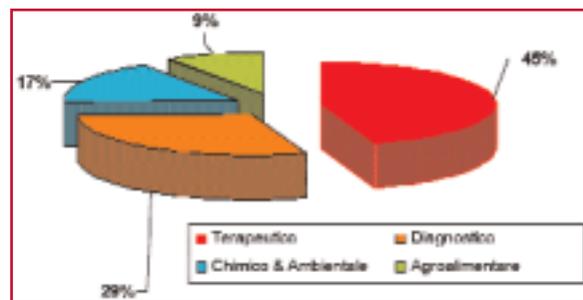
zione, prodotti innovativi e servizi.

Purtroppo non tutta l'Europa è così avanti: nel suo complesso, rispetto agli USA, l'UE è infatti ancora molto in ritardo in termini di dimensioni della bioindustria, anche se la crescita del numero di aziende biotech è in questo momento più rapida che negli Stati Uniti.”

Passando al nostro Paese, quanto siamo in ritardo e come si può concretizzare un'efficace promozione

degli investimenti privati in imprese dedicate alle biotecnologie?

“Purtroppo nel panorama europeo l'Italia non spicca tra i Paesi attivi nel costruire piani di sostegno alla crescita del settore. In questo senso è davvero necessaria una pianificazione strategica, basata



La bioindustria italiana oggi: distribuzione per ambito applicativo

Farmaci biotech in sperimentazione in Europa: Italia al 6° posto per numero di farmaci in sviluppo

Country	Pre-clinical	Phase I	Phase II	Phase III	Total
UK	65	50	56	23	194
Switzerland	45	12	11	11	79
Sweden	14	8	10	0	32
France	16	8	6	1	31
Denmark	14	5	5	4	28
Italy	9	0	4	3	16
Israel	2	3	6	4	15
Germany	7	4	3	1	15
Norway	8	2	2	3	15
The Netherlands	9	1	1	0	11
Finland	9	1	0	0	10
Ireland	2	0	2	3	7
Belgium	2	0	1	0	3
Total	202	94	107	53	456

Fonte: Ernst&Young

su incentivi concreti allo sviluppo imprenditoriale, insieme a un clima generale favorevole all'innovazione, nei fatti e non solo a parole.”

Che commento si sente di trasmettere sul mancato rifinanziamento del FIT (Fondo speciale rotativo per l'innovazione tecnologica)?

“Ovviamente è un segnale negativo, che priva il Paese di un provvedimento nato come strumento permanente, e che tra l'altro si è rivelato assolutamente determinante nel dare origine a molte delle imprese biotecnologiche specializzate nate in Italia negli ultimi anni. Il suo mancato rifinanziamento costituisce non solamente una grave lacuna per il sostegno alla nascita di nuove imprese, ma anche e soprattutto il sabotaggio della risorsa primaria in base alla cui promessa molte imprese sono sorte.

A prescindere dall'eccellente principio del circolo virtuoso con il sostegno alla ricerca applicata in coordinazione sequenziale con il MIUR, vale a dire il sistema FAR/FIT per coprire l'intero percorso dalla ricerca finalizzata allo sviluppo precompetitivo, è

assolutamente prioritaria la riattivazione dell'unico provvedimento oggi esistente in Italia per la reale promozione di imprese a elevato contenuto tecnologico, anche se indiretta, in quanto vengono finanziati i progetti e non la creazione stessa dell'impresa.”

Come giudica la situazione brevettuale in Italia e quanto incide sulla parziale crescita del settore biotech?

“Sfortunatamente è ancora in stand-by il recepimento della Direttiva UE sulla protezione giuridica delle invenzioni biotecnologiche, approvata dall'UE nel 1998.

Il danno è notevole, in quanto dall'inadeguatezza della protezione e della valorizzazione economica dei risultati scientifici

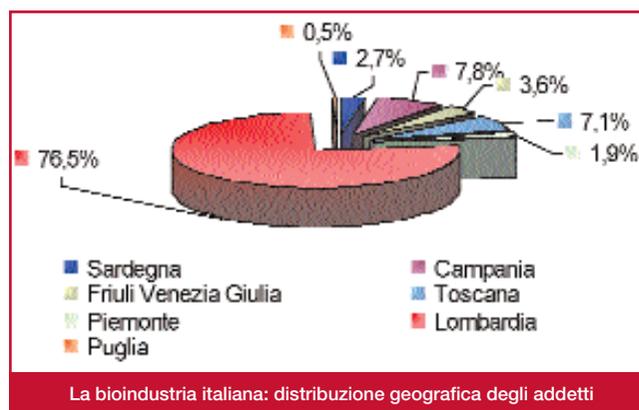
derivano al Paese sia l'attuale insufficiente disponibilità di capitali di rischio per l'avvio di società dedicate, sia la carenza di personale altamente qualificato: la relativa mancanza di investimenti e di incentivi si riflette inesorabilmente sulle inferiori prospettive di successo per le carriere scientifiche connesse. Oltretutto, sempre per ciò che concerne la Direttiva brevetti, in un contesto legislativo come quello europeo - che si configura come il più rigoroso al mondo in termini di controlli di sicurezza ed esplica già il massimo di precauzionalità - è assolutamente necessario controbilanciare gli oneri con lo strumento primario oggi disponibile per valutare il patrimonio di un'impresa di ricerca e garantire tutela e ritorno degli elevati costi sostenuti per lo sviluppo di prodotti realmente innovativi. Va poi ricordato che la Direttiva si inquadra in un'esigenza di regole chiare, trasparenti e omogenee nel contesto europeo, e che pertanto ogni tentazione di recepimento difforme dal testo originale, oltre agli eventuali danni di merito, non farebbe altro che penalizzare la tutela del patrimonio nazionale rispetto al resto dell'UE.”

Lo strumento nazionale principale di agevolazione agli investimenti imprenditoriali, sia in ordine al numero degli interventi agevolati sia per l'ammontare delle risorse impiegate,

è costituito dalla legge 488/92.

Si considera soddisfatto del modo in cui questa viene applicata?

“Il primo nodo cruciale nella fruibilità di questo provvedimento da parte delle imprese biotecnologiche innovative consiste nella definizione stessa delle tipologie di società ammesse ai finanziamenti, che comprende “attività estrattive, manifatturiere, di costruzioni, di



produzione e distribuzione di energia elettrica, di vapore e di acqua calda, di servizi". Purtroppo la definizione esclude del tutto le aziende biotecnologiche, oltre che l'intero universo delle imprese a elevato tasso di ricerca e innovazione, quindi in definitiva tutte le produzioni ad alto valore aggiunto. La definizione andrebbe pertanto perlo meno integrata, a includere le società a elevato tasso di ricerca, sviluppo e innovazione, il cui parametro di identificazione può essere fissato in una quota pari almeno al 20% del fatturato dedicata alla spesa in Ricerca, Sviluppo e Innovazione.

Il secondo nodo consiste nel tipo di contributo erogato, diretto unicamente a costruzione o adeguamento di impianti. Ora, le imprese biotecnologiche a elevato tasso di R&S, specialmente nelle fasi di avvio non comportano costi particolarmente eccessivi in termini di impianti o di attrezzature. La parte preponderante dei loro costi e del loro valore risiede, invece, nel personale altamente specializzato, che assorbe gran parte dell'intera quota di spesa in R&S. L'impianto-base di un'impresa innovativa è, infatti, proprio il suo capitale umano: appare perciò del tutto adeguato agli obiettivi di sviluppo economico e produttivo della legge un'estensione del contributo previsto anche alle spese per il personale addetto alla R&S."

Più in generale, che giudizio esprime sull'intero corpus normativo attuale (essenzialmente di derivazione comunitaria), riguardante le biotecnologie e le loro applicazioni produttive?

"Indubbiamente si tratta di un insieme particolarmente rigoroso e cautelativo. Il pericolo è rappresentato essenzialmente



Ammministratore Delegato e Regional Vice President Italia & Grecia di Industria Farmaceutica Serono S.p.A., Roberto Gradnik, 49 anni, assume la responsabilità per le attività operative sul mercato italiano nell'aprile del 1999.

Da luglio 2004 è Presidente di Assobiotec, l'Associazione Nazionale per lo sviluppo delle biotecnologie che fa parte di Federchimica. Gradnik, laureato in Medicina all'Università di Milano, è specializzato in cardiologia e medicina interna, e ha un trascorso di ricercatore presso l'Istituto Mario Negri e l'Università di Milano. Nel 1987 viene assunto dalla Bracco a capo del Repart Studi Clinici. L'anno seguente assume la responsabilità di Direttore Medico presso Knoll Farmaceutici, dove nel 1993 è nominato Vice-Presidente del settore cardiovascolare presso la casa madre di Ludwigshafen (Germania). Dal 1996 ha guidato operativamente, come Direttore Generale, la filiale italiana di Knoll. È anche membro della Giunta di Farindustria.

dalle distorsioni introdotte in fase di recepimento a livello nazionale delle Direttive comunitarie, nonché di travisamento delle norme nazionali in sede locale.

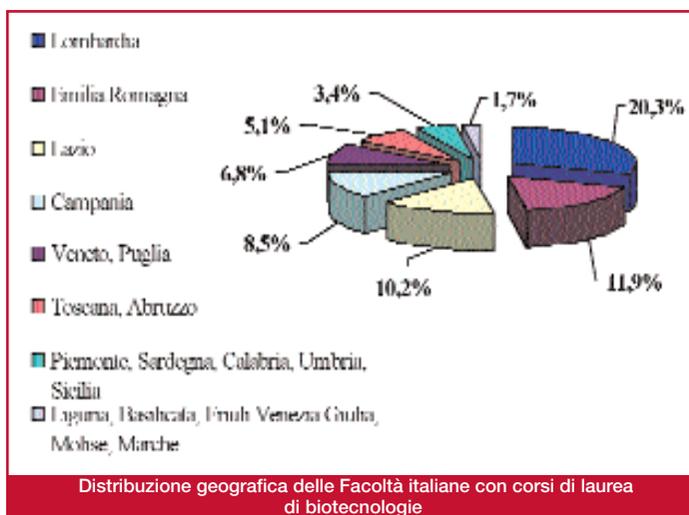
Valga per tutti il recente esempio relativo alla normativa italiana sulla coesistenza in agricoltura, che vede l'Italia varare una legge in direzione diametralmente opposta alla Raccomandazione UE, la quale invita gli Stati Membri a identificare strade concrete per la coesistenza tra i diversi sistemi agricoli oggi disponibili: convenzionale, biologico e biotecnologico. Purtroppo vi sono altri esempi di distorsioni in senso punitivo nel recepimento

nazionale di normative comunitarie riguardanti attività produttive basate sulle biotecnologie, tra cui il divieto di contenere OGM per i prodotti alimentari per la prima infanzia, con palese distorsione nell'attuazione della Direttiva europea corrispondente, che non vi fa alcun cenno. Oppure le limitazioni operative per l'iscrizione al registro nazionale e la messa in coltura di sementi geneticamente modificate, estranee al dettato delle Direttive corrispondenti."

Ricerca e innovazione, motori primari di sviluppo, benessere e qualità della vita:

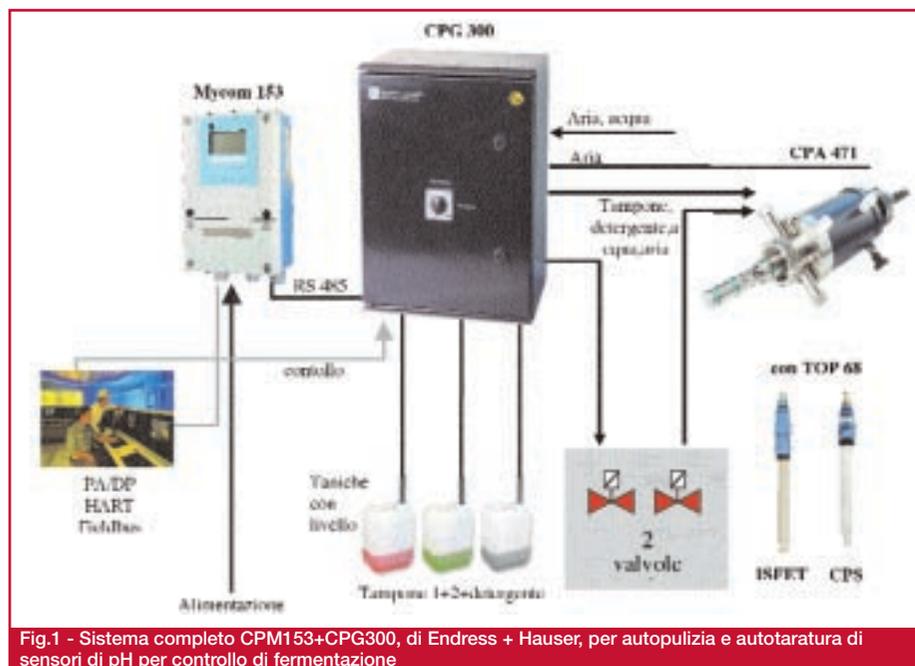
che ruolo vuole giocare, in merito, Assobiotec?

"Il nostro impegno sarà sempre maggiormente speso nel far conoscere le biotecnologie, reale strumento per rendere disponibili prodotti innovativi, sicuri ed efficaci. Ma anche nel promuovere in Italia la creazione di un contesto favorevole alla R&S e all'alta innovazione, in grado di attrarre sul territorio nazionale investimenti da parte delle grandi imprese biotecnologiche straniere."



Glicerolo e industria oleochimica

Il ruolo delle armature retrattili per sensori di pH e ossigeno disciolto. Due parametri, questi ultimi, una misura affidabile dei quali risulta particolarmente importante



La biotecnologia, da disciplina di ricerca si è trasformata in scienza esatta, largamente utilizzata per produrre una grande varietà di prodotti nel campo della genetica, della microbiologia, della immunologia, dell'agricoltura, dell'ingegneria di impianto, della medicina e dell'ambiente. La fermentazione, processo prioritario nella biotecnologia, è impiegato per molteplici differenti applicazioni, dalla produzione di alcool etilico, alla cultura di cellule per vaccini.

Panoramica del processo

I processi di fermentazione sono lenti, tanto da poter durare per parecchi giorni. Oltre al controllo dei parametri fisici è di particolare importanza il monitoraggio dei parametri chimici di base, come il pH legato al contenuto di ioni idrogeno e l'os-

sigeno in soluzione, che è l'elemento fondamentale per il mantenimento dell'attività del processo di fermentazione. In particolare, il controllo del pH può essere decisamente critico, poiché il processo talvolta sopporta variazioni molto limitate, inferiori a 0,1 pH. Vengono impiegati reagenti, sostanze tamponanti oppure CO₂ per effettuare la regolazione. Pertanto il controllo del pH richiede un'elevata ripetibilità per un periodo prolungato e questo è un pre-requisito richiesto alla misura. Gli elettrodi, alle condizioni operative critiche presenti nella fermentazione, sono

soggetti a problemi di deriva e lentezza nella risposta. Le ragioni di questa criticità della misura di pH sono spesso complesse. Di seguito vengono elencati alcuni problemi di misura di tale parametro:

- se l'elettrodo fra una fase di lavorazione e l'altra rimane asciutto per un lungo periodo di tempo, cristallizza bloccando la giunzione; inoltre, il vetro anidro per la selettività allo ione idrogeno si secca. Ciò accade quando l'operatore dimentica di togliere il sensore dal processo. La misura diventa instabile e necessita di un certo tempo prima di eseguire misure corrette.
- In alcune fasi critiche, quali per esempio il Cleaning in place "CIP", per prolungare la vita dei sensori è opportuno estrarli dal processo e sanificarli fuori linea.

Durante il lungo periodo richiesto ai processi di fermentazione si possono avere derive di misura causate da reazioni sul sensore da parte di sostanze organiche, quali le

proteine. Si rende necessaria la necessità di poter estrarre l'elettrodo di misura in sicurezza per poter eseguire almeno una fase di pulizia. Pertanto è importante avere la possibilità di estrarre il sensore senza interferire con il processo e operare con attività manutentive. Queste operazioni devono comunque garantire la non contaminazione del processo e quindi l'igienicità. Ciò assicura il controllo del pH durante tutto il lungo periodo della fermentazione.



La funzione delle armature retrattili

Le armature retrattili della famiglia Cleanfit hanno esecuzione modulare, in grado di soddisfare le necessità applicative. Per il settore farmaceutico sono disponibili armature in accordo FDA e alle GMP sia per le esigenze di materiali che per la sanificazione. I materiali a contatto come l'AISI 316L, le guarnizioni di base in EPDM oppure elastomeri fluorurati in accordo alle norme 21CFR vengono realizzati in modo da non avere spazi morti o interstizi, in grado di garantire la compatibilità sia con i cicli di pulizia e sterilizzazione (CIP e SIP) attraverso vapore, sia per quanto riguarda la misura nel processo. Per assicurare tali prestazioni le armature sono dotate di certificati 3A e EHEDG relativo al test di igienicità.

Ciò che si può fare

Le operazioni effettuabili senza interrompere il processo, in condizioni di sterilità, sia manualmente che automaticamente con comandi elettro-pneumatici sono:

- estrazione del sensore dal processo per eseguire una fase di pulizia,
- risciacquo con acqua e soluzioni detergenti specifiche,
- mantenimento del sensore durante le fasi non operative,
- sostituzione del sensore in caso di malfunzionamento,
- ritaratura del sensore attraverso soluzioni di calibrazione,
- sterilizzazione con vapore prima del reinserimento nel processo.

Per operare con l'armatura a comando manuale occorre sbloccare il blocco di

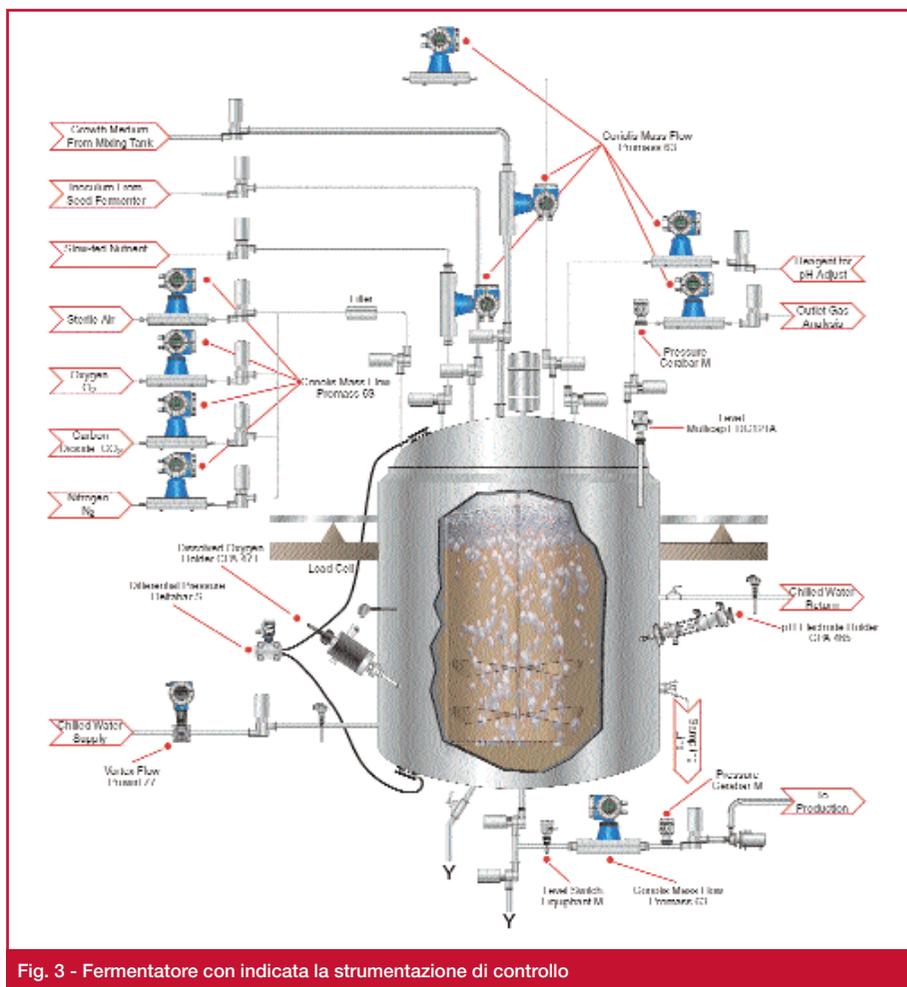


Fig. 3 - Fermentatore con indicata la strumentazione di controllo

sicurezza e quindi operare manualmente per l'estrazione. Il sistema automatico, invece, viene realizzato attraverso comandi elettro-pneumatici.

Endress+Hauser offre sistemi già completi con funzioni di auto-pulizia e funzioni di auto-calibrazione. Il sistema comprende un trasmettitore di pH con comandi logici (CPM153) e un'unità di interfaccia elettro-pneumatica (CPG300). Il sistema è modulare e precablato.

Nell'armatura retrattile possono essere inseriti diversi modelli di elettrodi: del tipo tradizionale CPS11 con riferimento caricato a KCl 3 Mol, con il riferimento semi-solido e doppia giunzione CPS71, oppure basata su un'innovativa tecnologia a semiconduttore a principio ISFET, senza parti in vetro modello CPS471.

di Francesco Montanaro, product manager

Linea Analitica - Endress+Hauser

Strumentazione per il controllo

Tra i prodotti di maggior rilievo di **Crami Amafilter Group** - da cinquant'anni presente nei settori strumentazione per laboratori e industrie, con particolare riferimento ad alimentare, chimico, farmaceutico e controllo ambientale - si possono segnalare:

- mixer di produzione inglese Silverson, che comprendono miscelatori ad alto potere di taglio ed emulsionatori sia per il



Silverson Ultra-Hygienic In-Line

laboratorio che per l'industria, con potenze fino a 75 kW; il modello Ultra-Hygienic In-Line ha potenze fino a 37 kW ed è progettato per l'industria farmaceutica, alimentare e per le biotecnologie dato che

risponde alle normative FDA, 3A, GMP ed EHEDG e può essere dotato di CIP (Clean-in Place) o di SIP (Sterilize in Place);

- membrane, rampe di filtrazione e terreni di coltura pronti per l'uso per il controllo batteriologico delle acque, in linea con le recenti normative FDA;

- lavatrici BHT, progettate per il lavaggio di materiale farmaceutico, composte sia da modelli standard che costruiti su specifiche del cliente;

- elettrodi e sensori per pH/Redox, ossigeno disciolto e lo speciale 'Fermprobe' della Broadley James, per l'utilizzo nell'ambito della fermentazione e delle biotecnologie. Sterilizzabili e autoclavabili, sono disponibili in diverse lunghezze e attacchi. Non richiedono né pressurizzazione né rabbocchi;

- Protos 3400 S della Knick, uno strumento compatto, modulare e multiparametrico in linea con le normative FDA per misure di pH/redox, conduttività e ossigeno disciolto con applicazione nell'ambito delle biotecnologie, della fermentazione e nella farmaceutica in generale.



Applicazione dei gas tecnici

Messer Italia - azienda dell'omonimo Gruppo - produce e distribuisce gas tecnici e industriali.

L'attenzione che la società pone al "problem solving" è garanzia di una partnership ideale con le aziende del settore particolarmente attente al mantenimento di elevati standard qualitativi.

Grazie all'esperienza maturata a livello internazionale, Messer ha sviluppato tecnologie nel vasto campo dell'applicazione dei gas tecnici che permettono di sfruttare al meglio le proprietà degli stessi impiegati laddove i processi produttivi necessitano di sicurezza, economicità e garanzia di funzionamento continuo. L'azienda, presente sul territorio nazionale con quattro stabilimenti di produzione e imbottigliamento, sviluppa e arricchisce le esperienze derivanti da un'attività di business globale operata



dalla casa madre, adattandole alle molteplici esigenze delle aziende che operano sul mercato italiano.

Nel campo della chimica di processo e di sintesi sono state sviluppate diverse tecnologie di applicazione dei gas tecnici: Cryosolv (abbattimento emissioni da SOV), Cryogen e Cryoclass (macinazione e micronizzazione criogeniche), Cryocontrol (termoregolazione reazioni esotermiche), Variosol (atomizzazione-cristallizzazione di grassi e oli), Micro Foaming con CO₂ (schiumatura PU). Altri processi relativi al settore chimico-farmaceutico sono: Trattamento acque reflue con ossigeno/ozono, Neutralizzazione acque di scarico con CO₂, Produzione di acido Nitrico/Fosforico/Solfonico, Produzione di Biossido di titanio, Riciclaggio di acido solfonico esaurito, eccetera.