

VALENTINA MARASSI<sup>1</sup>, BARBARA RODA<sup>1,2</sup>, ANDREA ZATTONI<sup>1,2</sup>, PIERLUIGI RESCHIGLIAN<sup>1,2</sup><sup>1</sup>BYFLOW SRL, BOLOGNA<sup>2</sup>DIPARTIMENTO DI CHIMICA "G. CIAMICIAN", UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

BARBARA.RODA@BYFLOW.IT

## FARE IMPRESA DALLA RICERCA: DALLA DIVULGAZIONE... ALL'ASCOLTO

*La conoscenza accademica e l'intraprendenza del ricercatore non sono sufficienti a fare impresa. Una buona intuizione, o anche già un prodotto appetibile, non bastano per creare una azienda di successo. L'unione delle due cose, il supporto di fondi e di corsi di formazione specializzati, e l'attenzione al bisogno del mercato invece permettono a un team motivato di fondare, mantenere ed evolvere una start up innovativa. È il caso di byFlow.*



**N**on è facile per un team di ricerca, improntato alla diffusione delle proprie scoperte e alla comunicazione delle proprie attività, cambiare punto di vista e, invece di rivolgersi a pari (i famosi peer-reviewers), provare a rapportarsi con il mondo esterno: un mondo fatto di clienti, non di ricercatori. Un mondo che non fa caso alle "grandi scoperte", se non a quelle che sono in qualche modo "utili".

Per un gruppo di ricerca che si rivolge al pubblico, l'approccio più naturale sarebbe certamente quello che si potrebbe definire "top-down" e assertivo, con l'obiettivo di dimostrare come la propria ricerca sia brillante, innovativa e di interesse applicativo. Verrebbe spontaneo pensare che nel momento in cui un interlocutore (il potenziale "cliente") sentirà la Nuova Grande Invenzione, sicuramente vorrà farne parte, diventare cliente e lasciarsi coinvolgere.

La realtà è che l'atteggiamento "estroverso" di un accademico deve necessariamente essere adattato al mondo imprenditoriale, e modificarsi in un approccio più introspettivo. Serve una "inversione del paradigma": per affrontare il mercato serve "umiltà". Avere una buona intuizione e un buon potenziale, o anche già un prodotto appetibile, infatti non basta. Bisogna chiedersi chi *effettivamente* possa esse-

re nostro cliente, quale sia il *bisogno* che non è già soddisfatto dall'immane concorrenza, e capire se quello che si ha intenzione di proporre al mercato sia realmente una risposta a tali bisogni.

Successivamente, e pure se si ha dato abbondante risposta a questi tre quesiti, un neo-imprenditore dovrà promuovere la sua idea d'impresa (per finanziamenti e partnership) o il suo prodotto finito (per la commercializzazione) tenendo a mente che invece di focalizzarsi solo sul "comunicare", essere sempre presente, aspettarsi un feedback, e divulgare (termine accademico, appunto) biglietti da visita, avere ancora un atteggiamento di "ascolto" è un fattore fondamentale. Che tipo di reazione ho ottenuto? Cosa non avevo considerato? Quali sono i punti deboli? E soprattutto, perché clienti e partner dovrebbero interessarsi a me, invece della concorrenza? Molte ricerche accademiche di valore non avuto hanno alcuna risposta positiva dal mercato! (Fig. 1).

Da ultimo, e questo è uno dei punti critici del parlare con uno spirito abituato alla disseminazione scien-



Fig. 1 - Il processo di generazione di impresa è costellato di idee scartate!



tifica: non ho già parlato troppo rischiando la proprietà intellettuale?

Insomma, una start up di derivazione universitaria, uno spin off accademico, deve basarsi sulla congiunzione tra l'obiettivo della ricerca accademica (produrre conoscenza e cercare il massimo fattore di impatto) e dell'impresa (generare guadagno, cercare il massimo fatturato).

Proprio per questo la mission degli spin off spesso consiste nel trasferimento tecnologico a terzi o l'implementazione di una propria tecnologia in un prodotto proprio. In entrambi i casi, l'obiettivo è colmare il gap tra ricerca (prototipi) e industrializzazione (prodotto).

In questo contesto è nata e si è sviluppata byFlow Srl. Nel gruppo di Scienza delle Separazioni del Dipartimento di Chimica "G. Ciamician", Bologna, il fulcro dell'attività di ricerca era già incentrato sulle tecniche di separazione di analiti nano- e micro-dimensionati, come proteine, anticorpi, cellule, e nanomateriali (nanoparticelle metalliche, polimeriche). In particolare, le tecniche di frazionamento in campo flusso-flusso, tecniche "soft" in grado di preservare le interazioni deboli tra nanoparticelle, sono fondamentali per la comprensione di fenomeni di aggregazione delle stesse in diverse condizioni. Il frazionamento in campo flusso-flusso (F4) è una tecnica separativa che sfrutta la combinazione di un flusso longitudinale e di uno trasversale; gli analiti vengono separati grazie a differenze nel loro coefficiente di diffusione, che è direttamente legato al raggio idrodinamico. La sottotecnica maggiormente utilizzata è la Asymmetrical F4 (AF4), dove una delle due pareti di un canale piatto è porosa e permette lo scorrimento del flusso trasversale.

La ricerca alla base dell'idea d'impresa di byFlow Srl è stata dettata proprio da un bisogno intercettato dai ricercatori stessi: anche se la AF4 è efficace, essa richiede un discreto quantitativo di campione (che, specie nel caso di campioni di origine biologica/farmaceutica, è complesso reperire) e un flusso totale che può raggiungere i 4mL/min. Si può unire il principio separativo della F4, una performance comparabile coi sistemi HPLC, e soprattutto la possibilità di operare a flussi e volumi ridotti?

Il gruppo, composto dai proff. Pierluigi Reschiglian, Andrea Zattoni e Barbara Roda (Fig. 2), raccoglieva insieme la competenza (con più di 100 pubblicazioni nel campo della chimica analitica) e il germe del-

lo spirito imprenditoriale (con 2 brevetti di propria invenzione): il team è diventato così il nucleo fondatore di byFlow, costituita nel 2010.

La formazione verso l'idea di impresa non si inventa però, ed è stata supportata da diverse azioni. Inizialmente byFlow è stata promossa nell'ambito delle attività dei laboratori di ricerca e trasferimento tecnologico e dei Centri per l'Innovazione appartenenti alla Rete dell'Alta Tecnologia dell'Emilia Romagna - Reti di Laboratori. Specificamente, i soci hanno fatto parte del team di coordinamento nel Laboratorio SITEIA, finanziato da due bandi PRRIIT Misura 4 "Sviluppo di rete", dell'Azione Laboratori di ricerca e trasferimento tecnologico. I soci nel 2010 sono stati sovvenzionati dal progetto per la creazione d'impresa - Sovvenzione Globale Spinner 2013 Consorzio Spinner - Bologna - Programma operativo Regione Emilia Romagna - Obiettivo "Competitività regionale ed occupazione"- FSE 2013. CNA Innovazione Soc. Cons. a r.l., Centro per l'Innovazione Organizzativa facente parte della Rete dell'Alta Tecnologia dell'Emilia Romagna, ha supportato byFlow nelle attività di analisi e fattibilità strategica preliminari alla sua costituzione. In particolare, CNA Innovazione ha supportato byFlow nella definizione dell'idea di business, nella preliminare analisi di fattibilità economico-finanziaria, e ha svolto un'azione di consulenza sui percorsi prioritari da attivare per supportare e rafforzare l'innovatività dell'azienda sul



Fig. 2 - La prof.ssa Barbara Roda, il prof. Andrea Zattoni e il prof. Pierluigi Reschiglian



Fig. 3 - Il modello di business di byFlow

mercato. A giugno 2010 byFlow ha avuto accesso alle agevolazioni per il perfezionamento dell'idea imprenditoriale, percorso di pre-incubazione progetto We Tech Off, l'incubatore d'impresе di Aster, promosso dal Ministero dello Sviluppo Economico, che supportava la creazione di imprese innovative e ad alto contenuto tecnologico per l'attuazione di "progetti per interventi di promozione ed assistenza tecnica per l'avvio di imprese innovative, operanti in comparti di attività ad elevato impatto tecnologico". Nata per sviluppare la miniaturizzazione di un dispositivo F4, l'unità operativa ha trovato in un partner industriale l'interlocutore adatto, operando quindi un classico caso di trasferimento tecnologico, secondo il modello di business sopra riportato, la cosiddetta "catena del valore" (Fig. 3).

Il compito di byFlow è stato la costruzione e il testing del prototipo funzionante, da fornire al partner (licenziando la relativa proprietà intellettuale) in modo da portarlo sul mercato come parte integrante della strumentazione commerciale. Il principio su cui si basa la miniaturizzazione consiste nel passaggio da un canale piatto, tipico della AF4, a un canale tubulare e poroso. Una fibra cava, in sostanza. Per questo, questa sottotecnica è ora denominata Hollow Fiber FIFFF, o HF5. La porosità della fibra è il parametro che definisce il cut-off dimensionale inferiore degli analiti frazionabili (molecole o nanoparticelle più piccole della porosità vengono filtrate via e non influiscono sulla separazione delle macromolecole o nanoparticelle di interesse, più grandi). Attraverso questa porosità si genera il flusso trasversale che provoca la separazione idrodinamica

degli analiti. Questa struttura ha permesso di sostituire un campo trasversale, basato su una membrana componente una parete di un canale piatto (AF4), con un campo radiale che si sviluppa in tutte le direzioni perpendicolari al flusso, garantendo una maggiore

simmetria di flusso e una migliorata performance.

Naturalmente, il primo prototipo, come immaginabile, fu realizzato con materiali "da laboratorio accademico" e non assomigliava per nulla a quello che poi sarebbe diventato il prodotto finito (Fig. 4a). Le *features* di questa strumentazione, però, includevano già la possibilità di iniettare un quantitativo di campione ridotto, e il sistema di valvole e loop permetteva lo sviluppo e la gestione di due flussi complementari. Inoltre, il sistema aveva superato i test di funzionamento dimostrandosi in grado di separare campioni standard. La tecnologia è stata denominata Dualtech, per la dualità con i sistemi AF4 di cui sarebbe stata parte complementare. Il consumatore però, necessita di strumenti, non di prototipi.

Dal primo Dualtech numerosi step di ingegnerizzazione sono stati intrapresi insieme al partner industriale, e si è passati così a un sistema fluidico automatizzato e integrato in un primo prototipo di casa sostituire con Wyatt Technology Europe GmbH, WTE (Dernbach, Germania) (Fig. 4b), secondo la catena del valore in Fig. 5. La strategia del partner WTE è stata infatti quella di non immettere un mo-

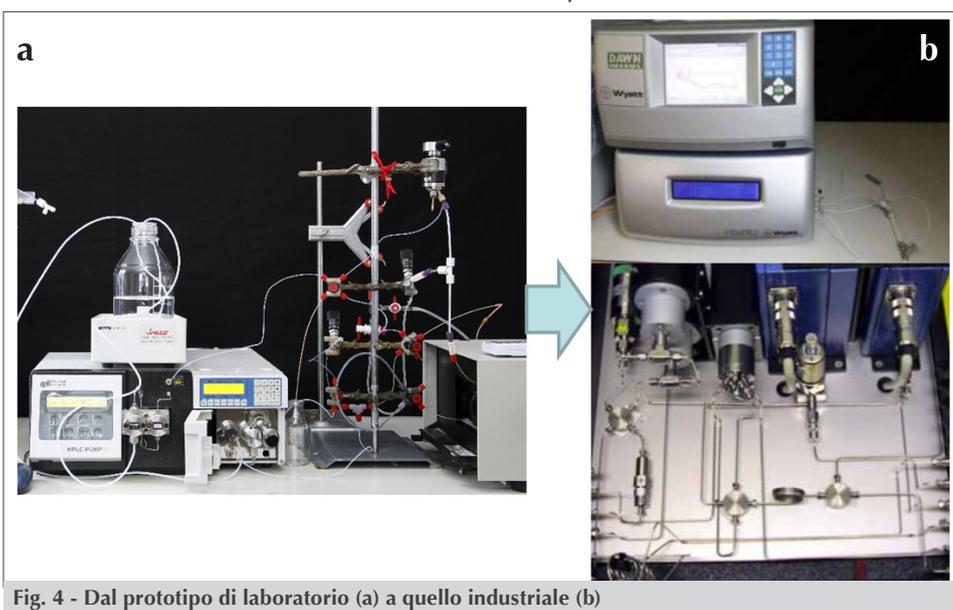


Fig. 4 - Dal prototipo di laboratorio (a) a quello industriale (b)

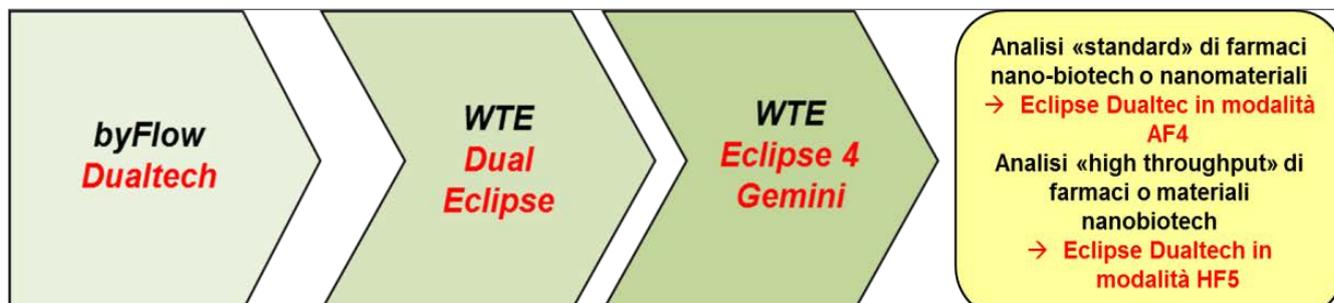


Fig. 5 - Sviluppo del prodotto - dal prototipo industriale alla strumentazione commerciale

dulo indipendente, ma integrare questa variante ad alta efficienza in una sua strumentazione già esistente, fornendo quindi al cliente finale la possibilità di operare in due modalità: una “standard”, mediante canale AF4, per analisi di maggiori quantitativi di campione di nanoparticelle in sospensione, e una “high throughput”, mediante fibra HF5, per la scala analitica e performante [1].

L'accoppiamento strumentale tra AF4 e HF5 ha facilitato la diffusione del prodotto tra nuovi clienti: infatti il sistema Dualtec contiene sia la strumentazione già nota (AF4) ma in più offre una modalità nuova senza l'inconveniente di doversi dotare di un ulteriore modulo.

Inoltre, la HF5 è un utile strumento per lo sviluppo di metodo a basso costo (minor consumo di solventi e campioni) e può essere utilizzata a monte della AF4: i metodi, basati sullo stesso principio separativo, sono trasferibili. Oltre a una novità, rappresenta una semplificazione delle procedure esistenti per chi lavora già con il frazionamento a campo flusso.

Il prodotto finito è stato commercializzato dal partner WTE nel 2012 (Fig. 6). Il ruolo di byFlow a quel punto si è necessariamente evoluto in un'altra fase, quella dello sfruttamento delle competenze pregresse e acquisite per fornire servizi accessori alla strumentazione e seguire i clienti dal lato commerciale e analitico.

Terminata l'attività “hardware” (cioè sviluppo e trasferimento della tecnologia) byFlow quindi ha fruito dei ricavi come soggetto licenziante (royalty dalla vendita della strumentazione), ma si è anche occupata dell'aspetto “software” del suo business, vale a dire lo sviluppo di metodi originali da applicarsi alle analisi svolte con tale tecnologia diventata prodotto (Fig. 7).

I clienti stessi che inseriscono nel proprio parco macchine una strumentazione come l'Eclipse Dualtec possono infatti avere una domanda di “supporto specialistico”, in quanto una nuova tecnologia sul

mercato necessariamente non gode di una già avvenuta standardizzazione metodologica come invece è il caso di altre tecniche separative già affermate. Ad esempio l'operatore deve avere una buona confidenza con la teoria della separazione alla base della nuova tecnologia e saper sviluppare un metodo adeguato per gestire due flussi (o meglio il loro rapporto) nel tempo della separazione a seconda del tipo di campione, fase mobile e dimensioni degli analiti. In alternativa, se non è un centro di ricerca con sufficienti risorse specializzate e tempo a disposizione, deve esternalizzare lo sviluppo dei metodi e limitarsi alla applicazione del metodo stesso per tutta la serie di campioni necessari.

Da ultimo, ma non di importanza, una fornitura di servizi “generalizzata” è stata la scelta più fruttuosa per uscire dalla nicchia di mercato e rivolgersi ad una clientela più ampia: non si può effettuare un trasferimento tecnologico al giorno, ma serve un flusso di entrate per sostenere l'impresa! Nel campo della



Fig. 6 - Il prodotto commercializzato

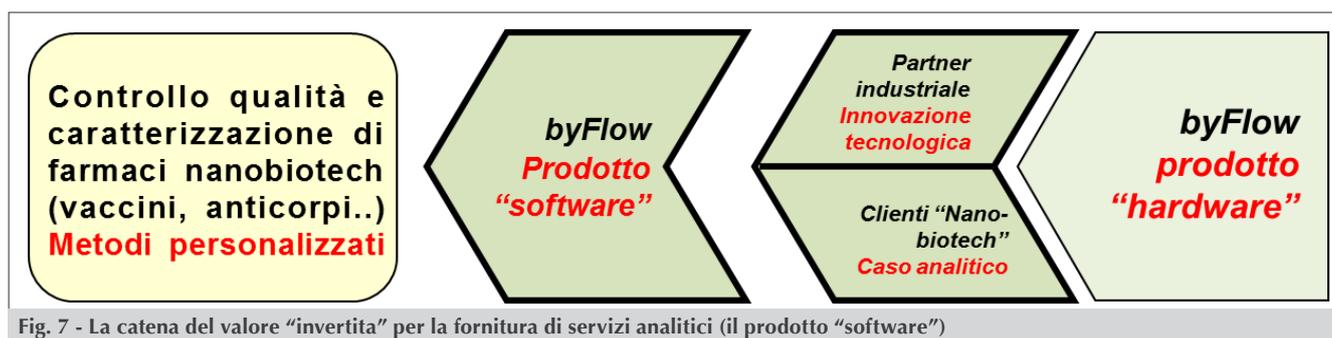


Fig. 7 - La catena del valore "invertita" per la fornitura di servizi analitici (il prodotto "software")

farmaceutica, fortunatamente per noi, il processo di produzione di farmaci nanobiotech è molto complesso, e il controllo di qualità dei materiali prodotti è molto più critico dei "classici" farmaci "basso-molecolari".

Infatti, per campioni nanostrutturati polifunzionali non si pone solo la questione del controllo della (bio)chimica di composizione, ma anche del controllo della morfologia/conformazione (in senso lato) del farmaco. L'FDA e la Commissione Europea hanno allargato la regolamentazione e suggerito misure per colmare questo vuoto analitico, ma nelle procedure di armonizzazione delle metodiche non è stato fino ad ora definito un *gold standard*. Le aziende di prodotti (farmaceutici) nanodimensionati hanno quindi la forte necessità di effettuare controlli qualità su campioni delicati, possibilmente tendenti ad aggregazioni non covalenti, e non ancora pienamente caratterizzati dal punto di vista strutturale [2, 3].

In questo scenario byFlow diventa un interlocutore adatto a rispondere a questo bisogno: come azienda di analisi e caratterizzazione di nanomateriali, dispone di un parco macchine robusto e dedicato. Possiamo separare campioni complessi nelle loro componenti in base alla dimensione delle nanoparticelle, permettendo una immediata determinazione di dimensione, forma e morfologia/conformazione. I campioni separati possono essere caratterizzati online con la rivelazione MALS (multi-angle light scattering), una tecnica non distruttiva che permette di ottenere massa molare e raggio di girazione delle particelle. In tutto il corso di analisi il campione non subisce modifiche e può essere raccolto in frazioni purificate successivamente concentrabili o caratterizzabili offline anche con altre tecniche nel nostro portfolio, come la rivelazione DLS (dynamic light scattering) e tecniche di microscopia elettronica. Inoltre, grazie alla flessibilità della tecnica FIFFF in termini di fase liquida carrier e condizioni separative, essa può essere ifenata ad altri sistemi di rivelazione come la ICP e ICP-MS.

Attualmente quindi, oltre che operare nello sviluppo di tecnologie da trasferire a terzi, i servizi di analisi proposti includono la caratterizzazione del prodotto, applicazioni in proteomica e pre-proteomica, studi di stabilità e aggregazione per campioni pre-trials, studio della morfologia (size/shape), e studi di formulazione pre-commercializzazione del farmaco. Non si limitano alla sola FIFFF che, seppure *core* del know-how dell'azienda, non è l'unica tecnica proposta.

Il team fondatore ha lavorato negli anni insieme a figure esperte di microfluidica, ingegneri e informatici. Attualmente per la gestione ed esecuzione delle forniture dei servizi specialistici e dei progetti di ricerca applicata byFlow si avvale della collaborazione della Dott.ssa Valentina Marassi, chimico analitico strumentale che ha svolto il suo periodo di Dottorato in Chimica presso il Dipartimento di Chimica dell'Università di Bologna.

Il patrimonio genetico universitario non è stato comunque dimenticato in byFlow, risultando essenziale anche oggi una elevata sovrapposizione tra attività di ricerca accademica e attività di impresa. Con il Dipartimento di Chimica "G. Ciamician", byFlow ha da subito firmato un accordo basato sulla condivisione di progetti di ricerca e didattica, sempre nell'ambito dello sviluppo di metodi analitici per la caratterizzazione di nanoparticelle funzionalizzate. In base a questa piattaforma di collaborazione, byFlow può esercitare la sua attività all'interno delle strutture accademiche, e trasferire/condividere con il dipartimento il know-how e la strumentazione in dotazione per attività di ricerca e formazione. byFlow ha contribuito a diverse pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali di massimo prestigio e riferimento nella comunità scientifica come quelle appartenenti al gruppo *Nature* [4, 5] in collaborazione con centri universitari e aziende private. Attualmente byFlow fa parte del progetto europeo Marie Curie CyclonHit, "Nanocarriers for the delivery of antimicrobial agents to fight resistance mechanisms", call FP7-PEOPLE.

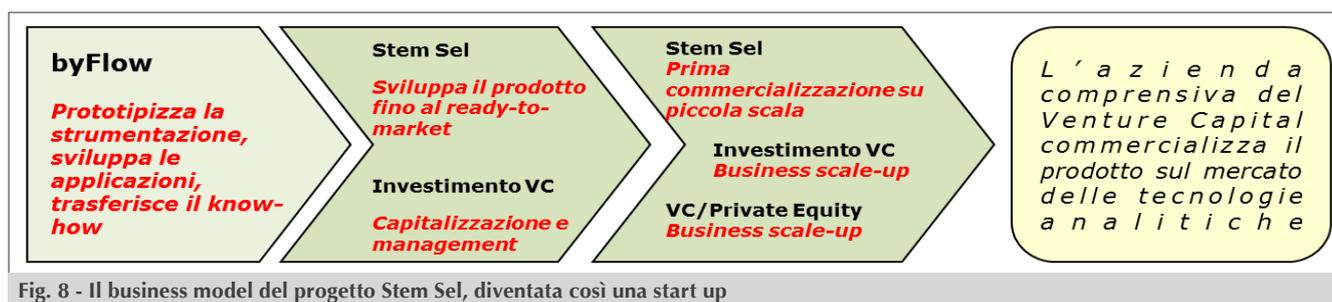


Fig. 8 - Il business model del progetto Stem Sel, diventata così una start up

Svolgere ricerca accademica significa venire a contatto continuamente con nuove idee, che possono almeno in parte essere trasferite al mondo industriale e generare nuove possibilità di business. byFlow ha tempo fa individuato, in una attività di ricerca trasversale con biologi e medici, che aveva condotto ad un brevetto di proprietà dell'Università di Bologna per la separazione di cellule staminali da campioni biologici, una interessante prospettiva di business. Per portare avanti in maniera "interna" l'intero processo di prototipazione, sviluppo delle applicazioni, e far arrivare lo strumento finale (che applica il brevetto licenziato in esclusiva) sul mercato, byFlow ha quindi ritenuto opportuno generare un ramo di azienda dedicato che si evolvesse in una seconda start-up innovativa: è nata così Stem Sel Srl. Grazie all'esperienza già maturata in byFlow, il nuovo team imprenditoriale ha potuto beneficiare del trasferimento tecnologico da parte del team originale. byFlow con il progetto Stem Sel ha vinto il bando Dai Distretti Produttivi ai Distretti Tecnologici 2, "Manipolazione di cellule e tessuti umani per la medicina rigenerativa dell'apparato locomotore". Il progetto Stem Sel è stato supportato dalle agevolazioni del Programma Spinner della Regione Emilia-Romagna ed è risultato progetto vincitore dell'edizione 2012 di StartCup 2013, la business plan competition della Regione. Ha partecipato al Premio Nazionale dell'Innovazione a Bari (PNI 2012), ricevendo due riconoscimenti. Un riconoscimento da parte di Intel grazie al quale ha partecipato all'Intel Business Challenge, una delle principali business plan competition a livello globale, dedicata a studenti, ricercatori, o giovani imprenditori. L'altro riconoscimento ricevuto nell'ambito del PNI 2012 è il premio GREAT, UK Italy Business Awards dell'Ambasciata Britannica. Ha inoltre partecipato all'evento ItaliaCamp 2012, risultando tra le idee finaliste della regione Emilia Romagna.

Una start up come Stem Sel che ha come mission lo sviluppo, produzione e commercializzazione di una vera e propria strumentazione richiede però

investimenti e finanziamenti di tutt'altra portata rispetto ad uno spin off di trasferimento tecnologico e servizi analitici. La ricerca di fondi si è quindi subito allargata al venture capital, con investitori che potessero acquisire quote dell'azienda, pur conservando l'expertise di byFlow all'interno di Stem Sel. La catena del valore per la generazione e la crescita di tale impresa è descrivibile in Fig. 8.

Stem Sel è solo il più recente progetto nato da byFlow, che ora cammina con le proprie gambe dopo la costituzione avvenuta nel 2013. Il continuo contatto con la ricerca accademica e l'esperienza maturata nello sviluppo di nuove idee d'impresa rende byFlow un "generatore seriale" di nuovi progetti che potranno restare "in azienda" come ramo dedicato, o staccarsi in una nuova impresa: il proposito dello *start upper* è infatti quello di non fermarsi mai!

## BIBLIOGRAFIA

- [1] C. Johann *et al.*, *Journal of Chromatography A*, 2011, **1218(27)**, 4126.
- [2] P. Reschiglian *et al.*, *Analytical and bioanalytical chemistry*, 2014, **406(6)**, 1619.
- [3] V. Marassi *et al.*, *Microchemical Journal*, in press.
- [4] M. Tanase *et al.*, *Nature Protocols*, 2015, **10(1)**, 134.
- [5] M. Tanase *et al.*, *Scientific Reports*, 2016, **6**, 19311.

### From Research to Business: the Inversion of the "Dissemination" Paradigm

Academical competence and researchers' drive aren't sufficient to make a company. A good idea, or even an interesting product, cannot guarantee the survival of a new business. Their union, conversely, together with training and funding support, allows a motivated team to successfully reach the market, to create and to evolve an innovative start-up. This is byFlow's story.