



PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI  
**Dipartimento Politiche Antidroga**

## **Progetto**

# **N.P.S. - Tox**

Studio di Tossicologia in Modello Animale sulle  
New Psychoactive Substances (N.P.S.) secondo procedure GLP nella  
prospettiva di allestimento metodi per la valutazione dell'incidentalità stradale  
associata a N.P.S.

### **Centro Collaborativo DPA**



Università di Verona

Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità

### **In collaborazione con**

Università di Ferrara, Dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie

Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20, Verona

Durata:

2 anni

Oneri:

€ 170.920,00

Capitolo di Spesa

772



## **Indice**

---

- 1 Titolo del progetto
- 2 Riassunto – Sintesi
- 3 Referenti amministrativi
- 4 Problem analysis and setting
  - 4.1 Problema che si vuole risolvere e/o motivazione per la proposta di progetto
  - 4.2 Dimensionamento e rilevanza del problema
- 5 Obiettivo generale dell'intervento proposto e risultati attesi
- 6 Sotto obiettivi specifici
- 7 Premesse tecnico scientifiche (Il Razionale) dell'intervento proposto
- 8 Target (Destinatari)
- 9 Territorio ed ambienti di intervento
- 10 Valore aggiunto atteso dell'intervento proposto
- 11 Sotto obiettivi e indicatori
- 12 Sotto obiettivi, Work Package e Metodi
- 13 Schema Protocollo di Studio Tossicità per trattamento ripetuto in ratto
- 14 Schema Protocollo di Studio preliminare su deceduti in sinistri stradali
- 15 Risk Assessment e Risk Management
- 16 Organigramma generale del progetto
- 17 Governance – suddivisione dei compiti di concerto tra le parti
- 18 Percorso operativo
  - 18.1 Articolazione in macro fasi e attività
  - 18.2 Gantt Preventivo – I annualità
  - 18.3 Gantt Preventivo – II annualità
  - 18.4 Agenda Reporting
- 19 Oneri e Piano Finanziario



**1**

## **Titolo Progetto**

|  |   |
|--|---|
| <b>Acronimo o sigla</b>  | Progetto N.P.S. - Tox   |
| <b>Titolo per esteso</b>   | Studio di Tossicologia in Modello Animale sulle New Psychoactive Substances (N.P.S.) secondo procedure GLP nella prospettiva di allestimento metodi per la valutazione dell'incidentalità stradale associata a N.P.S.   |
| <b>Attivato da</b>   | Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento Politiche Antidroga<br>Capo del Dipartimento: Dott. Giovanni Serpelloni  |
| <b>Gruppo di coordinamento tecnico-scientifico</b>                     | Direzione tecnico-scientifica: Presidenza del Consiglio dei Ministri<br>Dipartimento Politiche Antidroga<br><br>Università di Verona, Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità,<br>Sezione di Medicina Legale<br><br>Università di Ferrara, Dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie<br><br>Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona |
| <b>Centro Collaborativo</b>  | Università di Verona<br>Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità<br>Sezione di Medicina Legale,   |
| <b>Responsabile per il Centro Collaborativo</b>                        | Prof. Domenico De Leo   |
| <b>Responsabile Operativo del progetto per il Centro Collaborativo</b> | Prof. Franco Tagliaro   |
| <b>Collaborazioni previste</b>   | NIDA/NIH Clinical Pharmacology and Therapeutics Research Branch, Baltimore, USA (Dr. Marilyn Huestis)   |
| <b>Gruppo di lavoro interdisciplinare previsto</b>                     | Università di Ferrara, Dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie<br>Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Coordinamento Operativo presso<br>Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20, Verona   |

## 2.0 Titolo del Progetto

*Progetto N.P.S. – Tox. Studio di Tossicologia in Modello Animale sulle New Psychoactive Substances (N.P.S.) secondo procedure GLP nella prospettiva di allestimento metodi per la valutazione dell'incidentalità stradale associata a N.P.S.*

## 2.1 Premesse

*Il razionale del presente progetto si inquadra nell'urgente esigenza di investigare e comprendere gli effetti farmacotossicologici delle nuove droghe note con l'acronimo N.P.S. (New Psychoactive Substances), recentemente apparse nel mercato mondiale delle nuove sostanze "ricreative", con potenziali effetti negativi sulla salute (EMCDDA 2009; The first International Conference on Novel Psychoactive Substances, 2012).*

*Queste molecole, a causa della suddetta recente comparsa nel mercato, nonché del rapido cambiamento della loro disponibilità in commercio, presentano problemi di inclusione nelle tabelle delle sostanze stupefacenti in molti Paesi e pertanto possono essere liberamente vendute nei cosiddetti "Smart Shops" o tramite internet. Per le medesime ragioni, è poco nota la loro tossicologia sia nell'animale da esperimento, sia nell'uomo.*

*Nonostante la creazione di un sistema di "Early Warning" all'interno dell'EU, basato essenzialmente su dati riferiti, risultano ancora inadeguate le tecnologie analitiche per la determinazione di N.P.S. in preparazioni commerciali e in fluidi biologici. Infatti, i comuni sistemi di screening mediante immunoassay non sono in grado di rivelare questi nuovi composti, mentre i metodi più sofisticati basati su GC-MS o HPLC-MS risentono dell'assenza di informazioni sulla farmacocinetica e sul metabolismo di tali sostanze, mancando di conseguenza di standard puri e di pattern di frammentazione.*

*Tali carenze di conoscenze potrebbero facilmente essere colmate dall'esecuzione di studi di farmaco-tossicologia controllati sull'animale, orientati alle N.P.S. più diffuse in un certo lasso cronologico, come proposto dal Progetto NS-Drugs, che tuttavia manca di una fase di analitica morfologica eseguita secondo i moderni standard della tossicologia farmaceutica. Manca inoltre di una sistematica valutazione analitica dei metaboliti di tali composti che possano essere utilizzati come marker biologici di consumo di N.P.S. nell'ipotesi di studiare l'associazione tra assunzione di questi composti e incidentalità stradale.*

## 2.2 Obiettivo

*Valutare gli effetti tossicologici acuti, subacuti (ed eventualmente cronici) indotti dalle N.P.S. in un sistema sperimentale controllato, certificato (ove richiesto) secondo le normative GLP (Good Laboratory Practices), come richiesto per la registrazione farmaceutica e sviluppare in un contesto controllato modalità analitiche idonee a studiare i possibili effetti tossicologici di questi composti sui conducenti di autoveicoli*

## 2.3 Metodo

*Il metodo si avvale di un team di 3 unità, di cui una mutuata dal progetto NS-Drugs, che garantirà:*

- 1. l'identificazione rapida delle principali N.P.S. presenti sul mercato in un determinato momento (Unità 1);*
- 2. l'esecuzione di trattamenti sull'animale da esperimento in tempi rapidi secondo modelli di somministrazione acuta e subacuta (ed eventualmente cronica) (Unità 2);*
- 3. l'esecuzione di controlli chimico-clinici, anatomo-patologici e isto-patologici secondo procedure GLP e di tossicologia analitica sui liquidi biologici e tessuti (Unità 3).*

*Onde pervenire in tempi contenuti in 6 mesi alla definizione del profilo tossicologico delle sostanze selezionate in partenza.*

*In particolare, il progetto nella fase 1 si avvarrà della collaborazione del Sistema Nazionale di Allerta Precoce del Dipartimento Politiche Antidroga, che fornirà le informazioni e le indicazioni sulle N.P.S. di maggiore interesse in un dato momento, sulla base dei reports di allerta nazionali e europei (EMCDDA) e delle segnalazioni di casi di tossicità acuta nell'uomo. Saranno anche utilizzati i dati provenienti dal progetto SMART Search 2 che, oltre ad analizzare con metodiche analitiche di screening e conferma, basate sulla spettrometria di massa ad alta risoluzione, la composizione dei reperti di N.P.S., si propone attraverso l'analisi tossicologica dei capelli di investigare la reale diffusione delle N.P.S. nella popolazione dei consumatori cronici.*

*Su questa base saranno dunque selezionate le sostanze di maggiore interesse su cui orientare lo studio tossicologico. Di tali composti sarà perciò necessario procedere all'ottenimento dei principi attivi in forma pura per via di sintesi o di estrazione da reperti sequestrati. Di tali principi saranno controllati purezza e titolo mediante metodologie analitiche moderne, basate sulla HPLC e/o elettroforesi capillare accoppiate alla spettrometria di massa ad alta risoluzione (HRMS) mediante strumentazione TOF-MS (Unità 1).*

*La fase successiva consisterà nel trattamento di roditori da esperimento con modalità acuta e subacuta (e cronica, se compatibile con la tempistica e il finanziamento del progetto) da eseguirsi nell'ambito o collateralmente al progetto NS-Drugs presso l'Unità 2. Tali schemi di trattamento comprenderanno anche un gruppo di controllo negativo (non trattato) e un gruppo di controllo positivo (trattato con analogo di farmaco-tossicologia nota).*

*Durante il periodo di trattamento e/o alla fine dello stesso, saranno eseguiti controlli chimico-clinici sugli animali onde verificare eventuali alterazioni patologiche indotte dalle sostanze. Gli animali saranno anche studiati dal punto di vista*

tossicologico analitico, con particolare riguardo alla formazione di metaboliti urinari. Al termine, gli animali saranno sacrificati senza sofferenza ed esaminati in ambito necroscopico sia sul piano morfologico-macroscopico, sia su quello isto-patologico, secondo procedure standardizzate di campionamento, inclusione, colorazione e preparazione di vetrini. La diagnostica isto-patologica sarà eseguita da personale esperto e qualificato in isto-patologia animale.

La procedura dello studio isto-patologico sarà eseguita in un laboratorio dell'unità 1, certificato GLP dal Ministero della Sanità. Se necessario, anche le fasi di trattamento e sacrificio potranno essere eseguite in ambito regolatorio presso strutture esterne.

I risultati dello studio tossicologico saranno messi a disposizione del progetto NS-Drugs del DPA, e del NIDA Clinical Pharmacology and Therapeutics Research Branch, al fine di supportare studi di trattamento con N.P.S. su volontari sani.

## 2.4 Risultato atteso

I principali risultati saranno la valutazione rapida e rigorosa (secondo standard GLP) degli effetti tossicologici delle N.P.S., sia dopo somministrazione acuta, sia dopo tempi più prolungati di esposizione (trattamento subacuto ed eventualmente cronico).

Questi studi permetteranno di caratterizzare il profilo tossicologico delle N.P.S. secondo i tipici criteri adottati nella registrazione farmaceutica.

Tali evidenze da un lato forniranno informazioni utili al riconoscimento e al trattamento delle intossicazioni acute e dell'uso ripetuto, dall'altro offriranno la base di conoscenze necessaria per intraprendere studi di somministrazione controllata nei volontari sani. Questi ultimi, a oggi non eseguibili per la mancanza dei dati di tossicologia animale, potranno chiarire per la prima volta farmaco-cinetica e farmaco-dinamica nonché metabolismo di queste sostanze nell'uomo, rappresentando dunque la base per la possibilità di identificare strumentalmente con adeguata sensibilità e specificità diagnostiche le condizioni di intossicazione acuta e di abuso ripetuto di N.P.S., nonché la loro diffusione nella popolazione. Questa ultima possibilità risulta di particolare importanza nello studio dell'associazione, ipotizzabile ma indimostrata per limiti tecnici, dell'associazione tra consumo acuto e/o cronico di N.P.S. e incidentalità stradale (analoghe considerazioni si possono proporre per l'incidentalità lavorativa).

## 3

### Referenti amministrativi

| Referenti                  | Coordinate                           |
|----------------------------|--------------------------------------|
| Per il DPA:                | Tel: 06.67796350                     |
| Ufficio Contabile DPA      | Fax: 06.67796843                     |
|                            | Email: ufficiocontabledpa@governo.it |
| Per l'Università di Verona | Tel: 045 8027677                     |
| Dr.ssa Susanna Montalto    | Fax: 045 8027677                     |
|                            | Email: susanna.montalto@univr.it     |

## 4

### Problem analysis and settings

#### 4.1 Problema che si vuole risolvere e/o motivazione per la proposta di progetto

Il problema della diffusione e dell'uso nei Paesi sviluppati di nuove sostanze d'abuso (New Psychoactive Substances, N.P.S.) ricopre una rilevanza assoluta tra i comportamenti a rischio da monitorare nella collettività, in particolare giovanile.

Negli ultimi cinque anni il Sistema di Allerta Precoce (National Early Warning System, N.E.W.S) e l'Osservatorio Europeo sulle Droghe e le Tossicodipendenze (O.E.D.T.) hanno evidenziato un allarmante incremento della disponibilità delle N.P.S. sia nella distribuzione semiclandestina, sia nell'ambito dello e-commerce. In parallelo sono stati segnalati numerosi episodi di intossicazione acuta e di eventi avversi attribuiti all'assunzione di N.P.S., anche se in molti casi, a seguito di diagnosi meramente anamnestica, senza una dimostrazione oggettiva della presenza di questi composti nei campioni biologici.

In realtà, pur generalmente assimilabili come meccanismo d'azione a composti psicoattivi noti, le N.P.S. sono poco o affatto conosciute dal punto di vista farmacologico, in relazione alla loro recente comparsa e molteplicità di struttura. Per tale ragione, la disponibilità di una base di conoscenza farmaco-tossicologica non solo garantirebbe di riconoscere clinicamente le condizioni di intossicazione, ora dipendente meramente dall'intuito del medico e/o dalle dichiarazioni del paziente, ma anche di accertare gli effetti collaterali e, di particolare valore, la presenza di tali composti nei campioni biologici degli interessati, onde pervenire a una diagnosi oggettiva.

A questo proposito va rimarcata una grossolana non corrispondenza tra i nomi commerciali con cui questi prodotti sono distribuiti, e la natura del principio attivo in essi contenuto. Pertanto, frequentemente il dato anamnestico è fallace per l'ignoranza dell'utilizzatore stesso circa la sostanza che ha consumato. Solo la conduzione di ricerche controllate sulla

farmacocinetica, farmacodinamica e metabolismo di queste sostanze, inizialmente nell'animale e possibilmente anche nell'uomo, potrà fornire strumenti atti a dirimere la problematica in oggetto. A tali obiettivi mira il progetto NS-Drugs dell'Università di Ferrara, che propone un articolato studio farmacologico sull'animale da esperimento.

Sembra peraltro altrettanto importante valutare in condizioni controllate (in acuto e in condizioni di somministrazioni ripetute) e standard procedurali internazionalmente riconosciuti (GLP), la tossicologia di questi composti sia in termini di potenziale alterazione di parametri ematologici e chimico-clinici, sia di alterazioni isto-patologiche. Particolare attenzione sarà dedicata alla neurotossicità.

Tale approccio sistematico è anche fondamentale per porre la basi di conoscenza farmaco-tossicologica e di metodologia analitica tali da consentire adeguati studi nell'uomo relativamente all'"impairment" causato dalle N.P.S. sulle funzioni essenziali per la sicurezza della guida, nonché per porre le basi tossicologico-analitiche per una specifica e sensibile identificazione degli utilizzatori

Le informazioni derivanti da questi studi, quando prodotte con procedure GLP compliant, potranno essere utilizzate per condurre studi sui volontari sani, che da soli forniranno un corpo di risultati farmacologici completo idoneo alla valutazione della farmaco-tossicologia delle varie N.P.S.

#### **4.2 Dimensionamento e rilevanza del problema** (frequenza, grado di gravità, misure epidemiologiche ecc.)

Dal punto di vista epidemiologico, la dimensione del problema dell'uso delle N.P.S. è sfortunatamente sconosciuta a causa della quasi assoluta inidoneità dei laboratori di tossicologia dei servizi sanitari europei a determinare le sostanze in oggetto nei campioni biologici, fatto che, sommato alla scarsa conoscenza clinica della sintomatologia da intossicazione, conduce inevitabilmente ad una grande sottostima dei relativi casi clinici.

Ciononostante, sono state segnalate in Europa svariate decine di intossicazioni acute (da cannabinoidi sintetici, catinoni, ecc.) attribuite a N.P.S. In realtà questi dati, pur notoriamente parziali, rappresentano solo un elemento relativamente marginale della rilevanza del fenomeno. Infatti, sfuggono totalmente i sinistri stradali (ma anche del lavoro) che potrebbero essersi verificati sotto l'effetto di N.P.S. e che, ragionevolmente, dovrebbero rappresentare numeri ben maggiori, tenendo anche conto che di certo esiste un trend nella popolazione dei consumatori di droghe volto a shiftare dalle droghe tradizionali alle nuove droghe proprio perché queste ultime sfuggono ai controlli tossicologici, sulla strada e nell'ambiente di lavoro.

Gli unici dati oggettivi che abbiano una ragionevole affidabilità sono quelli relativi alle sostanze intercettate dal Sistema Nazionale di Allerta Precoce, che si sintetizzano in più di 150 molecole psicoattive, tra le quali: 30 catinoni sintetici come mefedrone (4-metilmecatino), MDPV (3,4-metilendioossiprovalerone) e butilone (bk-MBDB); 36 cannabinoidi sintetici (JWH-018, JWH-073, JWH-122, JWH-203, JWH-250 e analoghi strutturali) e analoghi benzoi indoli (RCS-4, AM-2201, AM-694, Eric-4); 25 derivati fenetilamminici (2C-B, 2C-I, 2C-T-2, 2C-T-7, Bromo Dragon Fly, 4 metilmetfetamina) ed oltre 50 molecole psicoattive di varia natura come Ketamina, cocaina, MDMA, LSD, marijuana, piperazine e triptamine (dal Report di attività 2012 del Sistema Nazionale di Allerta Precoce del DPA).

## **5**

### **Obiettivo generale dell'intervento proposto e risultati attesi**

Valutare gli effetti tossicologici acuti, subacuti (ed eventualmente cronici) indotti dalle N.P.S. in un sistema sperimentale controllato, certificato secondo le normative GLP (*Good Laboratory Practices*) come richiesto per la registrazione farmaceutica, agendo e utilizzando procedure comuni (ove possibile) in parallelo con il progetto NS-Drugs, anche con il fine di fornire strumenti per la valutazione dei possibili effetti anche sui conducenti di autoveicoli

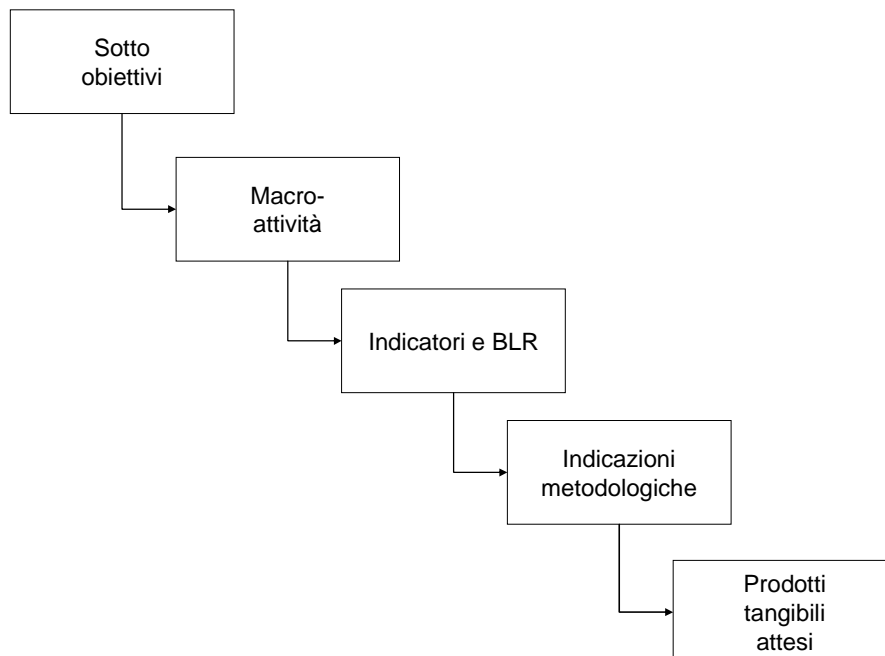
I risultati degli studi sull'animale si intendono anche propedeutici alla conduzione di sperimentazione sul volontario sano, in stretta collaborazione con NIDA/NIH, Clinical Pharmacology and Therapeutics Research Branch, Baltimore, MD.

**6****Sotto obiettivi specifici**

Vengono di seguito elencati i sotto obiettivi specifici, cioè i risultati attesi del progetto; in altre parole ciò che è necessario fare per realizzare l'obiettivo generale del progetto, scomponendo tale obiettivo in sotto obiettivi da raggiungere:

1. Identificazione delle N.P.S. da studiare sulla base di: report di allerta, analisi reperti, segnalazioni di intossicazioni acute, analisi capelli.
2. Ottenimento dei composti puri per via di sintesi o di estrazione. Controllo purezza e titolo mediante LC-TOFMS e/o LC-QQQMS.
3. Trattamento animali da esperimento. Esecuzione seriata di controlli macroscopici, chimico-clinici ed ematologici (eventualmente campionamento per studi di metabolismo) [in coordinazione con progetto NS-Drugs].
4. Sacrificio, valutazione macroscopica organi, campionamento standard per studi isto-patologici, indagini microscopiche.
5. Test preliminare, campionamento di liquidi biologici e tessuti di soggetti deceduti in incidenti stradali e ricerca in questi campioni dei metaboliti delle N.P.S. (scelti sulla base di quanto emerso negli studi su animali) [studio preliminare]
6. Trasferimento e scambio informazioni con il Sistema Nazionale di Allerta Precoce ed eventualmente con altri Centri di ricerca per inizio di studi nel volontario sano.

In seguito, questi sotto obiettivi vengono ulteriormente definiti nella componente operativa e chiariti, elencando una serie di specifiche e ulteriori informazioni necessarie per la loro realizzazione, utilizzando il framework logico sotto riportato.



Nell’ambito del ripreso interesse per i cosiddetti trattamenti “naturali” indirizzati al benessere psicofisico, negli anni più recenti si è assistito alla diffusione di prodotti asseritamente estranei all’ambito farmaceutico, pubblicizzati come integratori dietetici piuttosto che come infusi o the, creme, sali da bagno, incensi, ecc., facilmente reperibili nella rete Internet, presso le erboristerie o i cosiddetti “*Smart Shops*”. Tali prodotti dichiarano una composizione “naturale”, escludendo componenti classificabili come farmaci o composti soggetti a restrizioni di legge.

In questo ambito, le autorizzazioni al commercio sono in molti Paesi poco restrittive, ammettendo così la diffusione di un’ambigua serie di preparazioni che si presentano al confine tra “prodotti per uso in ambienti”, “alimenti”, “farmaci” o “droghe”. D’altro canto, il fatto che tali prodotti vengano pubblicizzati come “naturali”, non pericolosi per la salute e assumibili senza prescrizione e controllo medico, li rende particolarmente attraenti per il pubblico, soprattutto quello giovanile.

A questo si aggiunge la tradizione ben consolidata di presentare questi prodotti come finalizzati all’ottenimento del “benessere”, che in realtà però si traduce in stati psicologici alterati, effetti entactogeni, lievemente dissociativi, sino a situazioni simil-psichedeliche. L’offerta commerciale si estende anche a preparazioni “stimolanti”, di cui sono riferiti effetti simil-amfetaminici (resistenza alla fatica, aumento del tono dell’umore) e di potenziamento delle *performance* sessuali.

Esempio particolarmente molto noto di questo *trend* è la diffusione delle cosiddette “*Spice drugs*”, miscele erbacee vendute in bustine e commercializzate come incensi, che in realtà sono addizionati con analoghi sintetici di cannabinoidi, per ora non tabellati e quindi “non illeciti”. L’uso di “*Spice*” [1, 2] ha peraltro determinato non pochi casi di intossicazione umana. Modifiche delle strutture di base dei principi attivi, oltre che per *by-passare* le norme sugli stupefacenti, possono essere eseguite anche allo scopo di massimizzare gli effetti. Tra gli “*Spices*” ricordiamo i composti noti come JWH-018 [3], HU-210 [4], CP47,497 [5], JWH-073, JWH-398 e JWH-250 [6].

La creazione di nuovi analoghi modificati ha interessato anche le fenilettilammine con similarità strutturali sia con le amfetamine che con la mescalina, le triptammine con similarità strutturali con l’allucinogeno psilocina e con le fenilpiperazine.

Nel gruppo delle N.P.S. si comprendono anche prodotti vegetali che in altre culture sono tradizionalmente impiegati come psicotropi i cui i principi attivi, pur talora noti, sono scarsamente caratterizzati e sostanzialmente indisponibili in forma pura, e spesso non compresi nelle tabelle delle sostanze stupefacenti e psicotrope. Tra questi citiamo a titolo di esempio: Areca catechu, Ipomoea Violacea, Mitragyna speciosa, Hawaiian baby woodrose e Voacanga africana.

Tale situazione è veramente preoccupante, in relazione alla diffusione internazionale dell’uso personale di composti con caratteristiche farmaco-tossicologiche sostanzialmente ignote, ma verosimilmente dotati di non trascurabile tossicità e tendenza a generare dipendenza. Si deve inoltre ricordare come negli anni più recenti sia stato segnalato un numero rilevante di casi di intossicazione umana in assuntori di N.P.S.

A questo riguardo si segnala che l’*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA) riporta il fenomeno della diffusione delle N.P.S. nel suo report annuale [7], e che a livello di Unione Europea è stato creato l’“*Early-Warning System*” (EWS), deputato allo scambio di informazioni tra gli Stati membri circa la diffusione di nuove sostanze psicoattive che possono determinare problemi sociali e di salute pubblica. Scopo dell’EWS è anche quello di attivare un processo formale di valutazione del rischio che possa portare ad azioni politiche di controllo europeo delle sostanze identificate [8]. A livello italiano, all’istituzione dell’EWS Europeo è corrisposta la creazione del “Sistema Nazionale di Allerta Precoce”, in cui è formalmente inserito il laboratorio di tossicologia forense dell’Unità di Ricerca del coordinatore del presente progetto.

L’estrema varietà dei principi attivi delle N.P.S., che vanno da analoghi sintetici di composti noti, a composti di nuova sintesi, a prodotti naturali (comunque dotati di importante attività farmacologica psicotropa), rende l’identificazione delle stesse estremamente difficile, anche perché nella maggioranza dei casi mancano *standard* di riferimento, nonché informazioni sulle caratteristiche chimiche e cromatografiche dei composti e sui loro *pattern* di frammentazione.

Questo rende la ricerca delle N.P.S. estremamente aleatoria quando si impiegano i classici metodi della chimica tossicologica e della tossicologia forense, basati sull’impiego da un lato di tecnologie immunochimiche e dall’altro di tecniche cromatografiche in fase liquida o gassosa accoppiate a spettrometri di massa quali singoli o tripli quadrupoli o trappole ioniche.

Alla soluzione di questi problemi è stato indirizzato il progetto SMART Search (1 e 2) che, integrato nel Sistema Nazionale di Allerta Precoce, ha contribuito a mantenere un aggiornato catalogo delle sostanze psicotrope atipiche presenti sul territorio nazionale nel mercato clandestino.

Dal punto di vista epidemiologico, invece, la dimensione del problema dell’uso delle N.P.S. è sfortunatamente sconosciuta a causa della quasi assoluta inidoneità dei laboratori di tossicologia dei servizi sanitari europei a determinare le sostanze in oggetto nei campioni biologici, fatto che, sommato alla scarsa conoscenza clinica della sintomatologia da intossicazione, porta ad una grande sottostima dei relativi casi clinici. Ciononostante, sono state segnalate in Europa svariate decine di intossicazioni acute (da cannabinoidi sintetici, catinoni, ecc.) attribuite a N.P.S. In realtà questi dati, notoriamente parziali, rappresentano solo un elemento relativamente marginale della rilevanza del fenomeno. Infatti, sfuggono totalmente i sinistri stradali (ma anche quelli sul lavoro) che potrebbero essersi verificati sotto l’effetto di N.P.S. e che, ragionevolmente, dovrebbero rappresentare numeri ben maggiori, tenendo anche conto che di certo esiste un *trend* nella popolazione dei consumatori di droghe volto a *shiftare* dalle droghe tradizionali alle nuove droghe proprio perché queste ultime sfuggono ai controlli tossicologici, sulla strada e nell’ambiente di lavoro. Gli unici dati oggettivi che abbiano una ragionevole affidabilità sono quelli relativi alle sostanze intercettate dal Sistema Nazionale di Allerta Precoce, che si sintetizzano in più di 150 molecole psicoattive, tra cui: 30 catinoni sintetici come mefedrone (4-metilmetcatinone), MDPV (3,4-metilendioossipirovalerone) e butilone (bk-MBDB); 36 cannabinoidi sintetici (JWH-018, JWH-073, JWH-122, JWH-203, JWH-250 e analoghi strutturali) e analoghi benzoil indoli (RCS-4, AM-2201, AM-694, Eric-



4); 25 derivati fenetilamminici (2C-B, 2C-I, 2C-T-2, 2C-T-7, Bromo Dragon Fly, 4 metilamfetamina) ed oltre 50 molecole psicoattive di varia natura come Ketamina, cocaina, MDMA, LSD, marijuana, piperazine e triptamine (dal Report di attività 2012 del Sistema Nazionale di Allerta Precoce del DPA).

In realtà, pur generalmente assimilabili come meccanismo d'azione a composti psicoattivi noti, le N.P.S. sono poco o affatto conosciute dal punto di vista farmacologico, in relazione alla loro recente comparsa e molteplicità. Invece, la disponibilità di una base di conoscenza farmacologica non solo garantirebbe di poter riconoscere clinicamente le condizioni di intossicazione, ora dipendente meramente dall'intuito del medico e/o dalle dichiarazioni del paziente, ma anche di accertare gli effetti collaterali e, di particolare valore, la presenza di tali composti nei campioni biologici degli interessati, onde pervenire a una diagnosi oggettiva.

A questo proposito va rimarcata la grossolana non corrispondenza tra i nomi commerciali con cui questi prodotti sono distribuiti e la natura del principio attivo in essi contenuto. Pertanto, frequentemente il dato anamnestico è fallace per l'ignoranza dell'utilizzatore circa la sostanza che ha consumato.

Solo la conduzione di ricerche controllate sulla farmacocinetica, farmacodinamica e metabolismo di queste sostanze, inizialmente nell'animale ma eminentemente nell'uomo, potrà fornire strumenti atti a dirimere la problematica in oggetto. A tali obiettivi mira il progetto NS-Drugs dell'Università di Ferrara, che propone un articolato studio farmacologico sull'animale da esperimento.

Sembrano altrettanto poco conosciuti la farmacologia, il metabolismo e in particolare la tossicologia di questi composti, sia in termini di potenziale alterazione di parametri ematologici e chimico-clinici, sia in termini di alterazioni istopatologiche. Particolare importanza riveste la carenza di informazioni relativa alla neurotossicità, direttamente collegata all'impairment dell'idoneità alla guida

- [1] Understanding the Spice Phenomenon, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), Lisbon, Portugal, 2009;
- [2] <http://www.emcdda.europa.eu>;
- [3] B.K. Atwood et al. JWH018, a common constituent of 'Spice' herbal blends, is a potent and efficacious cannabinoid CB(1) receptor agonist. Br J Pharmacol. 2010 (in press);
- [4] A. Ottani and D. Giuliani. HU 210: a potent tool for investigations of the cannabinoid system, CNS Drug Reviews. 7, 2001, 131–145;
- [5] J.W. Huffman et al. Synthesis and pharmacology of 1-Deoxy Analogs of CP-47,497 and CP-55,940. Bioorg Med Chem 16, 2008, 322–335;
- [6] M.M. Aung et al. Influence of the N-1 alkyl chain length of cannabimimetic indoles upon CB1 and CB2 receptor binding. Drug and Alcohol Dependence. 60, 2000, 133–140;
- [7] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Annual report 2009: the state of the drugs problem in Europe, Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2009 — 99 pp. ISBN 978-92-9168-384-0;
- [8] Council Decision 2005/387/JHA of 10 May 2005 on the information exchange, risk assessment and control of new psychoactive substances (OJ L 127, 20.5.2005, p. 32).

## 8

### Target (destinatari)

#### 8.1 Target principale

Comunità scientifica nazionale e internazionale  
Enti e Istituzioni operanti nel settore della salute e delle dipendenze

#### 8.2 Target secondario

Consumatori di N.P.S.

## 9

### Territorio ed ambienti di intervento

#### 9.1 Aree geografiche coinvolte

Territorio nazionale  
Europa, USA

## 10

### Valore aggiunto atteso nell'intervento proposto

Il presente progetto si propone di integrarsi con altro progetto (NS-Drugs), orientato a una valutazione multidisciplinare degli effetti farmaco-tossicologici e fisiopatologici delle N.P.S. (in tale progetto denominate *Novel Synthetic Drugs*, NS-Drugs).

il progetto NS-Drugs prevede, secondo un'articolazione in 4 slot di 6 mesi, per una durata complessiva di 2 anni, le seguenti fasi:

1. identificazione delle sostanze da studiare nel roditore;



2. studi comportamentali e di *neuroimaging* nel roditore;
3. identificazione dei meccanismi coinvolti negli effetti tossici;
4. identificazione nell'animale da esperimento di terapie per il trattamento degli effetti tossici con possibilità di trasferimento all'uomo.

Risulta dunque chiaro che lo schema di sopra riassunto si presta ad integrarsi con lo schema proposto dal presente progetto, sia che si tratti di studio "contestuale" (integrato negli stessi cicli di trattamento animale), sia di studio "satellite" (condotto in parallelo su animali differenti). In questo contesto il presente progetto permette la produzione di dati certificati GLP di tossicologia istopatologica e chimico-clinica e di metabolismo, che potranno corroborare le informazioni dello studio NS-Drugs di carattere essenzialmente comportamentale e di *neuroimaging*. Inoltre, grazie alla certificazione GLP, tali dati permetteranno il coinvolgimento in studi sul volontario sano dell'importante struttura a questo dedicata, rappresentata dalla NIDA/NIH, *Clinical Pharmacology and Therapeutics Research Branch*, Baltimore, MD, con il quale sono già in atto contatti preliminari.

Come già segnalato dal progetto NS-Drugs, ulteriore valore aggiunto sarà rappresentato dalla tempistica sollecitata tra l'identificazione continuativa su una base multidisciplinare delle nuove sostanze di interesse (tramite report di allerta, analisi reperti, segnalazioni di intossicazioni, analisi capelli) e la conduzione degli studi di tossicologia e la comunicazione dei risultati. Questi aspetti garantiranno al DPA informazioni preziose per la valutazione preclinica degli effetti avversi tipici e atipici causati dall'assunzione acuta o ripetuta delle più importanti N.P.S. e forniranno strumenti analitici per l'identificazione dei consumatori.

**11 Sotto obiettivi e indicatori**

| N° | Sotto obiettivi  | Indicatori   | Base line result   | Prodotto tangibile atteso  | Note |
|----|--|--|--|--|------|
| 1  | Identificazione delle N.P.S. da studiare sulla base di: report di allerta, analisi reperti, segnalazioni di intossicazioni acute, analisi capelli.   | n° molecole identificate<br>n° segnalazioni casi di tossicità                                | n°≥6<br>n°≥6   | Informazioni strutturali su dette molecole                                   |      |
| 2  | Ottenimento dei composti puri per via di sintesi o di estrazione. Controllo purezza e titolo mediante LC-TOFMS e/o LC-QQQMS.   | n° composti ottenuti   | n°≥4   | Composti puri in quantità sufficienti per gli studi                          |      |
| 3  | Trattamento animali da esperimento. Esecuzione seriata di controlli macroscopici, chimico-clinici ed ematologici (eventualmente campionamento per studi di metabolismo) [in coordinazione con progetto NS-Drugs].          | n° animali trattati e seguiti nei controlli  | n° 5-6 per gruppo<br><br>GRUPPI:<br>1) controllo veicolo<br>2) controllo basso dosaggio<br>3) controllo alto dosaggio<br>4) controllo positivo (composto di riferimento) | Trattamenti completati   |      |
| 4  | Sacrificio, valutazione macroscopica organi, campionamento standard per studi istopatologici, indagini microscopiche.  | n° studi completati  | n°≥2   | Report di studio   |      |
| 5  | Campionamento di liquidi biologici e tessuti di soggetti deceduti in incidenti stradali e ricerca in questi campioni dei metaboliti delle N.P.S. (sulla base di quanto emerso negli studi su animali) [studio preliminare] | n. casi raccolto   | n°≥100   | Report di studio   |      |
| 6  | Trasferimento e scambio informazioni con il Sistema Nazionale di Allerta Precoce ed eventualmente con altri Centri di ricerca per inizio di studi nel volontario sano.   | n° segnalazioni farmacotossicologiche al NEWS<br><br>n° studi sottoposti a Centri di ricerca | n°≥2<br><br>n°≥1   | Segnalazioni formali al Sistema<br><br>Report sottoposti a Centri di ricerca |      |

**12** Sotto obiettivi, Work package e metodi**N** Sotto obiettivi**Work Package (pacchetti di attività)****Metodi**

|          |  |               |  |  |
|----------|--|---------------|--|--|
| <b>1</b> | Identificazione delle N.P.S. da studiare sulla base di: report di allerta, analisi reperti, segnalazioni di intossicazioni acute, analisi capelli.   | <b>WP 1.1</b> | Analisi dei reports provenienti dal NEWS   | Screening del database del NEWS<br>LC/GC-QQQMS<br>LC/TOFMS   |
|          |  | <b>WP 1.2</b> | Individuazione nei reperti   |  |
|          |  | <b>WP 1.3</b> | Individuazione in campioni di capelli  |  |
|          |  | <b>WP 1.4</b> | Scelta delle molecole  |  |
| <b>2</b> | Ottenimento dei composti puri per via di sintesi o di estrazione. Controllo purezza e titolo mediante LC-TOFMS e/o LC-QQQMS.   | <b>WP 2.1</b> | Sintesi delle molecole scelte per i test   | Sintesi farmaceutica<br>Metodi di estrazione liquido-liquido e solido-liquido<br>LC/GC-QQQMS<br>LC/TOFMS |
|          |  | <b>WP 2.2</b> | Estrazione da prodotti clandestini   |  |
|          |  | <b>WP 2.3</b> | Controllo purezza e titolo   |  |
| <b>3</b> | Trattamento animali da esperimento. Esecuzione seriata di controlli macroscopici, chimico-clinici ed ematologici (eventualmente campionamento per studi di metabolismo) [in coordinazione con progetto NS-Drugs].          | <b>WP 3.1</b> | Definizione del protocollo di studio in modelli animali (dosi, tipologie di trattamento, ecc.)   | Operazione da eseguirsi in accordo con Progetto NS-Drugs<br>Vedi schema allegato                         |
|          |  | <b>WP 3.2</b> | Attuazione trattamenti e controlli   |  |
| <b>4</b> | Sacrificio, valutazione macroscopica organi, campionamento standard per studi istopatologici, indagini microscopiche.  | <b>WP 4.1</b> | Attuazione procedure secondo GLP   | Vedi sezione 13  |
|          |  | <b>WP 4.2</b> | Attuazione procure analitiche per ricerca metaboliti   |  |
|          |  | <b>WP 4.3</b> | Valutazione risultati  |  |
| <b>5</b> | Campionamento di liquidi biologici e tessuti di soggetti deceduti in incidenti stradali e ricerca in questi campioni dei metaboliti delle N.P.S. (sulla base di quanto emerso negli studi su animali) [studio preliminare] | <b>WP 5.1</b> | Raccolta campioni di sangue/umor vitreo  | Attuazione procure analitiche per ricerca metaboliti<br>Valutazione risultati                            |
|          |  | <b>WP 5.2</b> | Raccolta campioni di capelli   |  |
|          |  | <b>WP 5.3</b> | Analisi secondo i metodi allestiti nell'ambito del Progetto Smart search 2 per gli analiti scelti sulla base del W.P. 4.2 di questo progetto |  |
| <b>6</b> | Trasferimento e scambio informazioni con il Sistema Nazionale di Allerta Precoce ed eventualmente con altri Centri di ricerca per inizio di studi nel volontario sano.   | <b>WP 5.4</b> | Inserimento dati nei reports del NEWS  | Metodi di trasmissione richiesti da NEWS<br>Metodi di trasmissione richiesti dai Centri di ricerca       |
|          |  | <b>WP 5.5</b> | Produzione report per NIDA   |  |

**13 Schema Protocollo di Studio Tossicità per trattamento ripetuto in ratto (CrI:CD®(SD) or Wistar Hannover CrI:WI(Han)). Durata complessiva 6 mesi**

| Parametri Valutati           | Commenti  | Durata trattamento: 14 giorni   |  |   |
|------------------------------|---|---|--|---|
| <b>Numero animali/gruppo</b> | Controllo (Veicolo)   | 5-6 animali/gruppo  |  |   |
|                              | Gruppo basso dosaggio N.P.S.(dosaggio farmalogico)  | maschio   |  |   |
|                              | Gruppo alto dosaggio N.P.S.(dosaggio tossicologico)   |   |  |   |
|                              | Controllo positivo (composto attivo di riferimento)   |   |  |   |
| <b>Osservazioni cliniche</b> | Tutti gli animali verranno controllati nello stato di benessere ed eventuali segni clinici registrati per tutta la durata del trattamento | Giornaliera   |  |   |
| <b>Peso corporeo</b>         | Baseline (pre-treatment) e durante trattamento : tutti gli animali  | Due volte alla settimana  |  |   |
| <b>Consumo di cibo</b>       | Baseline (pre-treatment) e durante trattamento : tutti gli animali  | Due volte alla settimana  |  |   |
| <b>Ematologia</b>            | Baseline (pre-treatment) e al termine del trattamento:tutti gli animali<br>Batteria standard<br>Non richiesto per animali moribondi       | Ematocrito, emoglobina, conta totale globuli rossi, globuli bianchi, reticolociti e piastrine, conta differenziale, MCV e altri parametric calcolati. | Striscio sangue periferico   |   |
| <b>Chimica clinica</b>       | Baseline (pre-treatment) e al termine del trattamento:tutti gli animali<br>Batteria standard<br>Non richiesto per animali moribondi       | ALT,AST,ALP, TBilitubina, Glucosio, Albumina, TPoteine, Urea, Creatinina, Colesterolo, Trigliceridi, Sodio,Potassio, Cloro                            |  |   |
| <b>Analisi urine</b>         | Al termine trattamento: tutti gli animali<br>Batteria standard  | Aspetto,volume, ph,osmolarita', glucosio,protein, creatinina  |  |   |
| <b>Necroscopie</b>           | Al termine trattamento: tutti gli animali<br>Animali sacrificati moribondi o trovati morti<br>Lista completa di tessuti prelevati         | Osservazione macroscopica   | Striscio sangue periferico e midollo da definire   |   |
| <b>Peso organi</b>           | Al termine trattamento: tutti gli animali<br>Animali sacrificati moribondi o trovati morti  | Cuore, Fegato, Rene, Cervello*, timo, milza, surrenali  |  |   |
| <b>Esame istologico</b>      | Al termine trattamento: tutti gli animali<br>Animali sacrificati moribondi o trovati morti  | Cuore, Polmoni, Fegato, Rene, Cervello*, timo, milza, linfonodi, surrenali, intestino   | *selezione estesa con Brain matrix come richiesto da linee guida OECD/FDA per sostanze neuroattive | Ematossilina ed Eosina, colorazioni speciali a richiesta del patologo |

**14 Schema Protocollo di Studio preliminare su deceduti in sinistri stradali. Durata complessiva 24 mesi (4 slots di 6 mesi)**

| <b>Parametri Valutati</b>  | <b>Commenti</b>   | <b>Metodi</b>   |
|--|---|---|
| <b>Campioni sangue/umor vitreo/urina/ capelli soggetti deceduti in incidenti</b> | Campioni biologici prelevati in corso di autopsia o ispezione esterna su deceduti per sinistro stradale:<br>Ispezioni esterne: umor vitreo e capelli<br>Autopsie: sangue, urina, capelli            | Procedure standardizzate medico forensi di autopsia<br>Procedure standardizzate medico forensi di ispezione esterna   |
| <b>Campioni della popolazione generale</b>                                       | Raccolta capelli in forma anonima (solo classificazione in base al sesso) tramite parrucchieri<br>Raccolta urine in forma anonima dal leftover dei controlli tossicologici sulla mansioni a rischio | Procedure concordate con parrucchieri dell'area veronese di raccolta random di capelli<br>Raccolta urine da lavoratori ex procedure standardizzate in applicazione provvedimento n. 99/cu 30 ottobre 2007 (G.U. n. 266 del 15 novembre 2007)<br>Procedure standardizzate di raccolta e conservazione campioni |
| <b>Dati anagrafici</b>   | Campioni anonimizzati, mantenendo informazioni su età, sesso  | Mantenendo solo informazioni su età, sesso  |
| <b>Dati incidente</b>  | Data, ora, tipologia incidente  | Anonimizzazione   |
| <b>Concentrazioni N.P.S./metaboliti/altre droghe/alcol</b>                       | Ricerca composti/metaboliti scelti sulla base del WP 4.2 del presente progetto  | I metodi utilizzati si baseranno sulla LC/GC-QQQ MS seguendo procedure sviluppate nello Smart Search 2  |

**15 Risk Assessment e Risk Management**

Elenco sintetico delle principali "Attività o condizioni critiche" alle quali prestare particolare attenzione per garantire il corretto svolgimento del progetto.

| N° | Descrizione del rischio / evento negativo possibile                                       | Probabilità di evenienza del rischio (accadimento)  | Gravità conseguenze in caso di accadimento (impatto sul progetto)   | Azione preventiva prevista   | Azione correttiva prevista  |
|----|---|---|---|--|---|
| 1  | Mancanza di dati sulle N.P.S. da studiare   | <input checked="" type="checkbox"/> Molto bassa<br><input type="checkbox"/> Bassa<br><input type="checkbox"/> Media<br><input type="checkbox"/> Alta<br><input type="checkbox"/> Molto alta | <input type="checkbox"/> Molto bassa<br><input type="checkbox"/> Bassa<br><input checked="" type="checkbox"/> Media<br><input type="checkbox"/> Alta<br><input type="checkbox"/> Molto alta | Analisi preventiva <i>reports</i> e dei dati da SMART Search 1 e 2               | Studio molecole già in banca dati   |
| 2  | Mancanza principio attivo N.P.S.  | <input type="checkbox"/> Molto bassa<br><input checked="" type="checkbox"/> Bassa<br><input type="checkbox"/> Media<br><input type="checkbox"/> Alta<br><input type="checkbox"/> Molto alta | <input type="checkbox"/> Molto bassa<br><input type="checkbox"/> Bassa<br><input checked="" type="checkbox"/> Media<br><input type="checkbox"/> Alta<br><input type="checkbox"/> Molto alta | Studio bibliografia  | Acquisto di composti puri sul mercato   |
| 3  | Morte prematura animali per tossicità   | <input type="checkbox"/> Molto bassa<br><input checked="" type="checkbox"/> Bassa<br><input type="checkbox"/> Media<br><input type="checkbox"/> Alta<br><input type="checkbox"/> Molto alta | <input type="checkbox"/> Molto bassa<br><input type="checkbox"/> Bassa<br><input checked="" type="checkbox"/> Media<br><input type="checkbox"/> Alta<br><input type="checkbox"/> Molto alta | Calcolo opportuno dosaggi  | Ripetizione dello studio con dosaggi rivisti  |
| 4  | Insufficiente numero di casi studiati in rapporto alla prevalenza del fenomeno uso N.P.S. | <input type="checkbox"/> Molto bassa<br><input type="checkbox"/> Bassa<br><input type="checkbox"/> Media<br><input checked="" type="checkbox"/> Alta<br><input type="checkbox"/> Molto alta | <input type="checkbox"/> Molto bassa<br><input checked="" type="checkbox"/> Bassa<br><input type="checkbox"/> Media<br><input type="checkbox"/> Alta<br><input type="checkbox"/> Molto alta | Questa evenienza indica una bassa prevalenza e dunque ha comunque un significato | Estendere la casistica studiata coinvolgendo anche altri istituti di medicina legale. |



## **16 Organigramma generale del progetto**

Il progetto N.P.S.-Tox si articola come segue.

Il **Dipartimento Politiche Antidroga** (D.P.A., Presidenza del Consiglio dei Ministri) nella sua sezione operativa del **Sistema Nazionale di Allerta Precoce** (N.E.W.S.) fornirà le indicazioni tecniche per l'identificazione e la scelta delle N.P.S. da sottoporre allo studio sperimentale, alla luce anche dei risultati dello SMART Search 1 e 2, condotti da questa unità proponente.

Successivamente, le informazioni e le scelte del N.E.W.S. saranno sottoposte al **Gruppo di coordinamento tecnico-scientifico** in modo da definire le procedure sperimentali, che saranno condotte in stretta integrazione tra la Sezione di Medicina Legale, Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità dell'Università di Verona e il Dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie dell' Università di Ferrara.

Quest'ultime faranno riferimento come unità di coordinamento tra loro e con N.E.W.S. e D.P.A. al Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Coordinamento operativo presso Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20, Verona.



## 17 Governance – suddivisione dei compiti di concerto tra le parti

| Dipartimento Politiche Antidroga  |  | Università di Verona - Centro Collaborativo  |  |
|---|--|--|--|
| <b>Attività generali</b>  |  | <b>Attività generali</b>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Coordinamento tecnico-scientifico generale del Progetto</li> <li>▪ Partecipazione al Gruppo di Coordinamento tecnico-scientifico per indirizzamento generale del Progetto</li> <li>▪ Mantenimento dei rapporti istituzionali con enti esterni ed internazionali</li> <li>▪ Analisi valutativa dei risultati raggiunti e della reportistica finanziaria</li> <li>▪ Supervisione e tutoring scientifico sulle attività di progetto (compresa l'analisi statistica dei dati)</li> <li>▪ Gestione operativa della comunicazione e dei media</li> </ul> |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Coordinamento operativo del Progetto</li> <li>▪ Partecipazione al Gruppo di Coordinamento tecnico-scientifico per indirizzamento generale del Progetto</li> <li>▪ Mantenimento dei rapporti con le unità operative</li> <li>▪ Organizzazione degli incontri di coordinamento</li> <li>▪ Gestione delle collaborazioni tecnico-scientifiche finalizzate</li> <li>▪ Gestione amministrativa del Progetto</li> </ul> |  |
| <b>Attività specifiche di Progetto</b>  |  | <b>Attività specifiche di Progetto</b>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Progettazione e realizzazione delle pubblicazioni</li> <li>▪ Supervisione del corretto utilizzo del data-base e del flusso dati</li> <li>▪ Divulgazione dei risultati alle unità operative (ritorno informativo)</li> </ul>  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Analisi materiali sequestrati e capelli (Smart Search 2)</li> <li>▪ Studi di purezza sui composti da impiegarsi nei trattamenti</li> <li>▪ Esecuzione sperimentale studi GLP (autopsie e valutazione macroscopica, istopatologia, ematologia, chimica clinica, eventualmente analisi metaboliti)</li> <li>▪ Stesura della reportistica tecnico-scientifica e finanziaria</li> </ul>                               |  |
| Università di Ferrara   | Sistema Nazionale di Allerta Precoce   | NIDA/NIH   |  |
| <b>Attività specifiche di Progetto</b>  | <b>Attività specifiche di Progetto</b>   | <b>Attività specifiche di Progetto</b>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Collaborazione scientifica con il gruppo di ricerca</li> <li>▪ Partecipazione incontri di coordinamento operativo</li> <li>▪ Sacrificio e Trattamento animali</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Collaborazione scientifica con il gruppo di ricerca</li> <li>▪ Partecipazione incontri di coordinamento operativo</li> <li>▪ Individuazione molecole da studiare</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Collaborazione scientifica con il gruppo di ricerca</li> <li>▪ Acquisizione e valutazione dati tossicologici</li> <li>▪ Predisposizione studi su volontario sano</li> </ul>   |  |



## 18 Percorso Operativo

### 18.1 Articolazione in macro fasi e attività

Data di inizio prevista: 01/01/2014 (tale data potrà essere ridefinita in base al ricevimento da parte del DPA della lettera ufficiale di avvio delle attività)

Durata totale prevista:  1 anno  
 2 anni  
 3 anni

Fine prevista delle attività 31/12/2015 (e comunque dopo 24 mesi dall'avvio delle attività)

| Macro fasi temporali     | Macro attività previste   |
|--------------------------|---|
| <b>Sotto Obiettivo 1</b> | Analisi dei reports provenienti dal NEWS<br>Individuazione nei reperti<br>Individuazione in campioni di capelli<br>Scelta delle molecole                                      |
| <b>Sotto Obiettivo 2</b> | Sintesi delle molecole scelte per i test<br>Estrazione da prodotti clandestini<br>Controllo purezza e titolo  |
| <b>Sotto Obiettivo 3</b> | Definizione del protocollo di studio in modelli animali (dosi, tipologie di trattamento, ecc.)<br>Attuazione trattamenti e controlli  |
| <b>Sotto Obiettivo 4</b> | Attuazione procedure secondo GLP<br>Attuazione procedure analitiche per ricerca metaboliti<br>Valutazione risultati   |
| <b>Sotto Obiettivo 5</b> | Raccolta campioni di sangue/ umor vitreo<br>Raccolta campioni di capelli<br>Analisi secondo i metodi allestiti nell'ambito del Progetto Smart Search 2 per gli analiti scelti |
| <b>Sotto Obiettivo 6</b> | Inserimento dati nei reports del NEWS<br>Produzione report per NIDA   |

### 18.2 GANTT preventivo – I Annualità

| N   | Attività   | Mesi             |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |     |
|---|--|------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|-----|
|   |  | 1                | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12  |
| 1   | Identificazione delle N.P.S. da studiare sulla base di: report di allerta, analisi reperti, segnalazioni di intossicazioni acute, analisi capelli.   |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |     |
| 2   | Ottenimento dei composti puri per via di sintesi o di estrazione. Controllo purezza e titolo mediante LC-TOFMS e/o LC-QQMS.  |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |     |
| 3   | Trattamento animali da esperimento. Esecuzione seriata di controlli macroscopici, chimico-clinici ed ematologici (eventualmente campionamento per studi di metabolismo) [in coordinazione con progetto NS-Drugs].          |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |     |
| 4   | Sacrificio, valutazione macroscopica organi, campionamento standard per studi isto-patologici, indagini microscopiche.   |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |     |
| 5   | Campionamento di liquidi biologici e tessuti di soggetti deceduti in incidenti stradali e ricerca in questi campioni dei metaboliti delle N.P.S. (sulla base di quanto emerso negli studi su animali) [studio preliminare] |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |     |
| 6   | Trasferimento e scambio informazioni con il Sistema Nazionale di Allerta Precoce ed eventualmente con altri Centri di ricerca per inizio di studi nel volontario sano.   |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |     |
| <b>ATTIVITÀ DI VALUTAZIONE (MILESTONES)</b> |  | <b>R= Report</b> |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |     |
| <b>REPORT DI RISULTATO</b>                  |  |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    | RR1 |
| <b>RENDICONTAZIONE FINANZIARIA</b>          |  |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    | RF1 |

**18.3 GANTT preventivo – II Annualità**

| N | Attività   | Mesi |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |
|---|--|------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
|   |  | 1    | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| 1 | Identificazione delle N.P.S. da studiare sulla base di: report di allerta, analisi reperti, segnalazioni di intossicazioni acute, analisi capelli.   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |
| 2 | Ottenimento dei composti puri per via di sintesi o di estrazione. Controllo purezza e titolo mediante LC-TOFMS e/o LC-QQMS.  |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |
| 3 | Trattamento animali da esperimento. Esecuzione seriata di controlli macroscopici, chimico-clinici ed ematologici (eventualmente campionamento per studi di metabolismo) [in coordinazione con progetto NS-Drugs].          |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |
| 4 | Sacrificio, valutazione macroscopica organi, campionamento standard per studi isto-patologici, indagini microscopiche.   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |
| 5 | Campionamento di liquidi biologici e tessuti di soggetti deceduti in incidenti stradali e ricerca in questi campioni dei metaboliti delle N.P.S. (sulla base di quanto emerso negli studi su animali) [studio preliminare] |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |
| 6 | Trasferimento e scambio informazioni con il Sistema Nazionale di Allerta Precoce ed eventualmente con altri Centri di ricerca per inizio di studi nel volontario sano.   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |

|   |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---|------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| <b>ATTIVITÀ DI VALUTAZIONE (MILESTONES)</b> | <b>R= Report</b> |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>REPORT DI RISULTATO</b>                  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>RENDICONTAZIONE FINANZIARIA</b>          |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

## 18.4 Agenda Reporting

| Sigla Report | Data prevista                             | Tipo di rapporto  |
|--------------|---|---|
| RR1          | Al completo utilizzo del 50% dell'importo | Report in progress, dettagliato, sulla base degli obiettivi e degli indicatori pre-dichiarati riguardante i risultati tecnici ottenuti  |
| RF1          | Al completo utilizzo del 50% dell'importo | Rendicontazione finanziaria in progress   |
| RR2          | Al completo utilizzo del 40% dell'importo | Report in progress, dettagliato, sulla base degli obiettivi e degli indicatori pre-dichiarati, riguardante i risultati tecnici ottenuti |
| RF2          | Al completo utilizzo del 40% dell'importo | Rendicontazione finanziaria in progress   |
| RR3          | A fine progetto                           | Report finale, dettagliato, sulla base degli obiettivi e degli indicatori pre-dichiarati, riguardante i risultati tecnici ottenuti      |
| RF3          | A fine progetto                           | Rendicontazione finanziaria finale  |

## 19 Oneri e piano finanziario

Gli oneri finanziari previsti a carico della Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento Politiche Antidroga per sostenere le spese di realizzazione delle attività progettuali sono pari ad € 170.920,00 (centosessantamilanovecentoventieuro/00) e vengono così ripartiti:

|  |                     |
|--|---------------------|
| BENI E SERVIZI (Inventariabili e di consumo)   | € 104.000,00        |
| PERSONALE A CONTRATTO  | € 50.000,00         |
| PUBBLICAZIONI E MATERIALI INFORMATIVI  | € 1.000,00          |
| MISSIONI E RIMBORSI  | € 4.000,00          |
| SPESE DI SEGRETERIA e GESTIONE AMMINISTRATIVA FORFETTARIE (7% del finanziamento complessivo) | € 11.920,00         |
| <b>TOTALE</b>  | <b>€ 170.920,00</b> |

I riparti tra le singole voci sono indicativi