## Progetto

# NPS - LABVEQ

| | |
|---|---|
| **Titolo del Progetto** | Implementazione della performance e della capacità metodologica dei laboratori afferenti ai Centri Collaborativi del Sistema Nazionale di Allerta Precoce mediante l'acquisizione degli standard delle Nuove Sostanze Psicoattive (NSP) e la partecipazione a programmi di Valutazione Esterna di Qualità (VEQ) |

| | |
|---|---|
| **Budget previsto** | € 104.500,00 |

## Premesse

La diffusione delle Nuove Sostanze Psicoattive (NSP) è un fenomeno iniziato a partire dal XXI secolo con lo sviluppo e la produzione di sostanze psicoattive che imitano chimicamente o strutturalmente gli effetti delle “droghe classiche” (come le amfetamine, la cocaina, la cannabis, l'eroina e altri oppiacei, ecc.) basato su differenti strutture chimiche analoghe o no. Oggi sono disponibili varie centinaia di tali sostanze via Internet, deep web, dark web o canali classici di spaccio e creano una serie di sfide globali analitiche e legislative.

Per tale ragione, in conformità con quanto indicato nella Decisione del Consiglio dell'Unione Europea nel 2005 (2005/387/JHA), il Dipartimento Politiche Antidroga (DPA) della Presidenza del Consiglio dei Ministri, ha attivato anche in Italia il Sistema Nazionale di Allerta Precoce (SNAP) in materia di segnalazioni di sostanze psicoattive, finalizzato all'individuazione precoce di fenomeni potenzialmente pericolosi per la salute correlati alla comparsa di nuove droghe e di nuove modalità di consumo di droghe classiche e NSP ed all'attivazione di azioni di risposta rapida attraverso il coinvolgimento attivo e tempestivo delle organizzazioni deputate alla difesa ed alla promozione della salute.

Dal giugno 2016 il DPA, presso cui è istituito l’Osservatorio Permanente per la verifica del fenomeno della tossicodipendenza, ha affidato al Centro Nazionale Dipendenze e Doping (CNDD)dell’Istituto Superiore di Sanità il coordinamento del SNAP per continuare l’attività di raccolta, gestione e organizzazione delle informazioni che arrivano sia dall’Osservatorio Europeo delle droghe e delle tossicodipendenze di Lisbona (European Monitoring Centre for drugs and drug addiction, EMCDDA) e da altre entità internazionali sia dal territorio nazionale.

Il CNDD si avvale della collaborazione del Centro Antiveleni di Pavia per la parte clinico tossicologica del sistema e della collaborazione del Dipartimento di Tossicologia Forense dell’Università Sapienza di Roma per gli aspetti biotossicologici. Inoltre al sistema collaborano la Direzione Centrale dei Servizi antidroga, il Ministero della Salute, le forse dell’ordine e i Centri collaborativi. Questi ultimi possono essere: unità di urgenza ed emergenza di ospedali di tutto il territorio nazionale con o senza laboratori analitici annessi, Servizi per le tossicodipendenze, laboratori delle dogane e delle forze dell’Ordine (es. laboratori dei Reparti Investigazioni Scientifiche dei Carabinieri, i LAAS o Laboratori Analisi Sostanze Stupefacenti dell'Arma dei Carabinieri) ed infine dipartimenti di Tossicologia Forense e Medicina Legale di numerose Università sparse su tutto il territorio Nazionale.

La sfida di questi laboratori è incentrata sulla rilevazione e identificazione di una varietà di strutture chimiche associate a NSP sia in matrici non biologiche (reperti sequestrati dalle Forze dell’ordine) che in matrici biologiche di soggetti intossicati e/o di casi di morte.
Le tecniche immunologiche che hanno avuto successo per lo screening delle sostanze d’abuso tradizionali richiedono una riprogettazione significativa per le NSP. Il rilevamento in ambito sia clinico

che forense richiede l'utilizzo di tecniche specifiche e selettive come la cromatografia gassosa o liquida accoppiata alla spettrometria di massa semplice o tandem per una precisa identificazione ed eventuale quantificazione delle sostanze
La sfida di queste tecniche ruota intorno alla scelta di procedure analitiche mirate (specifiche) o non mirate (più generali). Le tecniche mirate utilizzano una maggiore specificità per la rilevazione di NSP presenti a concentrazioni molto basse, che è un requisito necessario per l'analisi ad esempio dei cannabinoidi e catinoni sintetici.

Un altro problema importante nell'identificazione e quantificazione delle NSP e/o metaboliti in matrici biologiche convenzionali e non convenzionale nonché l'analisi delle sole NSP nei reperti non biologici è l'approvvigionamento degli standard chimici puri delle NSP al fine dello sviluppo e validazione delle metodologie analitiche secondo le normative internazionali. Solo in questo modo è possibile poter fornire risultati certi sotto il profilo clinico medico legale e giudiziale. A differenza delle sostanze d'abuso classiche e dei loro metaboliti, nel caso delle NSP gli standard per cui approvvigionarsi sono numerosi, non sempre disponibili sul mercato nazionale e/o internazionale anche per la velocità con cui sostanze sempre diverse sono immesse nel mercato, senza una caratterizzazione chimica completa.

Inoltre una volta sviluppate e validate, le metodologie di analisi messe a punto nei Laboratori vanno sottoposte a verifiche per la conferma della loro precisione, accuratezza, robustezza e possibilità di dare risultati affidabili mediante la partecipazione ad una valutazione esterna della qualità delle analisi con campioni "civetta" preparati ed inviati da un'entità coordinatrice.

## Obiettivi generali dell'intervento e risultati attesi

**1.1 Generale**

Implementazione delle performances e delle capacità metodologiche dei Centri Collaborativi del Sistema Nazionale di Allerta Precoce nelle analisi quali-quantitative di Nuove Sostanze Psicoattive (NSP).

**1.2 Obiettivi**

- Approvvigionamento e distribuzione di standard di NSP ai Centri Collaborativi;
- Sviluppo, validazione e condivisione di metodologie analitiche per l'analisi quali-quantitativa di NSP in matrici non biologiche e matrici biologiche convenzionali e non convenzionali;
- Organizzazione di un circuito inter-laboratorio per la valutazione della qualità nella determinazione di NSP e di sostanze d'abuso classiche e/o metaboliti in matrici biologiche convenzionali e non

convenzionali mediante l'invio dei differenti campioni e stesura di un report di valutazione delle performances generali e dei singoli laboratori.

**2. Processo**

La necessità di disporre di una biblioteca di standards specifici e aggiornati è alla base dell'ottimale conduzione del SNAP. E' pertanto di fondamentale importanza che tutti i laboratori aderenti al network possano disporre di standard di riferimento in soluzione, anche a bassa concentrazione, specifici per la caratterizzazione delle nuove molecole a bordo della strumentazione in propria dotazione. Gli standard di riferimento sono dei prodotti contenenti le molecole di interesse e servono in questo caso per costruire le librerie interne degli spettrometri di massa utilizzati nell'analisi di campioni biologici in matrice (sangue, saliva, urina e capello), provenienti in questo caso dai reparti ospedalieri coinvolti nell'attività di primo soccorso e cura intensiva. Gli standard possono presentarsi in forma liquida o solida (polvere o cristalli).

La sostenibilità da parte dei singoli laboratori di un corredo di standard ottimale è ostacolata da una serie di problematiche quali: i costi elevati degli standard primari delle NSP, la loro numerosità, la non sempre lunga stabilità di uno standard in metanolo, la custodia che deve avvenire in cassaforte (necessità di spazio); la gestione dei registri di carico e scarico; l'inoltro della richiesta di acquisto al Ministero della salute e infine i tempi di importazione e fornitura che spesso risultano superiori ai 60 giorni.

In virtù di quanto sopra detto il CNDD, coordinatore del SNAP propone di organizzare una distribuzione di standard secondari con concentrazione di 0,01 mg/mL che, al netto dell'attività di preparazione, titolazione, confezionamento, ecc., porteranno i costi a circa un decimo di quelli presentati per l'acquisto degli standard primari. E' da sottolineare che 1 mL di standard NSP primario di cui un laboratorio può dotarsi, è senz'altro eccessivo rispetto ai consumi che si possono prevedere nella routine.

Per la preparazione degli standard secondari il CNDD si avvarrà della collaborazione di un laboratorio specializzato ed attrezzato per l'acquisto, verifica quali-quantitativa della purezza degli standard, preparazione delle soluzioni a titolo noto, infialettatura e invio ai laboratori dei Centri collaborativi dello SNAP secondo un protocollo operativo dettagliato, basato su livelli qualitativi certificati.
Il laboratorio di cui sopra dovrà essere certificato secondo le norme di qualità UNI EN ISO 9001 e UNI EN CEI 13485 (Dispositivi Medici e Diagnostici In Vitro) e operare secondo quanto indicato nelle linee guida della norma ISO IEC 17025 (Requisiti generali per la competenza dei laboratori di prova e di taratura).

Il laboratorio dovrà inoltre essere autorizzato da parte del Ministero della Salute, all'impiego di sostanze stupefacenti e psicotrope per la produzione di preparazioni per uso diagnostico in vitro

(reagenti e calibratori) contenenti stupefacenti e sostanze psicotrope in concentrazioni non superiori allo 0,05% e in quantità totale nel sistema posto in commercio, e operativamente in grado di gestire le procedure autorizzative all'importazione dall'estero di sostanze stupefacenti e psicoattive.
Il CNDD provvederà a fornire al Laboratorio specializzato la lista delle NSP ritenute più presenti nel mercato telematico e clandestino, e nelle intossicazioni acute e croniche di assuntori su tutto il territorio europeo (es. Fentanili, triptamine, benzofurani)
Ogni standard sarà corredato di uno specifico certificato di analisi, prodotto per ogni singolo lotto, che attesti le effettive caratteristiche della sostanza, il grado di purezza e possibilmente gli eventuali picchi interferenti.
Queste informazioni permetteranno di realizzare un dossier analitico completo ed esaustivo per ognuna delle molecole caratterizzate e consentirà di dare indicazioni generali (di massima) ai laboratori aderenti al progetto di allerta territoriale, in merito, ad esempio, a:

- tipologia di fase mobile da utilizzare e flusso di fase mobile;
- tipologia di colonna analitica consigliata;
- temperatura di esercizio della colonna analitica;
- tipologia di gradiente di fase mobile da utilizzare per una adeguata separazione cromatografica;
- tempi di ritenzione delle singole molecole.

Ogni Standard sarà accompagnato da una Scheda-Certificato riportante tutte le informazione disponibili quali ad esempio:

- struttura molecolare,
- parametri per la caratterizzazione della molecolare,
- tipo di frammentazione,
- parametri della separazione cromatografica,
- concentrazione,
- frasi di rischio e consigli di prudenza.

**2.1 Organizzazione di circuito inter-laboratorio per la valutazione della qualità nella determinazione NSP e di sostanze d'abuso classiche e/o metaboliti in matrici biologiche convenzionali e non convenzionali**

Il CNDD e i laboratori dei Centri collaborativi si occuperanno della messa a punto e validazione delle metodologie di analisi per la determinazione delle NSP in materiali non biologici e in matrici biologiche convenzionali e non convenzionali. Le metodologie sviluppate verranno condivise e quelle che dimostreranno maggiore fattibilità, applicabilità e robustezza verranno consigliate per l'analisi delle NSP.

A questo punto il CNDD organizzerà un circuito inter-laboratorio per la valutazione della qualità nella determinazione di NSP e di sostanze d'abuso classiche e/o metaboliti in matrici biologiche

convenzionali e non convenzionali per verificare le performance dei laboratori a scopo educazionale e di crescita collettiva di tutto lo SNAP.

**2.2 Valutazione Esterna di Qualità per l'analisi di sostanze d'abuso classiche ed NSP in matrice cheratinica.**

Per tutti i laboratori dei Centri collaborativi del network, che aderiranno a tale valutazione, si effettuerà un invio di 2 campioni di capelli (A e B) contenenti ciascuno 250 mg di capelli sminuzzati in segmenti della lunghezza di 2 - 3 mm, incorporati ciascuno fino a 4 sostanze d'abuso classiche e NSP indicate dal CNDD. Questi campioni verranno preparati dallo
stesso Laboratorio che si occuperà di allestire gli standard di NSP da mandare ai laboratori dei Centri collaborativi.
Il CNDD si occuperà della spedizione dei campioni, della ricezione dei risultati da parte dei Laboratori partecipanti e della redazione di un report statistico sui risultati ottenuti da ogni singolo laboratorio.
Ogni Laboratorio riceverà da parte del CNDD una valutazione individuale sulle proprie performances e contemporaneamente verrà redatto un report generale sulle performance di tutti i laboratori partecipanti ai programmi di valutazione esterna di qualità.

**2.3 Valutazione Esterna di Qualità per l'analisi di sostanze d'abuso classiche ed NSP in matrice salivare**

Per tutti i laboratori dei Centri collaborativi del network, che aderiranno a tale valutazione, si effettuerà un invio di 2 campioni di saliva (A e B) contenenti ciascuno 2 ml di saliva di controllo addizionati con 4 analiti per campione di sostanze d'abuso classiche ed NSP indicate dal CNDD. Questi campioni verranno preparati nel Laboratorio di CNDD per poi provvedere all'invio ai laboratori dei Centri collaborativi.
Il CNDD si occuperà anche della ricezione dei risultati da parte dei Laboratori partecipanti e della redazione di un report statistico sui risultati ottenuti da ogni singolo laboratorio.

**2.4 Valutazione Esterna di Qualità per l'analisi di sostanze d'abuso classiche ed NSP in sangue intero**

Per tutti i laboratori dei Centri collaborativi del network, che aderiranno a tale valutazione, si effettuerà un invio di 2 campioni di sangue intero (A e B) contenenti ciascuno 2 ml di sangue intero di controllo addizionati con 4 analiti per campione di sostanze d'abuso classiche ed NSP indicate dal CNDD. Questi campioni verranno preparati nel Laboratorio di CNDD per poi provvedere all'invio ai laboratori dei Centri collaborativi.
Il CNDD si occuperà anche della ricezione dei risultati da parte dei Laboratori partecipanti e della redazione di un report statistico sui risultati ottenuti da ogni singolo laboratorio.

| | Sotto-obiettivi specifici indicatori metodologia | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Obiettivi Specifici predichiarati da raggiungere un 1 anno** | **Anno previsto di raggiungimento obiettivo*** | **Indicatore** | **risultato** | **Metodologia** |
| **1** | Approvvigionamento e distribuzione di standard di NSP ai Centri Collaborativi. | Primo | Distribuzione di standard. | Ricezione da parte dei 50 laboratori di circa 51 standard di NPS e conferma al Sistema d'allerta. | Invio tramite corriere. |
| **2** | Sviluppo, validazione e condivisione di metodologie analitiche per l'analisi quali-quantitativa di NSP in matrici non biologiche e matrici biologiche convenzionali e non convenzionali. | Primo | Presentazione delle metodologie d'analisi. | Sviluppo e validazione delle metodologie di analisi da parte dei 50 laboratori per circa 51 standard di NPS. | Metodologie in cromatografia liquida e gassosa accoppiata alla spettrometria di massa. |
| **3** | Organizzazione di un circuito inter-laboratorio per la valutazione della qualità nella determinazione di NSP e di sostanze d'abuso classiche e/o metaboliti in matrici biologiche convenzionali e non convenzionali mediante l'invio dei differenti campioni e stesura di un report di valutazione delle performances generali e dei singoli laboratori. | Primo | Invio di capelli saliva e sangue intero contenente sostanze d'abuso classiche e NPS. | Analisi dei 6 campioni delle 3 differenti matrici biologiche da parte dei 50 laboratori, invio al "Sistema d'allerta" e produzione del report analitico. | Invio tramite corriere.<br>Metodologie in cromatografia liquida e cromatografia gassosa accoppiata alla spettrometria di massa.<br>Produzione di un report con calcoli statistici. |

*** Riportare esattamente quelli previsti da progetto**

## DIAGRAMMA DI GANTT

| AZIONI | I TRIMESTRE | II TRIMESTRE | III TRIMESTRE | IV TRIMESTRE |
|---|---|---|---|---|
| APPROVVIGIONAMENTO E DISTRIBUZIONE DI STANDARD DI NSP AI CENTRI COLLABORATIVI. | ✓ | ✓ | | |
| SVILUPPO, VALIDAZIONE E CONDIVISIONE DI METODOLOGIE ANALITICHE PER L'ANALISI QUALI-QUANTITATIVA DI NSP IN MATRICI NON BIOLOGICHE E MATRICI BIOLOGICHE CONVENZIONALI E NON CONVENZIONALI. | | ✓ | ✓ | |
| ORGANIZZAZIONE DI UN CIRCUITO INTER-LABORATORIO PER LA VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ NELLA DETERMINAZIONE DI NSP E DI SOSTANZE D'ABUSO CLASSICHE E/O METABOLITI IN MATRICI BIOLOGICHE CONVENZIONALI E NON CONVENZIONALI MEDIANTE L'INVIO DEI DIFFERENTI CAMPIONI E STESURA DI UN REPORT DI VALUTAZIONE DELLE PERFORMANCES GENERALI E DEI SINGOLI LABORATORI. | | | ✓ | ✓ |

## piano finanziario

<table>
<tr><th>Voci di costo</th><th>Tipologia spese</th><th>Spese</th></tr>
<tr><td>Beni e servizi</td><td>Standards a bassa concentrazione Nuove Sostanze Psicoattive (NPS), attuale prezzo di mercato:
<table>
<tr><th>Prog r.</th><th>Nome comune della sostanza Conc.ne 0,01 mg/mL</th><th>prezzo (IVA esclusa)</th></tr>
<tr><td>1</td><td>AB-CHMINACA</td><td>23,52 €</td></tr>
<tr><td>2</td><td>ADB-CHMINACA</td><td>22,12 €</td></tr>
<tr><td>3</td><td>ADB-FUBINACA</td><td>21,06 €</td></tr>
<tr><td>4</td><td>5F-BB-22</td><td>22,12 €</td></tr>
<tr><td>5</td><td>APP-FUBINACA</td><td>23,86 €</td></tr>
<tr><td>6</td><td>CUMYL-5F-PINACA</td><td>25,03 €</td></tr>
<tr><td>7</td><td>MDMB-CHMICA</td><td>23,52 €</td></tr>
<tr><td>8</td><td>5F-APP-PICA</td><td>22,40 €</td></tr>
<tr><td>9</td><td>5F-APP-PINACA</td><td>22,40 €</td></tr>
<tr><td>10</td><td>UR-144</td><td>23,72 €</td></tr>
<tr><td>11</td><td>5F-APINACA</td><td>21,76 €</td></tr>
<tr><td>12</td><td>AB-FUBINACA</td><td>21,14 €</td></tr>
<tr><td>13</td><td>5F-MDMB-PINACA</td><td>23,32 €</td></tr>
<tr><td>14</td><td>5-Cl-AB-PINACA</td><td>21,76 €</td></tr>
</table></td><td>88.000,00</td></tr>
</table>

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 15 | CUMYL-PeGACLONE | 22,42 € |
| | 16 | 1-(5-chloropentyl)-3-(naphthalene-1-carbonyl)-1H-indazole | 21,76 € |
| | 17 | 5F-NNEI-2 | 23,32 € |
| | 18 | 5F-ADB | 23,32 € |
| | 19 | MMB-2201 | 22,46 € |
| | 20 | RITALINIC ACID | 20,45 € |
| | 21 | FENTANYL | 22,15 € |
| | 22 | ACETYL FENTANYL | 23,80 € |
| | 23 | CARFENTANYL | 29,99 € |
| | 24 | SUFENTANYL | 104,16 € |
| | 25 | BUTYRYL FENTANYL | 23,32 € |
| | 26 | ALFENTANYL HCl | 23,52 € |
| | 27 | NORFENTANYL OXALATE | 20,66 € |
| | 28 | ACETYL NORFENTANYL OXALATE | 22,01 € |
| | 29 | CYCLOPROPYLFENTANYL | 22,51 € |
| | 30 | BENZOYLFENTANYL (PHENYLPHENTANYL) | 22,18 € |
| | 31 | PHENYLPROPANOYLFENTANYL | 22,18 € |
| | 32 | 5-MeO-DMT | 20,58 € |
| | 33 | 5-MeO-DPT | 22,37 € |
| | 34 | 4-AcO-DMT | 22,13 € |
| | 35 | 4-AcODiPT | 22,46 € |
| | 36 | 5-HTTP | Da quotare |
| | 37 | 5-MeO-aMT | 20,58 € |
| | 38 | PSILOCIN (4-hydroxy DMT) | 20,48 € |
| | 39 | PSILOCYBIN | 22,58 € |
| | 40 | 5-MeO-DALT | 21,22 € |
| | 41 | 5-MeOMiPT | 20,58 € |
| | 42 | 4-AcO-DMT | 22,13 € |
| | 43 | ETRIPTAMINA | 20,58 € |
| | 44 | 4-hydroxy-diethyl-tryptamine | 20,48 € |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 45 | DIMETILTRIPTAMMINA | 20,24 € | |
| | 46 | 5-APB | 21,48 € | |
| | 47 | 6-APB | 21,70 € | |
| | 48 | 5-MAPB | 23,32 € | |
| | 49 | 6-MAPB | 23,24 € | |
| | 50 | ETHYLPHENIDATE (ETP) | 24,61 € | |
| | 51 | 5-EAPB | 23,24 € | |
| | | prezzo senza iva per 1 laboratorio | 1.201,92 € | |
| | | prezzo con iva | 1.466,34 € | |
| | | prezzo per 60 laboratori | 87.980,54 € | |
| | Acquisto campioni di capelli arricchiti con sostanze d'abuso classiche e NPS per VEQ: prezzo per singola unità: 66,50€. Prezzo per 60 laboratori: 3.990€ | | | 4.000,00 |
| | Spese di spedizione per 60 laboratori: pacco refrigerato +4°C | | | 3.000,00 |
| Spese Generali - Overhead | Come determinato al punto 3 verbale 9 ottobre 2014 del Dip. SAIMLAL | | | € 9.500,00 |
| Totale | | | | **€ 104.500,00** |