



# 21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

**Pericolo, rischio  
e rapporto  
rischio-beneficio**

**BOLOGNA**

20-22 Febbraio 2023

[www.sitox.org](http://www.sitox.org)

# ESPERIENZE DI UN FABBRICANTE- 1: SVILUPPO DI DISPOSITIVI CON E SENZA FINI MEDICI

## IL CASO DEI FILLER CUTANEI

**LUCA STUCCHI**  
*Chief Scientific Officer*



**BMG** PHARMA  
HI CARE, HELLO LIFE.

A



Celso

Galeno

## LE ORIGINI DELLA CHIRURGIA PLASTICA

È in **India** che si fa risalire la pratica della chirurgia estetica: nei testi sacri, i **Veda**, vi sono riferimenti espliciti a tentativi di innesti cutanei per fini ricostruttivi al fine di ricostruire o riparare parzialmente determinate parti del corpo danneggiate a causa dell'usuale pratica indiana della "mutilazione giudiziaria"

Nell'**antica Roma** poi, due dei più grandi medici del tempo, **Galeno** e **Celso**, si interessarono di ricostruzioni a fini estetici, tra cui correzioni del labbro, interventi alle orecchie e al naso.

# DAI BARBIERI E MESTIERANTI ALLA PRIMA GUERRA MONDIALE



Dopo la caduta dell'Impero Romano, la pratica chirurgica passò nelle mani di **barbieri** e **mestieranti** che operavano clandestinamente, affidandosi all'esperienza più che ad una conoscenza scientifica.



La chirurgia estetica, insieme alla chirurgia ricostruttiva, rinacque come arte professionale solo dopo la **prima guerra mondiale** in risposta alle emergenze scatenate dalle guerre di trincea, tanto gravi dal punto di vista sociale quanto dal punto di vista chirurgico.



Gustav Neuber



Viktor Czerny

## IL 19° SECOLO E IL RIMODELLAMENTO DEI TESSUTO

La rimodellazione dei tessuti molli risale al 19 ° secolo:

**1893:** Neuber ha asportato i lobuli di grasso dal braccio per la cicatrice facciale

**1895:** Czerny usò il grasso di un lipoma per introdurlo per la ricostruzione del seno

**1890:** sviluppo della siringa ipodermica in vetro e argento.

**1911:** l'ago/siringa ipodermica fu utilizzata per iniettare particelle di grasso asportato per irregolarità post-rinoplastica, con risultati eccellenti



## GER SUNY E LA PARAFFINA

Contemporaneamente, è stato scoperto il petrolio, da cui è venuto l'olio minerale. L'olio minerale raffinato produceva paraffina liquida. Gersuny pubblicò il primo uso medico della paraffina con un ago / siringa ipodermica nel 1900 per la creazione di una protesi testicolare in un uomo che aveva avuto un'orchietomia bilaterale a causa della tubercolosi.

Dal 1899 al 1914, la **paraffina** fu usata per **l'aumento del seno**.

# I PRIMI EVENTI AVVERSI

**John Humphrey Woodbury** a New York, NY, che aveva fondato centri di chirurgia estetica a New York, Boston, Filadelfia, Chicago, St. Louis e Washington, DC. Tuttavia, fu coinvolto in molte cause legali e si suicidò nel 1909.



La vittima più importante dell'iniezione di paraffina fu la bella **Gladys Marie Spencer-Churchill**, duchessa di Marlborough.

Ha cercato anche una piccola asimmetria della punta nasale con paraffina. La procedura ha causato gravi deformità al punto che è diventata una reclusa. Morì all'età di 96 anni nel 1977.

Nel 1912, furono riportate **complicazioni dell'iniezione di paraffina**, tra cui, **fistole persistenti drenanti, embolia polmonare, ulcerazione, necrosi, amputazione del seno e morte.**

# RICOSTRUTTIVA vs ESTETICA

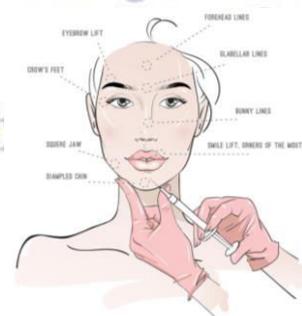
La **chirurgia plastica** è un **ramo** della **chirurgia** che si occupa della **ricostruzione** di diverse tipologie di **tessuti** (cute, sottocute, muscoli) dell'organismo umano e/o della **correzione di deformità** a loro carico sia da un punto di vista funzionale che estetico.



La chirurgia plastica comprende al suo interno:

- **Chirurgia ricostruttiva** che si occupa dell'ambito funzionale della ricostruzione dei tessuti e della correzione delle deformità
- **Chirurgia estetica** che si occupa dell'ambito più propriamente estetico della ricostruzione dei tessuti e della correzione delle deformità e, solitamente, si occupa dei casi di minore entità.

**RIPRISTINARE LA FUNZIONE DEI TESSUTI NEL MODO PIÙ VICINO POSSIBILE ALLA NORMA**



## RIEMPITIVI DERMICI

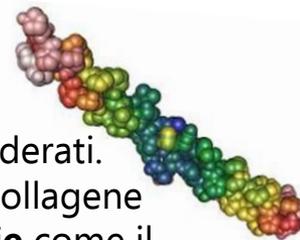


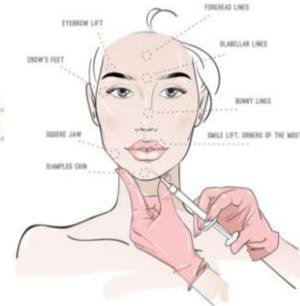
### Grasso autologo

Il grasso autologo è il prototipo di una sostanza umana ed è spesso pensato come privo di effetti avversi. Tuttavia, le **iniezioni di grasso hanno anche potenziali effetti negativi** a causa della raccolta del grasso, dell'accumulo di grasso o della tecnica di iniezione.

### Collagene

Si pensava che il collagene umano non avesse effetti indesiderati. Tuttavia, si è scoperto che, a parte le reazioni allergiche, il collagene umano può essere associato a **forti reazioni infiammatorie** come il collagene bovino.





# RIEMPITIVI DERMICI

## Acido ialuronico

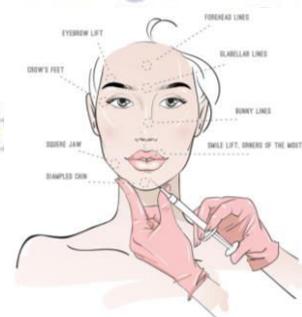
L'HA è un glicosaminoglicano lineare, non ramificato, ad alto peso molecolare, costituito da acido D-glucuronico alternato e N-acetil-D-glucosamina. In quanto sostanza biologica senza specificità di specie, **dovrebbe**, in linea di principio, **essere tollerata da tutti gli organismi viventi**.

## Peridrossialene e Collagene-Polivinilpirrolidone

Questo è stato recentemente proposto come riempitivo per pieghe naso-labiali profonde con una durata di 12-18 mesi. È stato affermato che **non sono stati osservati effetti avversi significativi**.

## Policaprolattone

Il policaprolattone-1 (PCL-1) è un filler dermico a base di microsfere PCL sospese in un vettore di gel carbossimetilcellulosa acquosa (CMC) su misura. Il PCL nella CMC è stato ampiamente utilizzato in molti dispositivi medici. È totalmente biodegradabile, non tossico e completamente escreto dall'organismo umano. Gli **effetti avversi non sono stati (ancora) segnalati**.



# RIEMPITIVI DERMICI

**Biologico, ma non enzimaticamente degradabile dall'uomo**

**Mannani e derivati dall'alginato**, ma presto si rivelarono avere un alto tasso di effetti avversi, in particolare la formazione di granulomi. Meno di sei mesi dopo il lancio, il prodotto è stato **ritirato** dal mercato.

**Filler di lunga durata**

I filler attualmente utilizzati con un effetto duraturo sono **PLL e idrossilapatite di calcio** (CHA). I **granulomi** sono stati osservati dopo iniezioni di **PLL** e raramente dopo CHA.

**Filler permanenti (irreversibili)**

Le classi principali comprendono **polimetilmetacrilato, polialchilammide, polidimetilsilossano, olio di silicone** (olio di silicone di grado medico), composto polimerico di silice naturale e ossigeno, gel di copolimero di acidi grassi ed elastina, metacrilato e copolimero 4-G. Alcuni sono **illegali** negli Stati Uniti e nell'Unione Europea, altri sono stati **ritirati dal mercato per diversi anni**. Inducono **granulomi** e altri **gravi effetti avversi**.

## EVENTI AVVERSI

Molti effetti avversi non sono specifici per un particolare riempitivo, ma possono essere attribuiti **all'aumento del volume** o a **difetti tecnici** come indicazione errata, **sito** di posizionamento, **ago errato** e **infezione** dovuta a ghiaccio o acqua contaminati.

Le infezioni possono essere meglio differenziate da altri noduli e granulomi mediante scintigrafia leucocitaria radiomarcata. Gli effetti avversi ad **esordio tardivo** sono spesso infiammatori e immunomediato.

**Edema, granulomi**, reazioni **simil-sarcoidi** e **panniculite** sono i risultati più comunemente visti. Le malattie granulomatose e autoimmuni sistemiche e, ancora meno frequentemente, le reazioni di ipersensibilità acuta sono raramente osservate.

## REGOLAMENTO DI ESECUZIONE

# DISPOSITIVI MEDICI CON FINALITA' NON MEDICHE

# REGOLAMENTO DI ESECUZIONE

## PREMESSA

LA 2017/745 RICHIEDE SPECIFICHE COMUNI PER

- gestione del rischio
- valutazione clinica (qualora necessario)

# REGOLAMENTO DI ESECUZIONE

## GESTIONE DEL RISCHIO

- **Rimozione o mininizzazione**
- **Metodologia Comune** nella gestione
- **Individuazione** rischi specifici
- **Norme armonizzate**

## REGOLAMENTO DI ESECUZIONE

### ANALISI CLINICA

Deve contenere informazioni:

- pertinenti riguardanti **sicurezza e prestazioni**
- sulla sorveglianza **post vendita**
- sul follow up clinico **post commercializzazione**

### IMPORTANTE

Studi su dispositivi Medici **con** fini medici



Studi su dispositivi **senza** fini medici

NON EQUIVALENTI

## REGOLAMENTO DI ESECUZIONE

### SPECIFICHE COMUNI

DESCRITTE IN 7 ALLEGATI (art.1):

- All. 1: Tutti i prodotti
- All. 2: Lenti a contatto
- ALL. 3: invasivi che modificano l'anatomia
- **ALL. 4: Filler dermici**
- All. 5: distruzione tessuto adiposo
- All. 6: Apparecchiature che emettono radiazioni
- All. 7: Attrezzature per stimolazione cerebrale

### DISPOSIZIONI TRANSITORIE

Per permettere il mantenimento in commercio o in caso siano in qualche fase di studio (art. 2)

**TERMINE: 22 Giugno 2028**

## ALLEGATO 1

### GESTIONE DEL RISCHIO

#### Art 2.1

- Pianificazione
- Individuazione
- Valutazione
- Controllo del rischio e del residuo
- Esame della gestione
- Attività successiva alla produzione

## ALLEGATO 1

### GESTIONE DEL RISCHIO

Art 2.2 Riduzione ed eliminazione del rischio

Art. 2.3 Analogia o Equivalenza (comprovate e documentate)

Art. 2.4 Tracciabilità del pericolo

Art. 2.5 Categorie da escludere all'utilizzo

Art. 2.6 Monitoraggio

## ALLEGATO 1

### GESTIONE DEL RISCHIO: PIANIFICAZIONE

Deve descrivere (art. 3):

- Il dispositivo
- Le attività da svolgere
- Fasi del ciclo di vita
- Responsabilità
- Criteri di accettabilità
- Criteri per la raccolta delle informazioni

Giustificazione dell'accettabilità del rischio (art. 3.3)

## ALLEGATO 1

### GESTIONE DEL RISCHIO: DOCUMENTI

- Descrizione del dispositivo (art. 4.1)
- Caratteristiche **quali/quantitative** che impattano sulla sicurezza
- Pericoli prevedibili in caso di **uso consono** e **l'uso scorretto** ragionevolmente plausibile
- Situazioni di pericolo prevedibili
- Descrizioni che possano definire la gravità e la probabilità
- Conseguenze
  
- Descrizione Uso e Utilizzatore (artt. 4.2 e 4.3)

Principio «Worst case» (art. 4.5)

## ALLEGATO 1

### VALUTAZIONE DEL RISCHIO

Il rischio deve essere **ACCETTABILE** (art. 5.1) altrimenti deve essere **CONTROLLATO** (art. 5.2)

### VALUTAZIONE DEL RISCHIO RESIDUO

Elenchi (art. 6.1):

- Misure di controllo
- Rischi residui
- Accettabilità rischio globale
- Categorie delle misure di controllo (art. 6.2)
  - sicurezza intrinseca garantita dalla **progettazione**
  - sicurezza intrinseca garantita della **fabbricazione**
  - misure di protezione **durante la fabbricazione**
  - **informazioni** di sicurezza

## ALLEGATO 1

### ESAME DELLA GESTIONE DEL RISCHIO

(art. 7.1)

La GESTIONE conforme alla PROGETTAZIONE

- **Massima** riduzione possibile
- **Dimostrare** che il piano è attuato

## ALLEGATO 1

### ATTIVITÀ PRODUZIONE E POSTPRODUZIONE

Documenti (art. 8):

- Sistema di raccolta
- Fonti pubbliche disponibili
- Impatto dell'informazione sulla gestione
- Dati **clinici**
  - post vendita
  - follow up
- Valutazione **impatto dei pericoli**
  - già individuati
  - non più accettabili
  - rischio residuo **non più**

**accettabile**

- Aggiornamento

## ALLEGATO 1

### INFORMAZIONI DI SICUREZZA

(art. 9)

- **Comprensibile** in funzione dell'utilizzatore
- Se per **professionisti o libero**
- **Senza asserzione di benefici clinici**

### ETICHETTA

- Uso non medico

Se possibile:

- **categorie** di utilizzo
- **prestazione** prevista
- **rischi**

## ALLEGATO 1

### INFORMAZIONI DI SICUREZZA

#### USO

- **categorie** di utilizzo
- **prestazione** prevista
- **Rischi e rischio residuo**
- **Vita attesa, riassorbimento e follow up**
- Norme **armonizzate** applicate

## ALLEGATO 4

### RISCHI SPECIFICI(ART.3)

- Caratteristiche **chimiche** e **fisiche**
- Sicurezza **materie prime**
- Sicurezza del **prodotto finale**
- Tempo di **riassorbimento** e **metabolizzazione**
- Aspetti **microbiologici**
- **Sede**
- Fattori **specifici** inerenti il **paziente**
- Rischio in caso di **anestetici locali**
- **Rimozione** in caso di non riassorbibili
- **Uso** (iniezione, parametri fisici, ecc.)

DA **ANALIZZARE, ELIMINARE O RIDURRE**

## ALLEGATO 4

### RISCHI SPECIFICI(ART.3.2)

- Contaminazione **biologica**
- **Detriti** di fabbricazione
- Pericoli in caso di **errori**
- **Migrazione**
- **Visibilità** attraverso la pelle
- **Gonfiore, edema, fastidio, sieroma, granuloma** ecc.
- Risposta **allergica**
- **Cecità**
- **necrosi**

DA **ANALIZZARE, ELIMINARE O RIDURRE**

## ALLEGATO 4

### RISCHI SPECIFICI

Inoltre, come misura di controllo specifico:

- misura di controllo della **sterilità**, non **pirogenicità** e **monouso**
- Dati **clinici**
- Attività di **formazione** sull'uso
- Sostanze All. **1 punto 10.4.1.** lett. A) e b) del 2017/745

## ALLEGATO 4

### ETICHETTA

Art. 5

- Uso **professionale**
- **Non a minori**

## ALLEGATO 4

### USO

- Professionale
- Non su minori
- Modo di utilizzo corretto
- Effetti collaterali
- Modalità di ripetizione
- Elenco componenti
- Raccomandazioni
- Fornire all'utilizzatore le istruzioni d'uso

### ISTRUZIONI D'USO

In lingua comprensibile:

- informazioni all. 1 lett. da a) a e)
- rischi residui ed effetti collaterali
- come segnalare effetti collaterali
- controindicazioni
- eventuale dichiarazione di formazione all'utilizzatore

## PROGETTAZIONE

1. Valutazione del **funzionale**
2. **Processo di produzione** del funzionale
3. Valutazione del **formulato**
4. **Studi**

## VALUTAZIONE DEL FUNZIONALE

- Caratterizzazione **chimica, fisica e biologica**
- Destino **fisiologico**
- **Caratteristiche e vantaggi**

## PROCESSO DI PRODUZIONE DEL FUNZIONALE

- Valutazione rischio relativo alla **chimica**
- **Sottoprodotti & byproducts**
- **Validazione** del processo di **sintesi**
- **Validazione** metodi **analitici**
- Caratterizzazione **biologica**
- Verifica **funzionale** di efficacia

## VALUTAZIONE DEL FORMULATO

- Caratterizzazione **chimica fisica biologica**
- **Validazione** del processo di **sintesi**
- **Validazione** metodi **analitici**
- **Verifica** funzionale di **efficacia**

## STUDI DA CONDURRE

- Analisi del rischio valutando i precedenti punti
- Studi di biocompatibilità
- Studi clinici

## DOCUMENTARE E DIMOSTRARE



SITOX

21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

[www.sitox.org](http://www.sitox.org)

BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio

# USO DI DERIVATI DEL LIPOATO CON APPLICAZIONE INIETTABILE

## BMG Pharma's HYALUROMIMETHIC® Technology Platform Beyond All Boundaries

 **BMG PHARMA**  
HI CARE, HELLO LIFE.

[www.sitox.org](http://www.sitox.org)



The logo for SITOX, featuring the word "SITOX" in white capital letters inside a blue circular emblem with a gear-like border.

21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

[www.sitox.org](http://www.sitox.org)

BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio



**BMG** PHARMA

HI CARE, HELLO LIFE.

**Dal 2011, specializzata nello sviluppo, registrazione e commercializzazione attraverso partnership di dispositivi medici**

Esperti nello sviluppo di biomateriali per uso estetico e medicale

**We Make It Happen**



[www.sitox.org](http://www.sitox.org)

# HYALUROMIMETHIC®

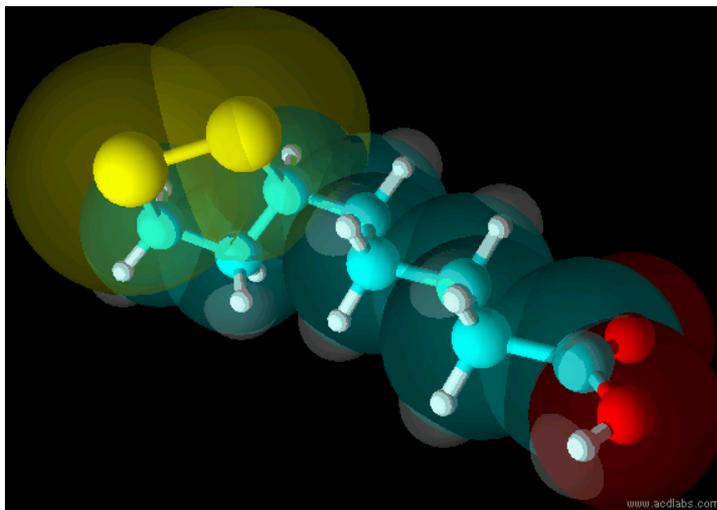
La tecnologia a base di acido ialuronato "RI-Combinato"

**Hyaluromimethic®** è una piattaforma tecnologica con cui è possibile sviluppare famiglie di prodotti modulando:

- **Il grado di modifica chimica a livello delle funzioni ossidriliche**
- **Il peso molecolare dello ialuronico**
- **La molecola funzionale**

# ACIDO LIPOICO

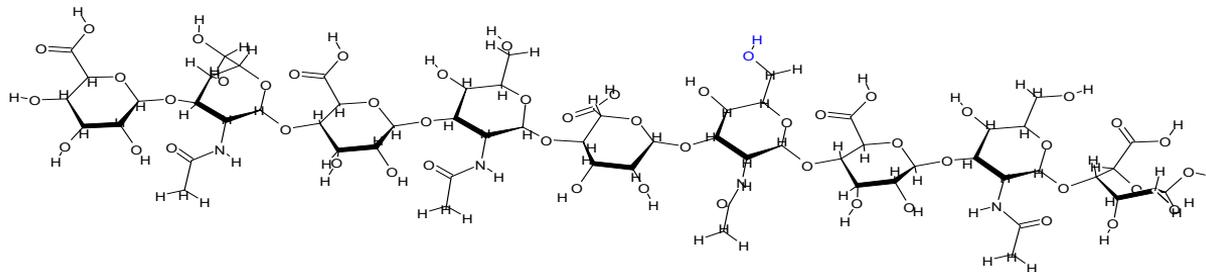
Una molecola «pleiotropica»



- **Forte antiossidante** grazie alla coppia disulfidrica/tiolica (ALA/DHLA)
- **Chelante** per I metalli di transizione
- **Attività adiuvante** in diversi processi biologici
- Effetti benefici collegati a **stress ossidativo e ageing**

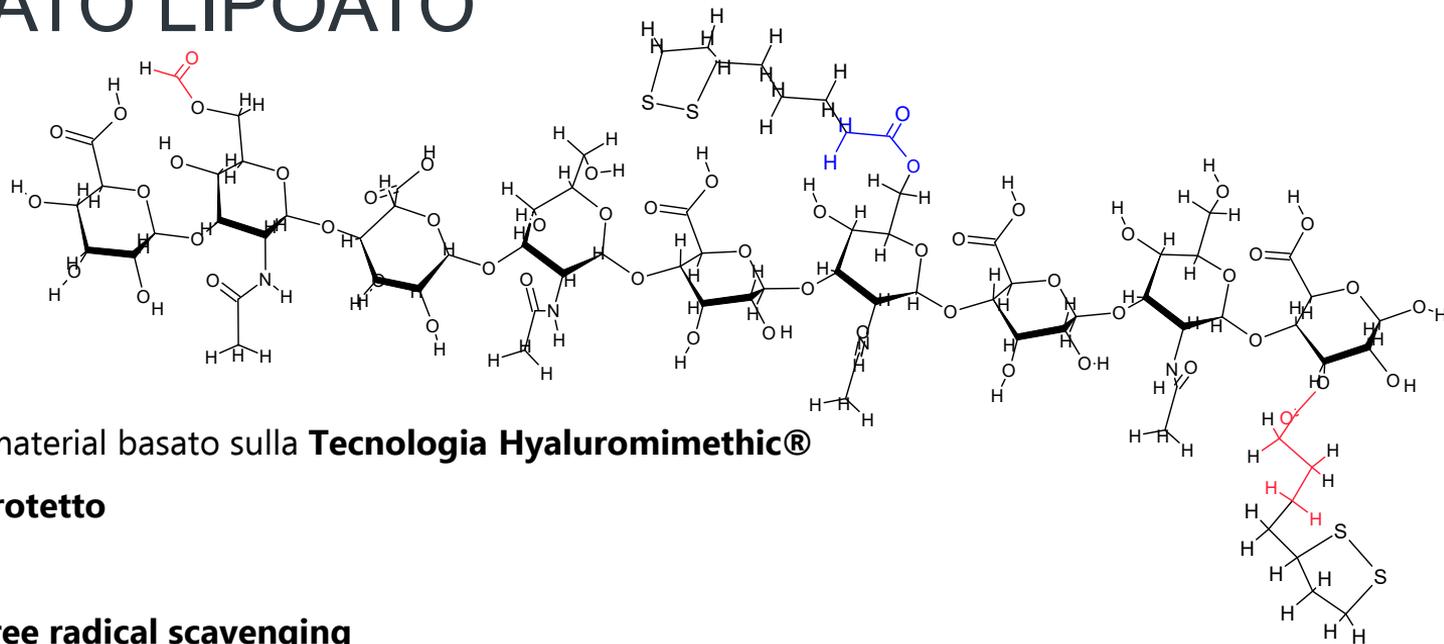
# ACIDO IALURONICO

## Il biopolimero «R-Evoluzionario»



- L'acido ialuronico (HA) è ubiquitario in tutte le forme viventi, dai batteri ai mammiferi, ed è coinvolto in **numerosi processi biologici**
- HA è ampiamente utilizzato grazie alla sua **biocompatibilità e alla sua attività biologica**
- Filler iniettabili a base di HA sono **I più popolari, non-permanenti**, in trattamenti estetici del viso.

# IL DERIVATO LIPOATO



**Biocompatibile** biomaterial basato sulla **Tecnologia Hyaluromimetic®**

**intellettualmente protetto**

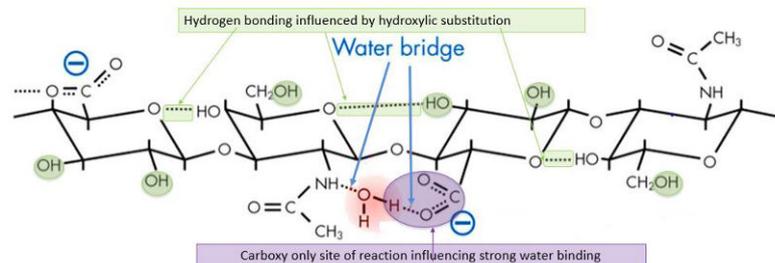
- **anfifilico**
- **Con attività di free radical scavenging**
- **Stabilizzato verso la degradazione enzimatica e radicalica**

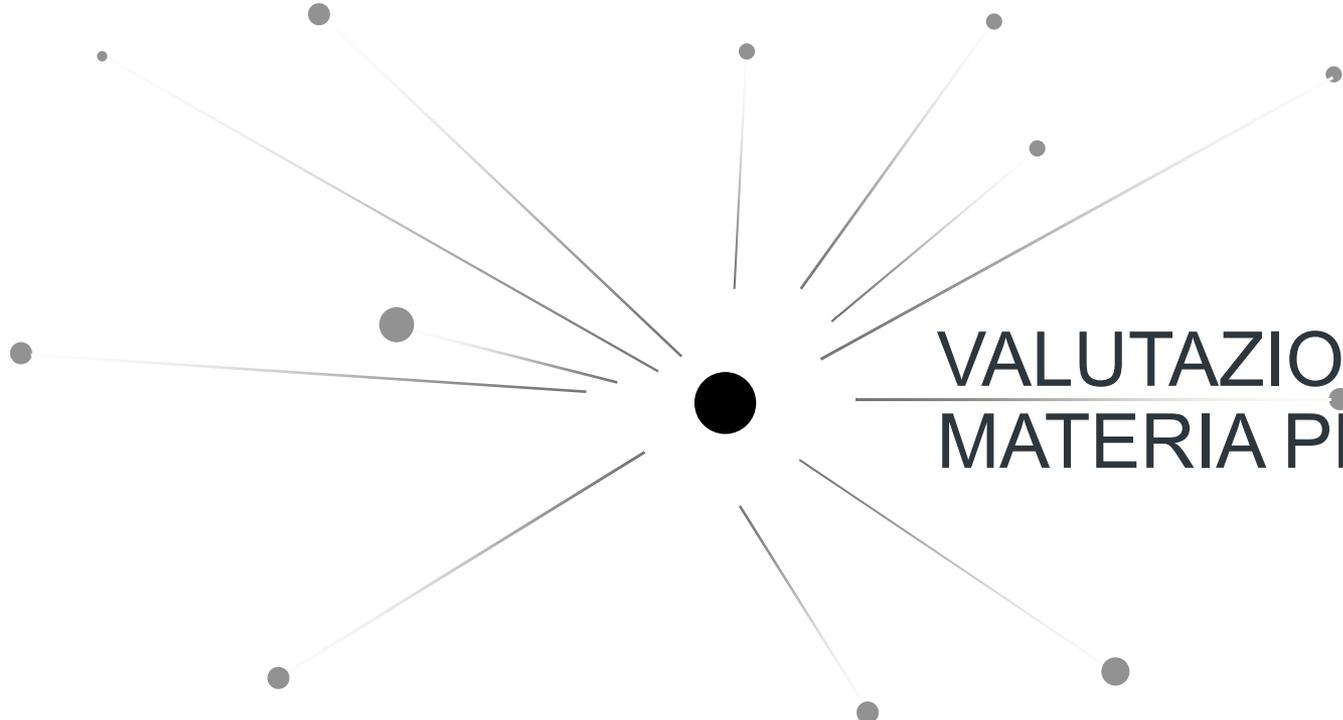
# IL DERIVATO LIPOATO

Progettazione: il vantaggio tecnologico

**LA SOSTITUZIONE NUCLEOFILA A LIVELLO DELLE FUNZIONI OSSIDRILICHE PERMETTE DI OTTENERE PROPRIETA' CHIMICHE, FISICHE E BIOLOGICHE INNOVATIVE.**

- Cineticamente **regioselectiva**;
- Permette **interazioni di non legame**;
- Non modifica la funzione **carbossilica**

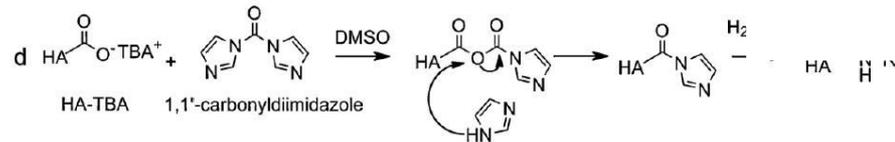
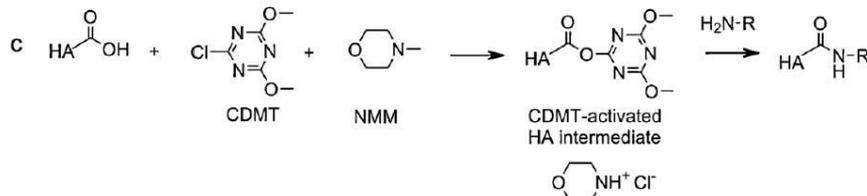
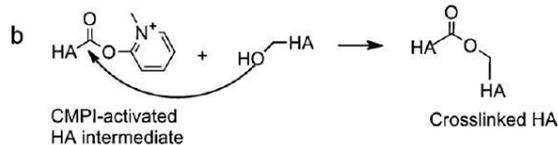
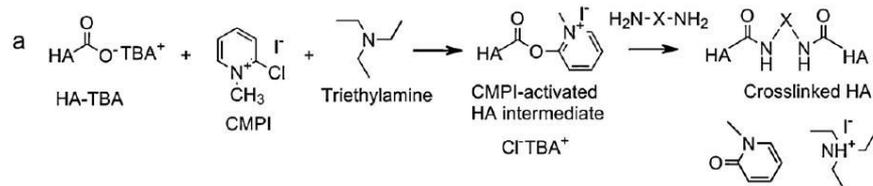




# VALUTAZIONE SICUREZZA MATERIA PRIMA

# IL DERIVATO LIPOATO

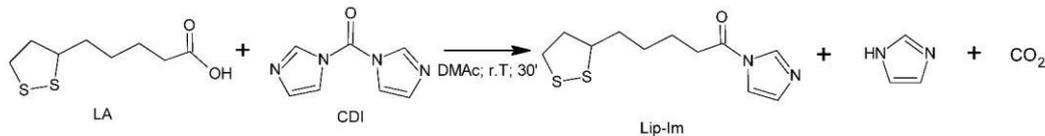
Progettazione: il processo di sintesi e suoi vantaggi – stato dell'arte



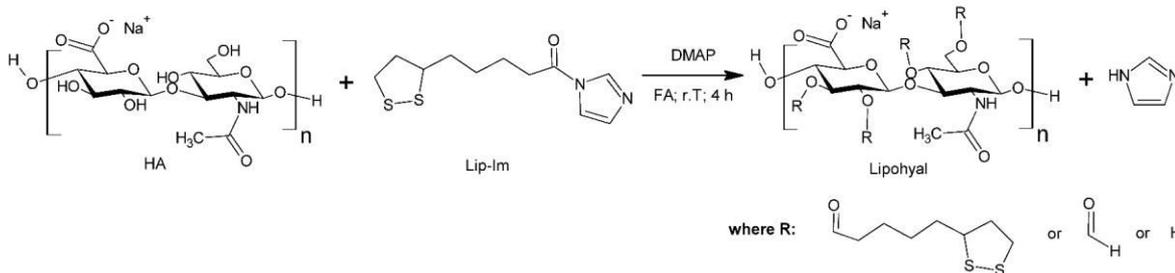
# IL DERIVATO LIPOATO

Progettazione: il processo di sintesi e sua validazione

Scheme 1

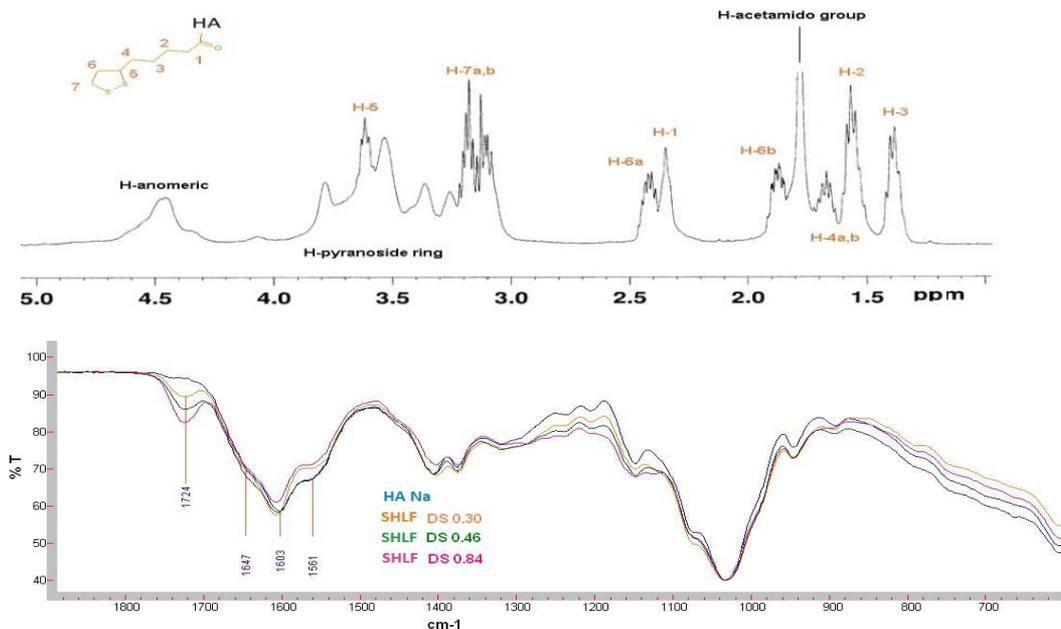


Scheme 2



# IL DERIVATO LIPOATO

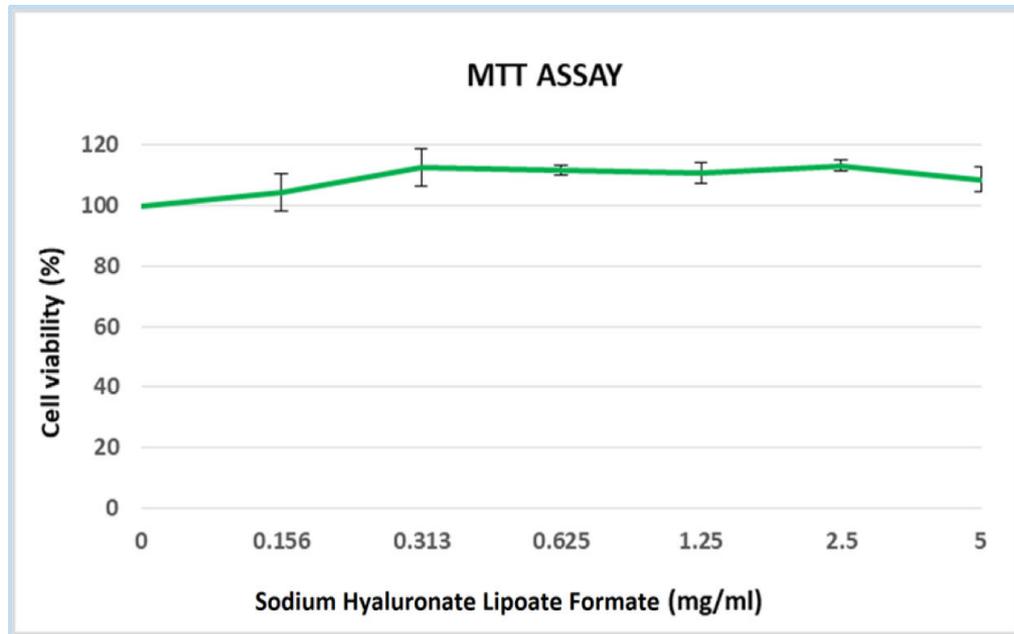
Progettazione: la caratterizzazione chimica



- Interazione covalente con il polimero
- Assenza di degradazione
- modulabilità

# IL DERIVATO LIPOATO

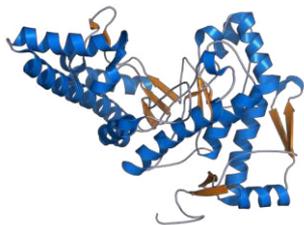
Progettazione: la caratterizzazione di sicurezza



- SU FIBROBLASTI UMANI
- NO CITOTOSSICITA'

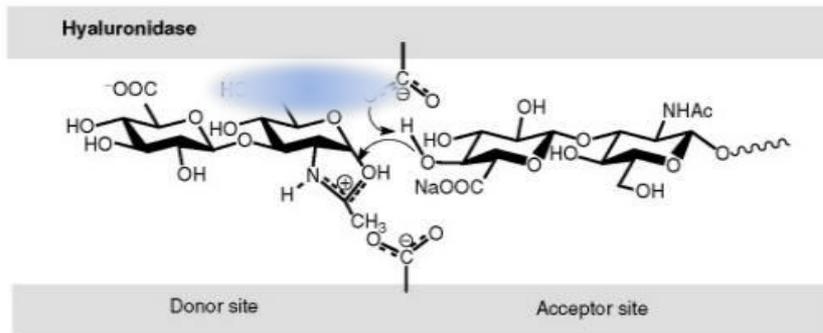
# IL DERIVATO LIPOATO

Progettazione: il vantaggio tecnologico – La stabilizzazione



La Ialuronidasi è una **endoglicosidasi** che idrolizza la catena polimerica dell'acido ialuronico attraverso la rottura dei **legami glicosidici**.

Il residuo lipolato crea un **ingombro sterico** che **riduce la velocità** di degradazione enzimatica.

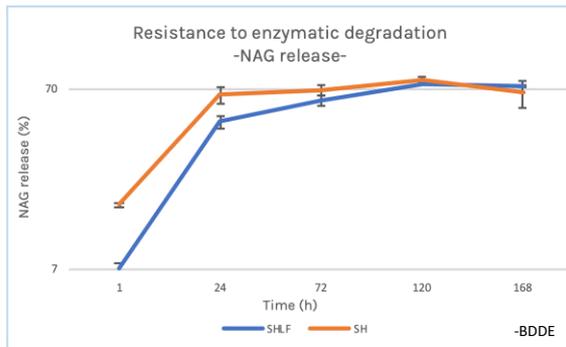


# VERIFICA DELLA RESISTENZA ENZIMATICA

## Caratterizzazione biologica

### METODI

- Si è confrontato un derivato commerciale di Crosslinked Sodium Hyaluronate (**SH-BDDE**) e il derivato lipoato (**SHLF**) in un esperimento di degradazione enzimatica con ialuronidasi bovina
- Si è misurata la liberazione di the N-acetilglucosammina (NAG).



### CONCLUSIONI

Nonostante un contenuto inferiore del 25%, **SHLF è più resistente alla degradazione**

1. **Il tempo per raggiungere la metà del massimo di liberazione di NAG è 3 volte maggiore** (20,87 ore invece di 6,12).
2. **Il tempo necessario per liberare il 50% del NAG è 50% maggiore** for SHLF (31,5 hours instead of 19,59).
3. **La pendenza della curva**, rappresentata dalla % per ora di degradazione polimerica, **è 3 volte minore** (1,99 hours vs 6,18).

# IL DERIVATO LIPOATO

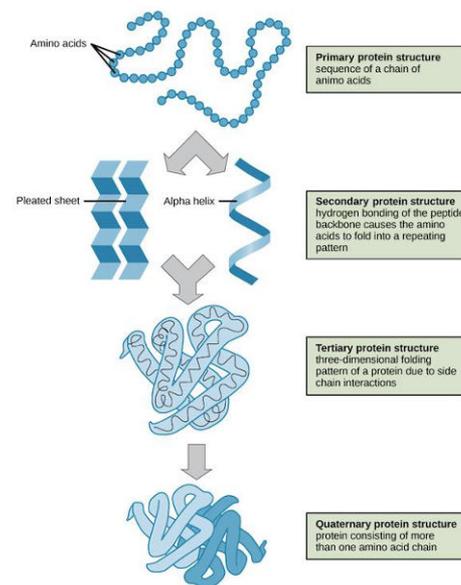
Progettazione: il vantaggio tecnologico – Il folding di non legame

## Il derivato lipoato



- La presenza di residui lipoato porta alla loro **organizzazione** grazie alla spontanea **interazione tra specie idrofobiche** dovuta **all'effetto idrofobico**
- Meccanismo analogo alla formazione della struttura **terziaria** e **quaternaria** delle proteine (**Kautzmann law**).

## Le proteine

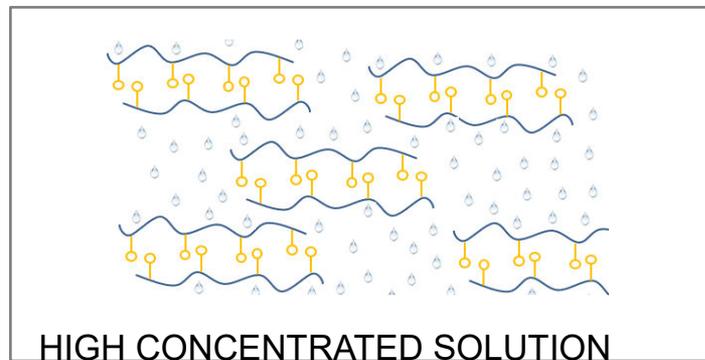
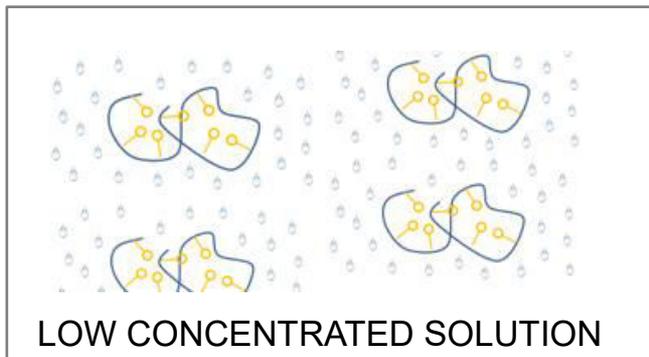


# IL DERIVATO LIPOATO COMPLESSO CON ZINCO GLUCONATO

Comportamento in soluzione

In **soluzione isotonica a pH fisiologico**

- **A bassa concentrazione:** sono favorite **interazioni intramolecolari**
- **Ad alta concentrazione:** sono favorite **interazioni intermolecolari**



# LA REOLOGIA FUNZIONE DELLA CONCENTRAZIONE

Caratterizzazione prestazione reologica



0,1%

- **Microgel disperso**
- **Bassa elasticità**



1%

- **Hydrogel**
- **Monofasico**
- **Elastico**



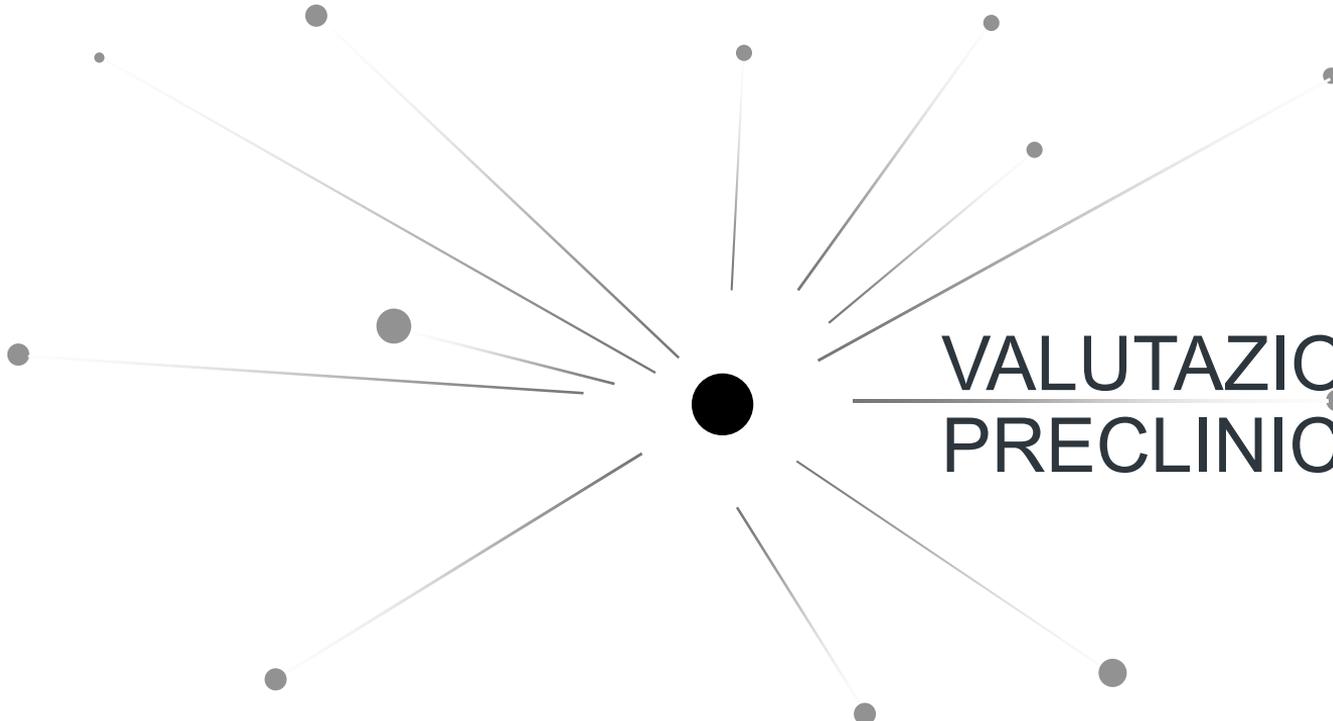
0,5%

- **Hydrogel debole**
- **Monofasico**
- **Viscoso**



2,2%

- **hydrogel**
- **Monofasico**
- **Molto elastico**



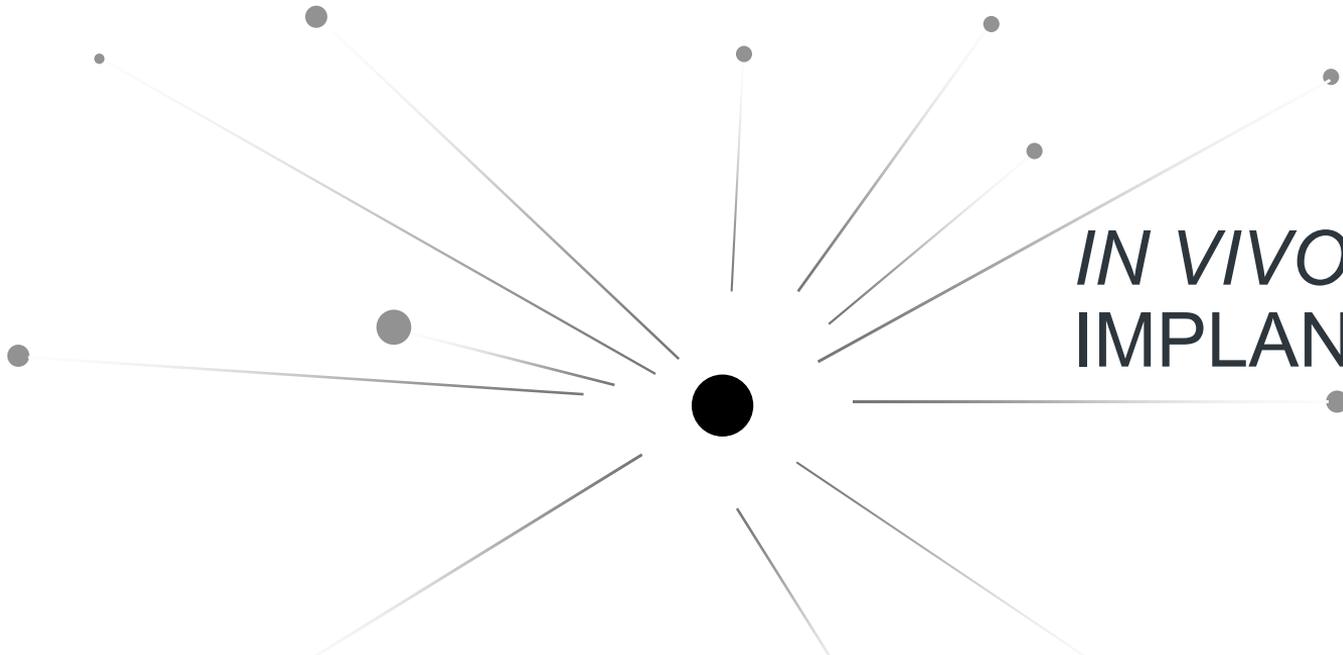
# VALUTAZIONE PRECLINICA

# STUDI DI BIOCOMPATIBILITA'

Secondo UNIISO 10993

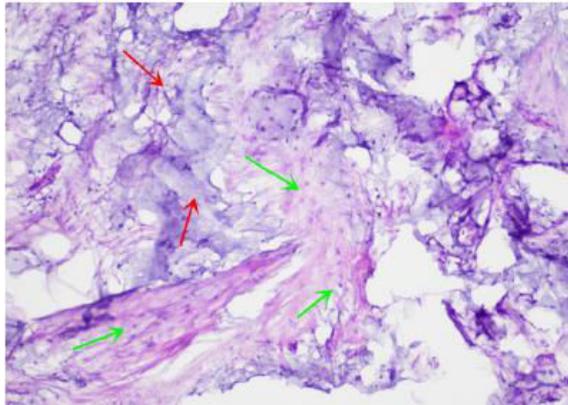
## SU PROCESSO DI FORMULAZIONE VALIDATO

- Studi di extractables
- In acuto
  - Citotossicità
  - Irritazione subcutanea
  - Irritazione dermica
  - sensitizzazione
- cronici
  - Studi di impianto long term



*IN VIVO*  
IMPLANT RESULTS

# DERIVATO DEL LIPOATE (2,2%) ISTOLOGIA



I risultati a 8 settimane:

- Incapsulazione iniziale con moderata fibroplasia interstiziale

*Red arrow = Test substance*

*Green arrow = Fibroplasia*

# STUDI DA CONDURRE

- Studi Clinici
- Sottomissione per registrazione **DM classe 3**

# POTENZIALI APPLICAZIONI

## CARATTERISTICHE

- Interazioni idrofobiche
- Assenza di reticolanti (BDDE, divinilsolfone)
- Biocompatibile

## VANTAGGI IN APPLICAZIONI INIETTABILI:

- Formulazioni monofasiche viscoelastiche senza reticolanti
- Profilo ottimale in termini di sicurezza
- Completamente biocompatibile con elementi endogeni
- Peculiare modulo elastico

# GRAZIE PER LA VOSTRA ATTENZIONE



## BMG PHARMA

HI CARE, HELLO LIFE.

**BMGPHARMA.COM**

**CONTATTI:**

[info@bmgpharma.com](mailto:info@bmgpharma.com)

[luca.stucchi@bmgpharma.com](mailto:luca.stucchi@bmgpharma.com)