

## **INIBITORI DI CHAPERONI MOLECOLARI, STAT5 ED EPARANASI COME NUOVI AGENTI TUMORALI**

I chaperoni molecolari (heat shock proteins, Hsp) sono proteine coinvolte in numerosi meccanismi atti a mantenere il funzionamento cellulare, come il corretto *folding* di proteine a livello citoplasmatico, o la stabilizzazione dei mitocondri, che limita il rilascio di fattori proapoptotici. Questi meccanismi sono spesso iperespressi in linee cellulari tumorali e causano resistenza ai trattamenti chemioterapici. Per questo motivo, l'utilizzo di inibitori di chaperoni molecolari può aggiungere nuove opportunità nella terapia antitumorale.

Le proteine STAT5 sono coinvolte nella regolazione del ciclo cellulare, dell'apoptosi e della proliferazione cellulare tramite la modulazione della trascrizione genica. Si pensa che le STAT5 svolgano un ruolo chiave nella genesi di leucemie, data la loro persistente attivazione in alcune patologie cancerose ematiche. Per questo motivo, l'inibizione di STAT5 si presenta come un ottimo target per il trattamento di questo tipo di malattie oncologiche. Si è visto che nuovi composti, ottenuti da piccole variazioni strutturali della nota molecola neurolettica pimozide, sono in grado di interferire nella crescita cellulare di alcune linee leucemiche mielocitiche caratterizzate dalla sovraespressione del sistema Jak/STAT, inibendo la presenza di STAT5 fosforilato.

Tra i meccanismi che rendono maggiormente infausto il decorso di molte patologie neoplastiche solide vi è la migrazione delle cellule tumorali dal sito di origine per produrre metastasi. Le eparanasi sono enzimi che favoriscono questa migrazione rimodellando il tessuto connettivo che contiene la neoformazione. L'inibizione del rimodellamento tissutale si presenta perciò come un meccanismo di cruciale importanza nella scoperta di nuovi agenti terapeutici.

### **OBIETTIVI**

- Progettazione e sintesi di nuovi derivati per l'inibizione di proteine appartenenti alla famiglia delle Hsp, con particolare riguardo a Hsp75 mitocondriale.
- Sintesi e valutazione biologica di una possibile classe di antitumorali che utilizzi l'inibizione di STAT5 attivato come possibile alternativa terapeutica in casi di resistenza ad imatinib in leucemie mielocitiche.
- Sviluppo di una serie di nuovi composti in grado di interferire con l'attività delle eparanasi (in collaborazione con Sigma-Tau)

### **STRUMENTAZIONI E METODI**

Metodi e apparecchiature standard per la sintesi organica. Uso di tecniche cromatografiche (HPLC preparativo, cromatografia flash) ed analitiche (spettrometria di massa, NMR, IR) per l'isolamento e la caratterizzazione dei prodotti sintetizzati. Ottimizzazione strutturale basata su informazioni di letteratura e sui risultati di prove biologiche preliminari sui nuovi composti.

### **DISCIPLINE COINVOLTE**

Chimica farmaceutica

### **GRUPPO DI LAVORO**

Prof. D.Simoni, Dr. R. Rondanin

### **COLLABORAZIONI**

Prof. M. Landriscina (Università di Foggia), Dr. M. Tolomeo (Policlinico di Palermo), Sigma-Tau SpA.

## **PROGETTAZIONE E SINTESI DI NUOVI AGENTI ANTITUMORALI**

I ligandi del solco minore del DNA costituiscono un'importante classe di derivati con potenziale attività anticancro. Il solco minore della doppia elica costituisce sito di interesse per lo sviluppo di nuovi farmaci in quanto si presta ad interazioni altamente specifiche di tipo non covalente. Il progetto si propone di identificare molecole in grado di interagire con sequenze specifiche del DNA. Le attività di ricerca includono inoltre lo sviluppo di molecole in grado di interferire con il processo di polimerizzazione della tubulina. È stato dimostrato che agenti che interagiscono con le tubuline possono interferire selettivamente con i processi angiogenetici legati alla progressione tumorale. Molecole ad azione antiangiogenica mirata hanno dimostrato di contrastare efficacemente i processi neoplastici in modelli sperimentali.

### *OBIETTIVI*

- Sviluppo di nuove molecole che leghino sequenze specifiche del solco minore della doppia elica del DNA tanto da interferire con i regolari processi di replicazione cellulare.
- Progettazione, sintesi e valutazione preclinica di nuovi analoghi della combretastatina con attività citotossica ed azione antiangiogenica, quali potenziali agenti antitumorali

### *STRUMENTAZIONI E METODI*

I composti verranno sintetizzati con l'ausilio di attrezzature standard per la sintesi tradizionale in fase liquida. La struttura e la purezza dei composti saranno determinate tramite spettroscopia NMR, massa electrospray, UV e IR.

### *DISCIPLINE COINVOLTE*

Chimica farmaceutica, Chimica organica, Farmacologia

### *GRUPPO DI LAVORO*

Prof. P. G. Baraldi, Prof. R. Romagnoli

### *COLLABORAZIONI*

Prof. P. A. Borea (Università di Ferrara), Prof. P. Geppetti (Università di Firenze)

## **PROGETTAZIONE E SINTESI DI NUOVI LIGANDI DEI RECETTORI ADENOSINICI**

L'adenosina è un nucleoside prodotto in seguito a danno tissutale correlato a ischemia e ipossia. La produzione di adenosina extracellulare e la relativa trasmissione di segnali attraverso specifici recettori (ARs: A1, A2A, A2B e A3) giocano un ruolo fondamentale nei processi fisiopatologici conseguenti a danno tissutale. I recettori adenosinici sono quindi emersi come promettenti target terapeutici verso un'ampia gamma di condizioni che includono disordini cerebrali, cancro e infiammazione. Il progetto in corso include pertanto la progettazione e la sintesi di nuovi ligandi dei recettori adenosinici, per il relativo potenziale terapeutico oltre che per l'importanza come tool farmacologici per studi recettoriali.

### *OBIETTIVI*

- Sviluppo di nuovi modulatori allosterici del recettore adenosinico A1 quali potenziali agenti cardioprotettivi.
- Sviluppo di nuovi agonisti e antagonisti del recettore adenosinico A2A (potenzialmente utili per il trattamento della sindrome di Parkinson e di patologie infiammatorie).
- Sviluppo di nuovi agonisti e antagonisti del recettore adenosinico A2B (potenzialmente utili per il trattamento di patologie cardiache e dell'asma).
- Sviluppo di nuovi agonisti e antagonisti del recettore adenosinico A3 (potenzialmente utili per il trattamento di cancro e patologie oftalmiche).

### *STRUMENTAZIONI E METODI*

I composti verranno progettati e sintetizzati con l'ausilio di attrezzature standard per la sintesi tradizionale in fase liquida. La struttura e la purezza dei composti saranno determinate tramite spettroscopia NMR, massa electrospray, UV e IR.

### *DISCIPLINE COINVOLTE*

Chimica farmaceutica, Chimica organica, Farmacologia

### *GRUPPO DI LAVORO*

Prof. P. G. Baraldi, Prof. R. Romagnoli

### *COLLABORAZIONI*

Prof. Pier Andrea Borea (Università di Ferrara), Prof. Pierangelo Geppetti (Università di Firenze)

## **PROGETTAZIONE E SINTESI DI NUOVI MODULATORI DEI RECETTORI CB2 E TRPA1 COME NUOVE STRATEGIE PER IL TRATTAMENTO DI DOLORE ED INFIAMMAZIONE**

Mentre il dolore acuto è una sensazione fisiologica generata dal sistema nervoso per allertare l'organismo del verificarsi di un possibile fenomeno avverso, la condizione di dolore cronico rappresenta una delle principali sfide in campo medico a causa della sua natura complessa e scarsa responsività ai trattamenti correnti. Questo rende necessario l'identificazione e la validazione di nuovi target farmacologici. Il progetto in corso è finalizzato alla validazione di strategie farmacologiche emergenti in quest'area terapeutica quali il blocco dei recettori canale TRPA1 e l'attivazione dei recettori cannabinoidi CB2, coinvolti entrambi nei processi di genesi/trasmissione del dolore.

### *OBIETTIVI*

- Progettazione razionale e sintesi di antagonisti potenti e selettivi del recettore canale TRPA1 che possano in futuro essere esaminati per il potenziale analgesico.
- Progettazione e sintesi di agonisti potenti del recettore cannabinoide CB2 dotati di selettività nei confronti del recettore CB1 che possano essere sviluppati come potenziali analgesici, specie in virtù della capacità di incrementare l'efficacia clinica degli oppioidi se somministrati in associazione.

### *STRUMENTAZIONI E METODI*

I composti verranno progettati e sintetizzati con l'ausilio di attrezzature standard per la sintesi tradizionale in fase liquida. La struttura e la purezza dei composti saranno determinate tramite spettroscopia NMR, massa electrospray, UV e IR.

### *DISCIPLINE COINVOLTE*

Chimica farmaceutica, Chimica organica, Farmacologia

### *GRUPPO DI LAVORO*

Prof. P. G. Baraldi, Prof. R. Romagnoli

### *COLLABORAZIONI*

Prof. P. A. Borea (Università di Ferrara), Prof. P. Geppetti (Università di Firenze)

## **PROGETTAZIONE E SINTESI DI NUOVI MODULATORI DEL RECETTORE CANALE TRPA1 QUALI POTENZIALI AGENTI TERAPEUTICI PER IL TRATTAMENTO DI DOLORE E PATOLOGIE ASSOCIATE A STATI INFIAMMATORI**

I recettori “transient receptor potential” (TRP) rappresentano una vasta famiglia di canali ionici ampiamente coinvolti nella modulazione dell’attivazione delle vie sensoriali. TRPA1 è l’unico membro della sottofamiglia contraddistinta da sequenze anchiriniche che, comportandosi come chemosensore di stress ossidativo nei tessuti oggetto di infiammazione, riveste un ruolo chiave nella segnalazione del dolore. Inoltre, la stimolazione TRPA1 induce rilascio di neuropeptidi infiammatori. Tale duplice azione pone TRPA1 al centro di patologie infiammatorie a carico di pelle, vie aeree e tratto gastrointestinale. Le attività di ricerca sono volte quindi a validare opportunità emergenti in queste aree terapeutiche offerte principalmente dal blocco selettivo del target in esame.

### *OBIETTIVI*

- Progettazione, sintesi e valutazione in vitro di nuovi antagonisti del recettore canale TRPA1 caratterizzati da elevate potenza, selettività e stabilità metabolica.
- Progettazione e sintesi delle prime sonde covalenti/fluorescenti selettive per il recettore TRPA1.
- Progettazione e sintesi di ligandi fluorurati nella prospettiva di sviluppo di ligandi <sup>18</sup>F applicabili a tecnologie di imaging in vivo (PET).
- Validazione di nuovi approcci multi-targeting che prevedono il coinvolgimento del recettore TRPA1.

### *STRUMENTAZIONI E METODI*

I composti saranno sintetizzati con l'apparecchiatura standard per la sintesi in fase liquida. Cromatografia flash e HPLC preparativa, spettrometria di massa, NMR, IR verranno utilizzati per purificare e caratterizzare i prodotti ottenuti.

### *DISCIPLINE COINVOLTE*

Chimica farmaceutica, chimica organica, farmacologia

### *GRUPPO DI LAVORO*

Dr. D. Preti

### *COLLABORAZIONI*

Prof. P. Geppetti (Università di Firenze), Prof. G. Calò (Università di Ferrara), Dr. S. Cosconati (Seconda Università di Napoli)

## **SINTESI DI AGONISTI E ANTAGONISTI DEI RECETTORI PURINERGICI P1 E P2**

I recettori purinergici sono largamente rappresentati nell'organismo. Si suddividono in due grandi famiglie: P1 e P2. I recettori P1 sono accoppiati a proteine G il cui ligando fisiologico è l'adenosina, ed esistono in quattro sottotipi recettoriali: A1, A2A, A2B e A3. I recettori A2A, in particolare, sono coinvolti in processi patofisiologici del morbo di Parkinson. Infatti, i recettori A2A sono accoppiati ai recettori D2 della dopamina: antagonisti dei recettori A2A permettono una maggiore interazione della dopamina coi propri recettori D2 migliorando l'attività del sistema dopaminergico fortemente compromesso in caso di morbo di Parkinson, in cui si ha una deplezione di dopamina. Un forte limite allo sviluppo di composti per la cura di questa patologia è da sempre la possibilità di superare la barriera emato-encefalica per raggiungere il sito di azione. A questo scopo, è importante poter ottenere strutture in grado di superare questi limiti sia modificando le caratteristiche chimico-fisiche di composti noti, sia sviluppando possibili ibridi molecolari.

La grande famiglia dei recettori P2, i cui ligandi fisiologici sono ATP o ADP, comprende due sottofamiglie: P2Y e P2X. I recettori P2Y sono accoppiati a proteine G, mentre i P2X sono recettori canale. All'interno delle due grandi sottofamiglie, sono stati individuati numerosi sottotipi recettoriali variamente classificati e tendenzialmente ubiquitari nell'organismo. Tra questi, il sottotipo P2Y<sub>12</sub>, accoppiato a proteine G, ha ADP come agonista fisiologico, mentre l'antagonista è ATP. I recettori P2Y<sub>12</sub>, a differenza degli altri, presentano una distribuzione tissutale abbastanza limitata, svolgendo un ruolo di primaria importanza nelle piastrine dove sono coinvolti nelle fasi dell'aggregazione. Antagonisti di P2Y<sub>12</sub> rappresentano buoni targets per lo sviluppo di antiaggreganti piastrinici, classe di farmaci molto utilizzata nei disturbi cardiovascolari.

### *OBIETTIVI*

Sintesi e valutazione biologica di nuovi ligandi per i recettori purinergici a struttura eterociclica purinica o pirimidinica.

### *STRUMENTAZIONI E METODI*

Tecniche e apparecchiature standard per la sintesi organica. Utilizzo di comuni tecniche cromatografiche (HPLC analitica e preparativa, cromatografia flash) ed analitiche (NMR, HPLC-Massa, IR) per la purificazione, l'identificazione e la caratterizzazione dei composti sintetizzati.

### *DISCIPLINE COINVOLTE*

Chimica farmaceutica

### *GRUPPO DI LAVORO*

Dr. B. Cacciari

### *COLLABORAZIONI*

Prof. G. Spalluto (Università di Trieste), Prof. S. Moro (Università di Padova), Prof. C. Cattaneo (Università di Milano), Prof. A. Dalpiaz e Prof. K. Varani (Università di Ferrara)

## **SINTESI ED ATTIVITA' DI INIBITORI DEL PROTEASOMA**

Il proteasoma è una proteasi multi-catalitica, componente essenziale della via metabolica ubiquitina-proteasoma (UPP), adibita alla degradazione proteica nelle cellule eucariote. Fondamentali funzioni cellulari sono legate alla degradazione di proteine coinvolte in processi quali ciclo cellulare e differenziazione, apoptosi e generazione, e regolazione di fattori di trascrizione. Considerando il ruolo cruciale del proteasoma, molti composti naturali e sintetici sono stati valutati quali inibitori del complesso multi-catalitico. Studi in vitro ed in vivo hanno dimostrato che inibitori del proteasoma esplicano attività anti-proliferativa e pro-apoptotica nei confronti di tumori solidi ed ematologici. Altre molecole in grado di inibire l'enzima sono state testate nei confronti di importanti patologie inerenti i processi infiammatori e la risposta immunitaria.

### *OBIETTIVI*

Il lavoro è rivolto alla sintesi di nuovi inibitori potenti e selettivi del proteasoma, dotati di caratteristiche farmacocinetiche favorevoli, potenzialmente applicabili a nuovi protocolli terapeutici. Il progetto rappresenta l'estensione di precedenti studi che hanno riguardato lo sviluppo di numerose serie di inibitori del proteasoma a base peptidica contenenti diverse funzioni farmacoforiche quali potenziali substrati per la treonina catalitica. Generalmente, il farmacoforo è posto nella porzione C-terminale della catena oligopeptidica variamente funzionalizzata all'estremità N-terminale. Attualmente, ci stiamo occupando della progettazione e sintesi di nuove serie di derivati a base peptidica in cui è assente l'unità farmacoforica C-terminale. L'obiettivo è quello di ottenere molecole in grado di interagire con le tasche catalitiche del proteasoma attraverso legami non-covalenti al fine di produrre un'inibizione reversibile del complesso enzimatico. L'interazione non-covalente inibitore/proteasoma, a livello terapeutico, dovrebbe evitare effetti collaterali non desiderati che risultano evidenti per inibitori irreversibili in grado di formare legami covalenti con i subsiti attivi del complesso enzimatico.

### *STRUMENTAZIONI E METODI*

Sintesi in soluzione e in fase solida. Tecniche di chimica combinatoriale. Tecniche di purificazione come HPLC preparativa e cromatografia flash. Spettrometria di massa, HPLC analitico, NMR, IR per valutare il grado di purezza e le strutture dei prodotti finali.

### *DISCIPLINE COINVOLTE*

Chimica farmaceutica, chimica organica, biochimica

### *GRUPPO DI LAVORO*

Prof. M. Marastoni

### *COLLABORAZIONI*

Prof. R. Gavioli, Prof. C. Trapella, Dr. V. Ferretti (Università di Ferrara); Dr. M. Bazzaro (Masonic Cancer Center and Department of Obstetrics, Gynecology and Women's Health, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA).

## STUDI STRUTTURA-ATTIVITA' DI PEPTIDI BIOLOGICAMENTE ATTIVI

Molti peptidi agiscono come ormoni, neuro-trasmittitori o neuromodulatori e, nonostante la loro scarsa biodisponibilità, stanno diventando sempre più interessanti come potenziali candidati farmaci. La sostituzione di amminoacidi, le modificazioni del legame peptidico e la progettazione di peptidomimetici sono fondamentali per l'identificazione di nuovi composti biologicamente attivi. Peptidi chimicamente modificati possono essere utilizzati come strumenti farmacologici in studi preclinici, ma possono anche essere impiegati per sviluppare farmaci innovativi.

### OBIETTIVI

- Identificazione dei principali requisiti chimici che determinano potenza ed efficacia dei peptidi. Stabilizzazione della sequenza del peptide contro le peptidasi e sintesi di analoghi che mantengano un'attività prolungata in vivo.
- Identificazione delle porzioni chimiche essenziali per il *binding* del peptide (in genere a recettori GPCR).
- Sviluppo di modelli farmacoforici utili per la progettazione di ligandi peptidomimetici e non peptidici.

### STRUMENTAZIONE E METODI

Sintesi peptidica in fase solida e in soluzione. Tecniche di purificazione come HPLC preparativa e cromatografia flash. Spettrometria di massa, HPLC analitico, NMR, IR per valutare il grado di purezza e le strutture dei prodotti finali.

### DISCIPLINE COINVOLTE

Farmacologia, biologia molecolare, analisi conformazionale.

### GRUPPO DI LAVORO

Prof. S. Salvadori, Prof. R. Guerrini, Dr. E. Marzola

### COLLABORAZIONI

Prof. G. Calo' (Università di Ferrara); Prof. D. Picone (Università di Napoli); Prof. M. P. Costi (Università di Modena e Reggio Emilia); Prof. T. Costa (ISS, Roma); Prof. D. Lambert (University of Leicester, UK); Prof. Mei-Chuan Ko (Wake Forest University, NC, USA).



## **SISTEMI INNOVATIVI PER IL RILASCIO DEI FARMACI ED IL DIREZIONAMENTO AI LORO SITI DI AZIONE**

Lo scopo della ricerca è la formulazione di sistemi innovativi capaci di direzionare farmaci attivi nel cervello o antitumorali ai loro siti di azione. Spesso, i farmaci neuro-attivi non riescono a raggiungere il cervello in concentrazioni terapeutiche e i farmaci antitumorali manifestano il fenomeno della farmacoresistenza. Questi fenomeni sono principalmente attribuiti a proteine di efflusso attive (PEA) capaci di riconoscere e promuovere l'efflusso nel torrente circolatorio di farmaci che hanno raggiunto il cervello o cellule tumorali. Il progetto di appropriati profarmaci, co-cristalli farmaceutici e di sistemi micro o nanoparticolati può permettere di ottenere formulazioni che, in seguito a somministrazioni non invasive, hanno la capacità di promuovere il direzionamento dei farmaci al loro sito di azione. In particolare vengono studiate formulazioni innovative costituite da profarmaci o co-cristalli farmaceutici capaci di eludere i sistemi PEA nella forma di sistemi micro o nanoparticolati. Le microparticelle vengono formulate per la somministrazione nasale e il direzionamento nel cervello di farmaci neuroattivi; le nanoparticelle vengono formulate per la somministrazione endovenosa di farmaci antitumorali a agenti anti HIV, rispettivamente.

### *OBIETTIVI*

- Formulazioni nasali a base di microparticelle polimeriche o lipidiche per la promozione del direzionamento di farmaci neuroattivi nel cervello.
- Formulazioni a base di nanoparticelle polimeriche per l'incapsulamento e il rilascio controllato di farmaci.
- Sviluppo di modelli cellulari per lo studio in vitro della permeazione di farmaci attraverso barriere fisiologiche.
- Profarmaci a base di acidi biliari capaci di eludere le proteine di efflusso attive: studi di direzionamento dei farmaci nel sistema nervoso centrale o di incremento dell'attività terapeutica dei farmaci antitumorali.
- Nanoparticelle a base di profarmaci con acidi biliari per il direzionamento di farmaci anti-HIV in macrofagi.
- Sviluppo di modelli cellulari per lo studio in vitro di nuove strategie capaci di ostacolare l'insorgenza della farmacoresistenza dei farmaci antitumorali.
- Ibridi ottenuti da farmaci antitumorali: studi farmacocinetici e di farmacoresistenza.
- Co-cristalli farmaceutici: studi di dissoluzione, permeabilità e biodisponibilità.
- Olii essenziali: studi della potenziale attività farmaceutica e di biodisponibilità

### *STRUMENTAZIONI E METODI*

Tecniche HPLC per l'analisi quantitativa di farmaci e profarmaci sia in vitro che in vivo; metodi dell'emulsione con evaporazione del solvente o di nanoprecipitazione per la formulazione di sistemi micro e nanoparticellari; colture di monostrati cellulari per studi di permeazione di farmaci e profarmaci via HPLC; studi farmacocinetici in fluidi fisiologici.

### *DISCIPLINE COINVOLTE*

Tecnologia farmaceutica, chimica farmaceutica, biologia

### *GRUPPO DI LAVORO*

Prof. A. Dalpiaz

### *COLLABORAZIONI*

Prof. S- Scalia, Prof. M- Fogagnolo, Dr. P. Marchetti, Dr. C. Contado, Dr. V. Ferretti, Prof. V. Bertolasi (Università di Ferrara); Università di Sassari, Modena e Reggio Emilia, Catania; Thomas Jefferson University, PA, USA; Department of Health Sciences, Luleå University of Technology, Sweden.

## **SVILUPPO DI SISTEMI MICRO E NANOPARTICELLARI PER LA VEICOLAZIONE DI PRINCIPI ATTIVI DI INTERESSE FARMACEUTICO E COSMETICO**

Sistemi micro e nanoparticellari rappresentano un conveniente mezzo per la veicolazione di principi attivi sia di interesse farmaceutico che cosmetico, in quanto ne favoriscono il rilascio controllato, la localizzazione in particolari regioni della cute o il targeting nell'apparato respiratorio e a livello della mucosa nasale.

### *OBIETTIVI*

- Sviluppo di sistemi micro e nanoparticellari innovativi per applicazioni in ambito farmaceutico e cosmetico: verranno sintetizzati e caratterizzati sistemi micro e nanoparticellari polimerici e lipidici adatti alla somministrazione nasale e polmonare per favorire la stabilità ed il direccionamento di principi attivi per la terapia delle malattie dell'apparato respiratorio. Questi studi saranno supportati da opportuni modelli cellulari.
- Sviluppo di formulazioni contenenti nanoparticelle lipidiche, preparate con ingredienti biocompatibili e biodegradabili, per l'applicazione dermica di sostanze antiossidanti.

### *STRUMENTAZIONE E METODI*

Analisi cromatografica ad alta prestazione, preparazione di micro e nanoparticelle mediante fusione-emulsione, studi in vitro di deposizione polmonare, valutazione della fotostabilità, studi di assorbimento transdermico in vitro ed in vivo, valutazione dell'idratazione, pH ed elasticità cutanea.

### *DISCIPLINE COINVOLTE*

Tecnologia farmaceutica, chimica analitica, chimica fisica, chimica organica, chimica dei prodotti cosmetici

### *GRUPPO DI LAVORO*

Prof. S. Scalia, Dr. A. Bianchi

### *COLLABORAZIONI*

Prof. D. Traini (Woolcock Institute of Medical Research - University of Sydney, Australia), Prof. M. Hagi (Graduate School of Health - University of Technology, Sydney, Australia), Prof. I. F. Almeida (Departamento de Ciências do Medicamento, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, Porto, Portogallo), Dr. V. Iannuccelli (Università di Modena e Reggio Emilia).