

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Network europeo dei laboratori ufficiali di controllo dei farmaci.

Il ruolo del Laboratorio di Chimica del Farmaco
dell'Istituto Superiore di Sanità

Marina Cotta Ramusino, Monica Bartolomei, Laura Romanini

Laboratorio di Chimica del Farmaco

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

02/13

Istituto Superiore di Sanità

Network europeo dei laboratori ufficiali di controllo dei farmaci. Il ruolo del Laboratorio di Chimica del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità.

Marina Cotta Ramusino, Monica Bartolomei, Laura Romanini

2002, iii, 20 p. Rapporti ISTISAN 02/13

La regolamentazione relativa alle procedure di registrazione multistato dei farmaci, che permette di rilasciare autorizzazioni all'immissione in commercio valide in tutta l'Unione Europea, ha considerevolmente aumentato il libero movimento dei farmaci. Questo ha reso necessario prendere in considerazione un approccio coordinato europeo alla farmacovigilanza, problematica prima gestita autonomamente da ciascun Paese. Allo scopo di raggiungere l'armonizzazione ed il mutuo riconoscimento dei test utilizzati per il controllo della qualità dei medicinali a livello nazionale, nel 1994 è stato istituito il network europeo dei laboratori ufficiali di controllo dei medicinali. In Italia solo l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è inserito nel network. Questo documento riporta gli obiettivi, lo stato dei lavori del network europeo e gli strumenti di cui si avvale per garantire il mutuo riconoscimento dei dati a livello europeo. Riassume inoltre le attività svolte e il ruolo assunto in questo contesto dal Laboratorio di Chimica del Farmaco dell'ISS.

Parole chiave: Laboratorio ufficiale di controllo dei farmaci, Autorizzazione all'immissione in commercio, Procedure di registrazione multistato, Mutuo riconoscimento, Procedura centralizzata, Studi collaborativi interlaboratorio, Visite ispettive congiunte, Farmacovigilanza

Istituto Superiore di Sanità

European network of official medicines control laboratories. The role of the Pharmaceutical Chemistry Laboratory of the Istituto Superiore di Sanità.

Marina Cotta Ramusino, Monica Bartolomei, Laura Romanini

2002, iii, 20 p. Rapporti ISTISAN 02/13 (in Italian)

The new regulations on the granting of marketing authorisations of medicines that are valid throughout the Community have considerably increased the free movement of medicinal products. This requires to set up a co-ordinated European approach to market surveillance of medicinal products. In 1994 the European network of Official Medicines Control Laboratories was established to harmonise the testing activities by use of common standards and to allow mutual recognition of tests used for the medicines quality control at national level. In Italy only the Istituto Superiore di Sanità (ISS, Italian National Institute of Health) belongs to the network. This document reports the mission of the European network and its efforts to assure the mutual recognition of the data in European Union. Furthermore it shows the activities and the role of the Pharmaceutical Chemistry Laboratory of the ISS in this framework.

Key words: Official Medicines Control Laboratory (OMCL), Marketing authorisation, Centralised procedure, Mutual recognition procedure, Post-marketing surveillance, Centrally authorised products, Proficiency testing studies, Mutual joint visit

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it/pubblicazioni.

INDICE

Prefazione	iii
Introduzione	1
Il network europeo.....	2
Caratteristiche di un OMCL.....	3
Tipologia di attività	3
Attività svolte dal network.....	5
Attività di interesse generale per l'assicurazione della qualità	5
Attività tecniche specifiche basate sul mutuo riconoscimento dei test.....	8
Ruolo del Laboratorio di Chimica del Farmaco dell'ISS.....	10
Bibliografia.....	12
Appendice A	
Attività relativa al programma di controllo della composizione dei medicinali effettuati dal Laboratorio di Chimica del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità (ottobre 1999 - novembre 2000).....	13
Appendice B	
Acronimi e definizioni.....	17

PREFAZIONE

Nel 1994 è stata istituita, nell'ambito dello European Directorate for the Quality of Medicines (Consiglio d'Europa, Strasburgo), una rete ufficiale dei cosiddetti Official Medicines Control Laboratories dei Paesi dell'Unione Europea e degli altri Stati, membri ed osservatori, della Commissione della Farmacopea Europea.

Il ruolo di tale rete è quello di attuare ufficialmente in Europa un coordinamento delle attività di controllo dei medicinali umani e veterinari, utilizzando "norme" comuni.

L'Istituto Superiore di Sanità è l'unico laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali italiano; ha svolto e continua a svolgere una impegnativa attività che, con la istituzione della "procedura centralizzata" per la autorizzazione all'immissione in commercio a livello comunitario, riguarda anche gli aspetti connessi con la farmacovigilanza a livello europeo.

In tale contesto, ritengo utile e positivo il lavoro svolto dagli autori nel presentare sia l'organizzazione comunitaria relativa al controllo dei medicinali, poco nota ai non addetti ai lavori, che il significativo e gravoso ruolo del Laboratorio di Chimica del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità in tale scenario. Ritengo inoltre che il contenuto del rapporto possa costituire un utile elemento di riflessione nell'attuale momento di riordino di questo Istituto.

Elena Ciranni

*Direttore del Laboratorio
di Chimica del Farmaco*

INTRODUZIONE

La nuova regolamentazione relativa alle procedure di registrazione multistato dei farmaci, che ha permesso di rilasciare autorizzazioni all'immissione in commercio valide in tutta l'Unione Europea (UE), ha considerevolmente aumentato il libero movimento dei farmaci. Questo ha reso necessario prendere in considerazione un approccio coordinato europeo alla farmacovigilanza, problematica prima gestita autonomamente da ciascun Paese.

Gli Official Medicines Control Laboratories (OMCL, laboratori ufficiali di controllo dei medicinali) agiscono per conto delle autorità regolatorie effettuando il controllo della qualità dei prodotti medicinali presenti sul mercato nazionale ed europeo. Allo scopo di raggiungere l'armonizzazione e il mutuo riconoscimento dei test utilizzati per il controllo della qualità dei medicinali a livello nazionale, nel 1994 è stato istituito nell'ambito del Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicamenti (European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM) il network europeo dei laboratori ufficiali di controllo dei medicamenti.

Il ruolo del network è permettere il coordinamento delle attività tecniche in Europa per gestire al meglio il futuro sviluppo del controllo dei prodotti medicinali attraverso comuni standard armonizzati, basati sui requisiti normativi.

Attualmente il network è formato da laboratori ufficiali responsabili del controllo della qualità dei medicinali per uso umano e veterinario appartenenti a:

- stati membri della Convenzione per l'Elaborazione della Farmacopea Europea e stati osservatori;
- stati membri dell'UE e dell'Area Economica Europea (AEE).

Mentre le attività connesse alle procedure centralizzate comunitarie e al controllo ufficiale di emoderivati e vaccini hanno luogo entro la più ristretta cerchia dei Paesi dell'UE, tutti i laboratori ufficiali di controllo sono invitati a partecipare alle riunioni e agli studi collaborativi in tutte le aree di interesse generale.

Un tale approccio garantisce che, con la partecipazione attiva di tutti i Paesi coinvolti, il livello di conoscenza venga effettivamente condiviso e che tutte le parti possano progressivamente e parallelamente conseguire lo stesso livello di qualità nel rispetto ognuno delle proprie normative di riferimento (1).

La prima parte di questo documento riporta quali siano gli obiettivi, lo stato dei lavori del network europeo degli OMCL e gli strumenti di cui si avvale per il raggiungimento dei requisiti di qualità necessari per garantire il mutuo riconoscimento dei dati a livello europeo. Riporta inoltre le caratteristiche di un laboratorio ufficiale di controllo dei farmaci e le differenze riscontrabili fra i laboratori ufficiali nell'ambito dell'UE. Nella seconda parte riassume le attività svolte ed il ruolo assunto in questo contesto dal Laboratorio di Chimica del Farmaco che, parte integrante dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) unico OMCL nazionale, controlla i farmaci di origine chimica sintetica e naturale.

Il documento ha lo scopo di fornire uno strumento di riferimento per le nuove risorse del Laboratorio di Chimica del Farmaco e per il futuro sviluppo delle attività del Laboratorio in relazione al riordino dell'ISS.

IL NETWORK EUROPEO

Nella metà degli anni '90 venne istituito un network degli OMCL sotto l'egida del Consiglio d'Europa. Il network è stato creato allo scopo di riunire risorse che provvedessero alla competenza tecnica necessaria e applicassero un comune sistema di qualità. I membri del network decisero di sviluppare un sistema di qualità in conformità con lo standard EN 45001 (attualmente ISO 17025) come base comune per il mutuo riconoscimento dei loro test per il controllo della qualità dei farmaci per uso umano e veterinario.

Il network deve cercare di armonizzare non solo le attività tecniche, ma anche le attività amministrative degli OMCL e definire la strategia per un futuro sviluppo, basato sulla regolamentazione dei test per il controllo dei prodotti medicinali. Il network ha anche lo scopo di assistere gli OMCL nella definizione e formalizzazione di un sistema di qualità basato inizialmente sulla norma EN 45001, attualmente sulla ISO 17025.

Il network viene coordinato dall'EDQM del Consiglio d'Europa. Il network non comprende soltanto i Paesi dell'UE, l'AEE e la Svizzera, ma anche la maggior parte dei Paesi dell'Europa Centrale e dell'Est. Sono coinvolti circa 80 Paesi.

La partecipazione al network è limitata agli OMCL di tipo governativo e, in alcuni casi, ai rappresentanti delle autorità regolatorie. Tutti gli argomenti che vengono discussi nell'ambito del network sono confidenziali.

Considerando la situazione attuale dei differenti Paesi che partecipano al network, le attività non correlate alla farmacovigilanza sono aperte ai laboratori privati che sono stati nominati laboratori ufficiali dalle competenti autorità nazionali e che svolgono per queste attività di controllo in sub-contratto. Questi laboratori possono prendere parte alle attività relative alla politica della qualità, all'addestramento del personale e allo sviluppo tecnico scientifico dei metodi da utilizzare. La loro partecipazione è subordinata all'esistenza di un accordo di confidenzialità, a una dichiarazione di assenza di conflitto di interesse fra autorità competente e il laboratorio contraente, e al pagamento di una tassa di partecipazione.

Gli obiettivi del network sono:

- facilitare lo scambio di conoscenze e di esperienze fra i laboratori che svolgono il medesimo compito;
- coordinare le attività tecniche e gestionali di comune interesse;
- armonizzare le attività di prova mediante l'uso di standard comuni, basati su riferimenti normativi;
- organizzare studi di farmacovigilanza dei prodotti in commercio e autorizzati con procedura centralizzata europea;
- garantire la qualità e la confrontabilità dei risultati nell'ambito del network mediante l'implementazione di un sistema di qualità basato inizialmente sulla norma EN 45001, attualmente sulla ISO 17025, definendo linee guida *ad hoc* per gli OMCL e organizzando Proficiency Testing Studies (PTS) sui metodi di analisi più comunemente utilizzati.
- promuovere lo sviluppo e la validazione di nuovi metodi di test e la definizione di nuovi requisiti di qualità.

Nel corso della riunione annuale degli OMCL ciascun Paese membro riassume la propria attività. Vengono inoltre riportati gli sforzi di armonizzazione svolti dal network, vengono presentati problemi emergenti e le nuove linee guida.

CARATTERISTICHE DI UN OMCL

Gli OMCL supportano le autorità regolatorie e il sistema ispettivo nazionale nel controllo della qualità dei prodotti medicinali presenti sul mercato, ed effettuano attività di prova per conto di altre autorità governative quali polizia o autorità giudiziaria per quanto riguarda i prodotti medicinali.

Questi controlli sono basati su requisiti normativi e includono:

- accertamento della qualità dei medicinali prima di rilasciare l'autorizzazione alla commercializzazione;
- procedure ufficiali di controllo di emoderivati e vaccini (*batch release*);
- farmacovigilanza post-marketing dei prodotti medicinali autorizzati.

L'attività comprende anche l'analisi di prodotti medicinali che siano stati oggetto di reclami (aspetti terapeutici o di qualità) o di prodotti medicinali sofisticati o illegali.

I prodotti che vengono testati sono molto differenti nella loro natura (prodotti chimico-farmaceutici, prodotti di origine naturale, prodotti biologici e biotecnologici) e nella forma di presentazione (principi attivi e/o diverse forme farmaceutiche).

Secondo la definizione riportata nel documento PA/PH/OMCL (99) 23, 4R (2) dell'EDQM un OMCL è una pubblica istituzione che esegue analisi di laboratorio, per l'autorità competente, di prodotti medicinali prima e/o dopo la loro immissione in commercio in vista di una generale sorveglianza per la sicurezza dell'uomo o dell'animale. Un OMCL controlla campioni di farmaci e/o i suoi componenti (principi attivi o eccipienti) per verificare se essi siano conformi alle specifiche approvate nella documentazione presentata per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Per l'espletamento delle sue attività un OMCL fa riferimento anche alle specifiche e ai metodi descritti nella Farmacopea Europea e altri metodi e linee guida ufficiali.

Come già accennato, in Europa in realtà le attività di controllo relative ai farmaci possono essere eseguite sia da laboratori statali che da laboratori privati.

Nel primo caso, le attività dell'OMCL sono finanziate esclusivamente da risorse pubbliche (comprese le tasse di registrazione e/o attività di controllo) e l'indipendenza è garantita dallo stato giuridico dell'istituzione stessa.

In altri Paesi l'autorità regolatoria usa, o ha la possibilità di usare, la competenza anche di laboratori privati purché offrano le dovute garanzie. Infatti se un'autorità competente delega in sub-contratto il controllo di prodotti farmaceutici a privati, il laboratorio privato deve firmare un accordo di confidenzialità e imparzialità, che escluda anche il conflitto di interessi. Inoltre l'OMCL deve accertarsi che il laboratorio a cui si rivolge e il contratto stipulato garantiscano le condizioni definite nel documento PA/PH/OMCL (99) 23, 4R (2).

L'Italia rientra nel primo caso; infatti soltanto l'ISS è inserito nel network europeo degli OMCL.

Tipologia di attività

Oltre alle differenze di tipo giuridico nei vari Paesi esistono delle differenze nel tipo di lavoro che viene svolto dai diversi laboratori.

Queste differenze sono molto chiaramente riassunte nel documento PA/PH/OMCL (2000) 86 DEF (3).

Le attività degli OMCL vengono divise in due tipi:

A) Controllo di emoderivati e vaccini (*Batch release testing*)

Queste attività hanno una base regolatoria e un carattere routinario. Il campo di applicazione è definito: un prodotto viene controllato utilizzando uno specifico metodo. Il numero relativamente limitato di metodi (rispetto al tipo B) in questo campo viene utilizzato con una frequenza relativamente alta.

B) Tutte le altre attività (*Non-batch release*)

L'attività comprende in generale, test chimici e biologici su prodotti farmaceutici. Queste attività hanno carattere non routinario: vengono effettuate su richiesta delle autorità, controlli su un gran numero di prodotti di diversa natura e utilizzando un ampio spettro di metodi. Qualche volta questi metodi e tecniche sono applicati con una frequenza relativamente bassa. La maggior parte dei metodi utilizzati sono metodi ufficiali, ma a volte è necessario lo sviluppo e la validazione di metodi analitici *ad hoc* per rispondere a particolari richieste da parte delle autorità nazionali.

Nell'ambito degli OMCL le attività di tipo B, non routinarie costituiscono più del 90% dell'attività totale. Il tipo A nella maggior parte dei casi può anche avere attività con carattere di tipo B (per esempio sviluppo di un nuovo metodo, modifiche e implementazione metodi esistenti).

ATTIVITÀ SVOLTE DAL NETWORK

Le attività svolte dal network allo scopo di raggiungere i propri obiettivi possono essere suddivise in attività di interesse generale relative all'assicurazione della qualità e attività tecniche specifiche basate sul mutuo riconoscimento dei test.

Attività di interesse generale per l'assicurazione della qualità

Il riconoscimento della competenza e dei dati viene fatto sulla base del mutuo riconoscimento nell'ambito del network ed è basato su una visione comune degli scopi di un sistema di qualità e su un approccio comune allo sviluppo, all'implementazione e al miglioramento continuo della qualità delle prestazioni fornite dai laboratori ufficiali in relazione alla necessità di scambio di risultati e di dati in ambito europeo.

Il lavoro nell'area dei sistemi di qualità è stato intensificato dal 1999. Questo ha portato all'adozione di un programma di armonizzazione delle politiche della qualità di tutti i laboratori ufficiali che a livello nazionale, perseguono scopi comuni nell'ambito del network. Il network fornisce specifica assistenza e sostegno al mantenimento di un programma per l'assicurazione della qualità anche mediante l'adozione e lo sviluppo di linee guida comuni su argomenti di interesse generale.

La norma ISO 17025 è lo standard che meglio si adatta alle attività caratteristiche degli OMCL, tenendo conto sia degli aspetti gestionali che tecnici dell'attività.

Un OMCL può scegliere un formale accreditamento da parte di un ente di accreditamento nazionale. OMCL già accreditati si trovano nel Regno Unito, in Olanda, Danimarca, Belgio, Svizzera, Germania e Finlandia. La maggior parte dei laboratori che hanno scelto l'accREDITAMENTO formale hanno attività di tipo routinario, cioè svolgono test standardizzati, utilizzando sempre metodi ufficiali o metodi procedurali (definiti in procedure). Alcuni OMCL hanno incontrato difficoltà a spiegare all'ente accreditatore nazionale il tipo di attività svolta dal laboratorio. Il carattere regolatorio del lavoro sembra non essere pienamente compreso e sembra non essere egualmente affrontato dagli enti di accreditamento nei differenti Paesi (3).

Nel rapporto *Quality Assurance* del giugno 1999 (4) è stata messa in luce la necessità di un approccio comune allo sviluppo e all'implementazione di un sistema di qualità secondo criteri condivisi da tutti gli OMCL appartenenti al network, allo scopo di facilitare e accrescere le possibilità di scambio di risultati e di dati: *batch release* dei prodotti biologici; farmacovigilanza dei prodotti autorizzati con procedura centralizzata (Centrally Authorised Product, CAP); procedure di mutuo riconoscimento di registrazione).

Nel documento sopraccitato è stata evidenziata l'importanza fondamentale dell'addestramento del personale, la necessità di procedure scritte sull'addestramento e il mantenimento della qualificazione del personale, la necessità di una programmazione annuale che tenga conto delle esigenze di formazione specifica del personale. Il primo passo consiste nell'avere un approccio comune ai programmi di addestramento e qualificazione del personale e al significato stesso di qualificazione. Occorre inoltre individuare il periodo di tempo durante il quale la qualificazione mantiene la sua validità. Gli OMCL si comportano diversamente rispetto a questo problema, e pertanto dovranno essere definite delle linee guida a riguardo. Il

criterio generale porta comunque al concetto di formazione continua e alla necessità di periodici studi collaborativi per la riqualificazione.

Una misura dell'abilità tecnica e quindi del livello di prestazione fornita nella propria attività è rappresentata dai risultati degli studi collaborativi interlaboratorio, cioè test condotti da più laboratori sugli stessi campioni utilizzando la stessa tecnica e lo stesso metodo.

A questo riguardo gli strumenti utilizzati dal network degli OMCL sono i PTS, i collaborative Market Surveillance Studies (MSS) e i Collaborative trials.

Per assicurare che i risultati ottenuti dai vari laboratori del network siano comparabili e che i partecipanti mantengano lo standard qualitativo richiesto, dal 1997 si svolgono regolarmente PTS su metodi analitici più comunemente utilizzati. Secondo la definizione riportata nel documento PA/PH/OMCL (2001) 36 (5), i PTS sono studi interlaboratorio nei quali aliquote da uno o più lotti omogenei di sostanze vengono distribuiti contemporaneamente ad un gruppo di laboratori allo scopo di misurare la loro competenza nell'utilizzo di specifiche tecniche e metodi nell'ambito dell'analisi farmaceutica.

I metodi oggetto dei PTS sono metodi comunemente utilizzati nell'analisi farmaceutica e descritti in farmacopea. I PTS vengono coordinati dalla Divisione IV dell'EDQM con l'aiuto del Gruppo di consulenza per i PTS. Tale gruppo è composto da due rappresentanti della Divisione III (sezione chimico-fisica e biologica del laboratorio dell'EDQM) e un esperto di trattamento statistico dei dati dell'EDQM. Possono essere coinvolti come consulenti per i PTS altri esperti, se necessario. Ogni anno vengono organizzati circa 4 studi nell'area chimico-fisica con una partecipazione media di circa 30 laboratori di diversi Paesi (Tabella 1).

Tabella 1. Partecipazione dei Paesi facenti parte del network al programma di PTS nell'area chimico-fisica proposti nel 2000

Paese	Test nell'area chimico-fisica					
	023(a)	024(b)	025(c)	026(d)	027(e)	028(f)
Australia				X		
Austria				X		
Danimarca	X	X	X			
Finlandia	X	X	X		X	X
Francia	X	X	X		X	X
Grecia		X				X
Grecia		X				X
Lussemburgo	X	X	X			X
Norvegia		X				
Portogallo		X	X			
Repubblica Ceca	X	X	X			
Repubblica Slovacca	X	X	X			
Romania		X	X			
Slovenia	X	X				
Spagna			X	X	X	X
Svezia	X	X	X			
Svizzera	X		X			
Italia		X		X		X

(a) 023 Loss on drying;

(b) 024 Assay by liquid chromatography (indapamide);

(c) 025 Titration of conjugated acid;

(d) 026 Dissolution testing;

(e) 027 Assay by gas chromatography (ethylcellulose);

(f) 028 Determination of water content

Questi studi sono stati recentemente estesi all'area biologica e a metodi relativi alle tecnologie farmaceutiche, quali per esempio il test di dissoluzione. Gli studi collaborativi contribuiscono a creare una fiducia reciproca fra gli OMCL. Il documento PA/PH/OMCL (2001) 36, fornisce le indicazioni su come vengano progettati i PTS e come vengono trattati statisticamente i dati e riportati i risultati ottenuti dai diversi laboratori. Il documento ribadisce il carattere di confidenzialità dei PTS: l'identità del laboratorio è riservata e conosciuta solo dal coordinatore dello studio.

Gli MSS vengono definiti dalla linea guida di riferimento come un esercizio collaborativo nel quale i laboratori ufficiali di controllo testano su base volontaria farmaci disponibili sul mercato, autorizzati attraverso la procedura nazionale. I prodotti vengono testati mediante specifici protocolli e sulla base del campionamento nazionale, allo scopo di verificare la qualità del prodotto disponibile nel mercato (6).

Tali studi, realizzati durante la commercializzazione di un farmaco, hanno lo scopo di assicurare che lo stesso tipo di farmaco sia comparabile nei differenti stati membri e sono sviluppati in stretta collaborazione con gli ispettori e il personale che si occupa del controllo di qualità nei vari Paesi.

Diversi studi generali di farmacovigilanza dei prodotti commercializzati nei Paesi appartenenti al network sono organizzati annualmente con la partecipazione dei laboratori di controllo nazionali dei vari stati. È in progetto di includere anche i principi attivi e i farmaci a base di erbe.

I risultati degli studi collaborativi interlaboratorio devono essere utilizzati per effettuare azioni correttive e migliorare in continuo il sistema di qualità del laboratorio come strumento di controllo del miglioramento delle prestazioni del laboratorio e quindi dovrebbero essere la base di periodici riesami da parte della Direzione di un OMCL.

Ulteriori studi collaborativi effettuati dalla rete sono i Collaborative Trials che hanno lo scopo di definire le specifiche per un determinato standard, che dopo lo studio verrà adottato ufficialmente (7).

Nella Farmacopea Europea, le sostanze chimiche di riferimento (Chemical Reference Substances, CRS) vengono utilizzate per:

- test di identificazione (spettrofotometria nell'infrarosso, metodi cromatografici);
- test delle impurezze (metodi cromatografici, in genere);
- dosaggio (analisi colorimetrica, cromatografica, gas-cromatografica, spettrofotometrica nell'ultravioletto);
- calibrazione degli strumenti.

Nel caso in cui la sostanza di riferimento debba essere utilizzata come riferimento nel dosaggio di un farmaco è necessario che la sostanza proposta venga testata da più laboratori utilizzando diverse tecniche analitiche. Ad un Collaborative trial per la caratterizzazione di una sostanza chimica proposta come riferimento partecipano al minimo cinque laboratori. Essi seguono un preciso protocollo ed effettuano una serie di test che includono almeno il dosaggio, la determinazione del contenuto d'acqua mediante micro e semi-micro analisi, la determinazione dei solventi residui mediante gas-cromatografia e la determinazione del contenuto in impurezze mediante il metodo cromatografico descritto nella relativa monografia della Farmacopea Europea. I primi due test possono essere sostituiti, quando appropriato, con la determinazione della perdita in peso.

Un ulteriore strumento per promuovere la crescita di uno spirito comune nell'implementazione del sistema di qualità è rappresentato dal sistema di visite e ispezioni congiunte che il network ha intensificato dal 1999: Mutual Joint Visit (MJV) e Mutual Joint Audit (MJA) (Tabella 2). Un laboratorio nell'ambito del network ha l'opportunità di richiedere

la visita di un gruppo di esperti che lo aiutino a sviluppare e potenziare il proprio sistema di qualità in piena armonia con gli altri laboratori europei.

Tabella 2. MJV effettuate nel 2000

OMCL	Paese	Data MJV
Agence Francaise de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé - Vendargues	Francia	8-9 marzo 2000
Medical Products Agency	Svezia	10-11 aprile 2000
State Institute for Drug Control	Repubblica Ceca	9-12 maggio 2000
Drug Institute	Polonia	9-12 maggio 2000
National Organisation for Medicines	Grecia	20-21 giugno 2000
Federal Institute for Medicines	Austria	7-8 settembre 2000
Agence Francaise de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé - Lyon	Francia	26-27 ottobre 2000
Landesinstitut - Dresden	Germania	13-17 novembre 2000
Hygieneinstitut - Magdeburg	Germania	13-17 novembre 2000
Agence Francaise de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé - St. Denis	Francia	20-22 novembre 2000

Le MJV sono effettuate a richiesta del laboratorio e hanno come scopo offrire l'esperienza del team ispettivo per migliorare l'armonizzazione e quindi la fiducia nel mutuo riconoscimento dei dati. Gli MJA sono pensati come una verifica per il mantenimento e il miglioramento di sistemi già sviluppati. Quindi in realtà il primo step implica una MJV, seguita poi da una verifica più formale del sistema mediante un MJA. Le visite vengono coordinate dall'EDQM e sono condotte secondo procedure standardizzate da un team ispettivo scelto fra il personale dei vari OMCL, addestrato opportunamente, con una buona conoscenza della norma ISO 17025, ma anche piena consapevolezza del carattere regolatorio del tipo di attività svolta da un OMCL. Ogni anno vengono pianificate le visite tenendo conto che in ogni team ispettivo ci sia almeno un componente in grado di esaminare la documentazione nella lingua del Paese visitato. Inoltre sia le visite che gli audit vengono effettuati secondo procedure definite e seguendo liste di riscontro standard.

Nei documenti prima del febbraio 2000 e poi del settembre 2001 relativi all'attività del network nell'ambito dell'Assicurazione della Qualità sono state formalizzate le procedure, lo schema e i moduli per le MJV e gli MJA.

Attività tecniche specifiche basate sul mutuo riconoscimento dei test

Attività specifiche del network basate sul mutuo riconoscimento dei test sono la procedura di *batch release* per i vaccini e gli emoderivati e la farmacovigilanza dei prodotti che hanno ricevuto un'autorizzazione comunitaria all'immissione nel mercato europeo.

Il processo di *batch release* è obbligatorio in molti Paesi ed è oggetto di una procedura di mutuo riconoscimento nei Paesi dell'UE e dell'AEE. Le specifiche comuni sono definite nei

dossier di registrazione e nelle monografie della Farmacopea Europea. L'obiettivo del network è permettere il mutuo riconoscimento della qualità dei test di controllo nei Paesi dell'UE e dell'AEE. L'EDQM ha la responsabilità di coordinare tale procedura, che è applicata a lotti individuali di prodotti biologici prima della commercializzazione.

Le attività del network in questo ambito sono finalizzate ad elaborare, in stretta collaborazione con tutti i partner coinvolti, linee guida tecniche per ogni tipo di vaccino o emoderivato e tenerle sempre aggiornate in relazione allo sviluppo tecnologico e scientifico sia nel campo della produzione che in campo analitico (1).

Dal 1995, la Commissione della Comunità Europea ha rilasciato autorizzazioni per nuovi farmaci: i prodotti che ricevono tale autorizzazione possono essere commercializzati in tutta Europa, UE e AEE. Questo ha reso necessario un approccio coordinato al controllo di qualità ed alla farmacovigilanza nell'ambito del mercato europeo.

Una fase pilota di vigilanza sui prodotti che hanno ricevuto tale autorizzazione è iniziata nel 1998, si è sviluppata congiuntamente attraverso l'EMEA e l'EDQM, e ha portato all'adozione di una procedura operativa e nel mese di giugno 1999 alla firma di un contratto fra l'EMEA e l'EDQM che gestiscono congiuntamente un programma annuale per la sorveglianza dei prodotti medicinali. Ogni programma annuale include prodotti ai quale è stata rilasciata un'autorizzazione comunitaria all'immissione in commercio nei tre anni precedenti.

Nel 1999 (8) è stata definita una procedura per il campionamento ed il controllo di un prodotto autorizzato con CAP dall'UE. Correlate sono altre due linee guida che definiscono il comportamento da tenere nel caso in cui sia necessario effettuare un controllo di emergenza, cioè non programmato, al quale si debba rispondere con un'azione immediata (9) e nel caso in cui si ottengano risultati non soddisfacenti durante un test (risultati fuori specifiche o discrepanze fra i risultati ottenuti) (10).

RUOLO DEL LABORATORIO DI CHIMICA DEL FARMACO DELL'ISS

In Italia soltanto l'ISS è inserito nel network europeo dei laboratori di controllo dei farmaci.

L'Istituto in veste di laboratorio ufficiale svolge attività di controllo su farmaci per uso umano e veterinario di origine sintetica, naturale, biologica e biotecnologica e su emoderivati e vaccini. L'ISS deve quindi operare seguendo specifiche procedure, che sono indispensabili ai fini del mutuo riconoscimento dei risultati derivanti dall'attività dei laboratori ufficiali appartenenti al network e deve operare garantendo la qualità delle proprie prestazioni attraverso il miglioramento continuo del proprio sistema di qualità.

In questo ambito il Laboratorio di Chimica del Farmaco dell'ISS effettua attività di ricerca, controllo e consulenza in linea con quanto previsto dalle attribuzioni di legge ed in risposta alle richieste nazionali su problematiche di sanità pubblica. Il Laboratorio di Chimica del Farmaco si occupa delle attività di controllo relative a farmaci di origine chimica sintetica e naturale. In particolare il Laboratorio effettua la seguente attività sperimentale:

- accertamenti per il controllo della composizione dei medicinali nell'ambito del programma annuale previsto dalla normativa vigente (in Appendice A sono riportate, a titolo esemplificativo, alcune indicazioni su parte di tale attività svolta dal Laboratorio nel periodo da ottobre 1999 a novembre 2000);
- accertamenti connessi con l'attività di farmacovigilanza;
- accertamenti inerenti la difettosità nei medicinali;
- accertamenti della composizione dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della loro sperimentazione sull'uomo;
- accertamenti connessi con richieste di autorità giudiziaria in merito alla sicurezza d'uso dei medicinali;
- accertamenti connessi con il commercio di medicinali contraffatti e/o illegali.

L'impegno istituzionale del Laboratorio si estende anche al controllo dei prodotti cosmetici e dei presidi medico-chirurgici che non rientrano negli scopi del network.

Il Laboratorio svolge principalmente attività non routinaria (attività cosiddetta di tipo B). Infatti nell'ambito dell'attività di controllo i prodotti e i materiali da testare possono variare da un singolo prodotto (una sostanza farmaceutica o un prodotto finito) a gruppi di prodotti (diverse forme farmaceutiche con lo stesso principio attivo; accertamenti su un gruppo terapeutico). I metodi utilizzati sono principalmente quelli forniti dalle ditte produttrici per il controllo della materia prima e della specialità, depositati al momento della registrazione e accettati dall'autorità regolatoria. Tali metodi sono utilizzati dopo aver effettuato nei casi previsti un *suitability test* e non necessitano di ulteriore validazione, perché la completa validazione è stata effettuata dalla ditta produttrice. Essi ovviamente non devono essere modificati e corretti (11).

In alcuni casi, il Laboratorio può utilizzare metodi ufficiali, come quelli riportati nelle monografie di farmacopea o nel formulario nazionale.

Nei casi invece sempre più frequenti di richieste di accertamenti su prodotti di varia natura, non riconducibili a schemi prefissati o definiti, è necessaria la definizione di complessi programmi di intervento comprendenti la messa a punto e la convalida di appositi metodi analitici nonché la sintesi e la caratterizzazione di prodotti di riferimento.

In genere ogni richiesta di accertamento analitico implica la collaborazione di più reparti e il coinvolgimento di diverse esperienze; ha quindi principalmente il carattere di uno studio in cui più professionalità vengono coinvolte, ciascuna per la parte di competenza.

Dal 1999 il Laboratorio di Chimica del Farmaco ha sviluppato un Sistema di Qualità *ad hoc* progettato per le proprie esigenze e implementato secondo le indicazioni dello Steering Group per il Sistema di Assicurazione della Qualità dell'Istituto. Il Laboratorio si è dotato di un manuale di qualità e di procedure che ne documentano tutta l'attività. Il personale ha frequentato corsi di formazione generale sui sistemi di qualità e specifica sui sistemi di qualità nei laboratori di prova, oltre ai corsi di formazione tecnica ritenuti necessari in base alla programmazione annuale. Nel 2001 sono state effettuate le prime visite ispettive da parte del Responsabile della Qualità dell'ISS e le prime verifiche interne al Laboratorio che sono state utilizzate come un utile momento di verifica dell'efficienza del sistema di qualità oltre che della sua completa applicazione.

Contemporaneamente il Laboratorio sta adeguando il proprio sistema di qualità alle esigenze di armonizzazione nell'ambito del network utilizzando come strumenti di lavoro le linee guida OMCL. Sempre nell'ambito del network il Laboratorio effettua dal 1997 studi collaborativi interlaboratorio (PTS) nell'area chimico-fisica e ha partecipato a Collaborative trials (EDQM) per la certificazione di materiali di riferimento per la Farmacopea Europea e agli MSS previsti dal programma di farmacovigilanza del network.

BIBLIOGRAFIA

1. European Directorate for the Quality of Medicines. OMCL (Official Medicines Control Laboratories) Network General Activities. Disponibile all'indirizzo: http://www.pheur.org/site/page_dynamique.php3?lien=R&lien_page=16&id=13; ultima consultazione 20/5/2002.
2. Council of Europe - European Network of Official Medicines Control Laboratories. *Definition and membership*. Strasbourg: OMCL; 1999. (PA/PH/OMCL (1999) 23, 4R). (Documento riservato).
3. Council of Europe - European Network of Official Medicines Control Laboratories. *OMCL Guideline on scope of accreditation*. Strasbourg: OMCL; 2000. (PA/PH/OMCL (2000) 86 DEF). (Documento riservato).
4. Council of Europe - European Network of Official Medicines Control Laboratories. *Quality Assurance*. Report of the meeting held in Strasbourg on 23-24 June 1999. Strasbourg: OMCL; 1999. (PA/PH/OMCL (1999) 33). (Documento riservato).
5. Council of Europe - European Network of Official Medicines Control Laboratories. *Design of proficiency testing studies provided by the European Directorate for the quality of medicines*. Strasbourg: OMCL; 2001. (PA/PH/OMCL (2001) 36). (Documento riservato).
6. Council of Europe - European Network of Official Medicines Control Laboratories. *Market Surveillance Studies (MSS) procedure*. Strasbourg: OMCL; 2000. (PA/PH/OMCL(2000) 47, 2R). (Documento riservato).
7. Council of Europe - European Network of Official Medicines Control Laboratories. *Chemical reference substances for assay standards*. Strasbourg: OMCL; 2000. (PA/PH/OMCL (2000) 78). (Documento riservato).
8. Council of Europe - European Network of Official Medicines Control Laboratories. *Operational procedure for sampling and testing of EU centrally authorised products*. Strasbourg: OMCL; 1999. (PA/PH/OMCL (1999) 20, 6R). (Documento riservato).
9. Council of Europe - European Network of Official Medicines Control Laboratories. *Procedure of emergency control of centrally authorised products*. Strasbourg: OMCL; 1999. (PA/PH/OMCL (1999) 11, R). (Documento riservato).
10. Council of Europe - European Network of Official Medicines Control Laboratories. *Procedure in the case of unsatisfactory testing results for centrally authorised products*. Strasbourg: OMCL; 1999. (PA/PH/OMCL (1999) 10, 3R). (Documento riservato).
11. Council of Europe - European Network of Official Medicines Control Laboratories. *Validation of analytical procedures*. Strasbourg: OMCL; 1999. (PA/PH/OMCL (1999) 37, R). (Documento riservato).
12. European Medicine Evaluation Agency. Informazioni disponibili all'indirizzo: <http://www.emea.eu.int>; ultima consultazione 20/5/2002.
13. European Commission. *The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 2A: Notice to applicants. Medicinal products for human use. Procedures for marketing authorisation*. Brussels: European Commission; 1998.

APPENDICE A
Attività relativa al programma di controllo
della composizione dei medicinali
effettuati dal Laboratorio di Chimica del Farmaco
dell'Istituto Superiore di Sanità
(ottobre 1999 - novembre 2000)

Tabella riassuntiva dei principali controlli sulla composizione dei medicinali effettuati dal Laboratorio di Chimica del Farmaco (ottobre 1999-novembre 2000)

Principio attivo	Forma farmaceutica	Controlli analitici principio attivo	Controlli forma finita
perindopril tert-butylamine	4 mg cpr	Potentiometric Titration, MS, NMR, [a]D, IR, HPLC	HPLC
fosinopril sodium salt	20 mg cpr	HPLC, NMR, [a]D, IR, DSC, TGA	HPLC
lisinopril dihydrate	5 mg cpr	HPLC, [a]20D	HPLC
cilazapril	5 mg cpr	HPLC, NMR, IR, [a]D, GC	HPLC
fosinopril sodium salt	20 mg cpr	HPLC, NMR, [a]D, DSC, TGA	HPLC
fosinopril sodium salt	20 mg cpr	HPLC, NMR, [a]D, IR, DSC, TGA	HPLC
delapril	30 mg cpr	NMR, IR, MS, [a]20D, HPLC	HPLC
perindopril tert-butylamine	4 mg cpr	Potentiometric Titration, MS, NMR, [a]D, IR, HPLC	HPLC
captopril	25 mg cpr	NMR, IR, MS, DSC, TLC, [a]20D	HPLC
ubidecarenone	50 mg cps	HPLC	HPLC
enalapril maleate	20 mg cpr	UV, IR, NMR, [a]D, TLC, HPLC	HPLC
cilazapril monohydrate	5 mg cpr	HPLC, NMR, IR, [a]D, GC	HPLC
ubidecanone	50 mg cps	HPLC	HPLC
cephamandole	1 g fiala + solvente	HPLC, IR, GC	HPLC
cephamandole	1 g fiala + solvente	HPLC, IR, GC	HPLC
cephamandole nafate	1 g fiala + solvente	HPLC, IR, GC	HPLC
ioxanol	50 ml fiala	--	HPLC
miokamycin	900 mg bustine	--	UV, HPLC, Karl-Fisher
miokamycin	900 mg bustine	--	UV, HPLC, Karl-Fisher
cefuroxime 1-acethoxyethyl ester	300,72 mg bustine	HPLC	HPLC
cefuroxime 1-acethoxyethyl ester	300,72 mg bustine	HPLC	HPLC
amoxicillin trihydrate	1004,5 mg bustine	--	HPLC
amoxicillin trihydrate	1004,5 mg bustine	--	HPLC
amoxicillin trihydrate	1004,5 mg bustine	--	HPLC
amoxicillin trihydrate	1150 mg bustine	--	HPLC
ranitidine hydrochloride	55,8 mg fiala + solvente	--	HPLC
iohexol	10,36 mg fiala	--	HPLC
iopentol	768 mg fiala	HPLC	HPLC
iomeprol	163,3 g flacone 81,65 g flacone	--	HPLC
somatostatin	3 mg fiala + solvente	--	HPLC
nicergoline	30 mg cpr	--	HPLC

segue

continua

Principio attivo	Forma farmaceutica	Controlli analitici principio attivo	Controlli forma finita
gadodiamide	15 ml fiala	--	ICP-AES
allopurinol	300 mg bustine	--	UV
trimebutine maleate	50 mg fiala 150 gr sosp. orale 150 mg cps	NMR, IR, HPLC	HPLC
lormerazepam	20 ml flacone	--	HPLC
bupivacaine hydrochloride monohydrate	2 ml fiala	--	HPLC
saquinavir mesilate	200 mg cps	FTIR, DSC, TGA, Thermomicroscopy	HPLC, Dissolution Test
cefazolin sodium salt	1 g fiala + solvente	HPLC, TLC	HPLC
vectorex a	2 ml fiala	--	HPLC, TLC
ceftriaxone disodium salt	1 g fiala + solvente	--	HPLC
cefoperazone sodium salt	1 g fiala + solvente	HPLC	HPLC
nicergoline	30 mg cpr	--	TLC, HPLC
cefatrizine propilen glycol	60 ml flacone	--	HPLC
thyroid dry	290 mg cpr	--	HPLC
bupivacaina hydrochloride	2 ml fiala	HPLC, Titrimetric Test, Coulorimetric Test	HPLC
bupivacaina hydrochloride	2 ml fiala	HPLC, Titrimetric Test, Coulorimetric Test	HPLC
prociclidine hydrochloride	5 mg cps	HPLC, NMR, IR, TGA, [a]20D	TLC, HPLC
trihexylphenil hydrochloride	2 mg cps	HPLC, NMR, IR, TGA, [a]20D	HPLC
mebeverine hydrochloride	135 mg confetti rivestiti	NMR, IR, TGA UV, [a]20D	TLC, HPLC
prifinium bromide	30 mg confetti rivestiti	Potentiometric Titration NMR, IR, [a]20D, TLC, Melting Point	TLC, HPLC
metixene hydrochloride	5 mg cps	Potentiometric Titration, NMR, IR, TGA, UV, HPLC, [a]20D	TLC, HPLC
biperidene lactate	5 mg fiala	Potentiometric Titration, IR, TLC, [a]20D	TLC, HPLC
prifinium bromide	15 mg fiala	Potentiometric Titration, NMR, [a]20D, Melting Point, TLC	TLC, HPLC
aminoacids mix	250 ml flacone	--	HPLC
dobutamine hydrochloride	250mg/ml flacone	--	TLC, HPLC, PH
cefamadol nate	1 g fiala + solvente	HPLC	HPLC
nimesulide	100 mg bustine	HPLC, GC, IR, NMR	HPLC

APPENDICE B

Acronimi e definizioni

Allo scopo di rendere più immediata la comprensione del testo, in questo paragrafo si fornisce un elenco degli acronimi e le definizioni dei termini utilizzati.

Acronimi

AEE	Area Economica Europea
CAP	Centrally Authorised Product
EDQM	European Directorate of Quality Medicines
EMA	European Medicines Evaluation Agency
EU	European Union
MJA	Mutual Joint Audit
MJV	Mutual Joint Visit
MSS	Market Surveillance Studies
OMCL	Official Medicines Control Laboratory
PTS	Proficiency Testing Studies
UE	Unione Europea

Definizioni

EDQM

L'EDQM nasce dall'evoluzione della segreteria tecnica della Farmacopea Europea, resa necessaria dalle nuove attività e responsabilità attribuite a questa struttura. Il Direttorato è parte della struttura amministrativa del Consiglio d'Europa.

Attualmente è suddiviso in quattro divisioni, ognuna con specifiche competenze.

La Divisione 1 rappresenta la segreteria scientifica responsabile della preparazione dei capitoli e delle monografie della Farmacopea Europea, in collaborazione con i gruppi di esperti. È inoltre responsabile della segreteria tecnica della Commissione della Farmacopea Europea e delle relazioni esterne, per esempio con l'EMA. Si occupa dell'armonizzazione internazionale (per esempio, rapporti con l'Organizzazione Mondiale della Sanità).

La Divisione 2 si occupa della produzione delle pubblicazioni dell'EDQM. Tali pubblicazioni includono i testi ufficiali, *Pharmeuropa*, *Pharmeuropa Bio*; i cataloghi degli standard chimici e biologici; atti dei convegni e documenti interni relativi all'attività del network degli OMCL.

La Divisione 3 è il laboratorio per l'analisi chimico-fisica e biologica. Prende parte all'elaborazione ed alla revisione delle monografie di Farmacopea Europea. Il laboratorio si occupa anche di testare e controllare gli standard chimici e biologici di riferimento.

La Divisione 4 gestisce il Network dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei Farmaci ed è responsabile del programma di standardizzazione biologica. Il lavoro del network include il mantenimento e il controllo delle procedure di *batch release* per i prodotti biologici e l'implementazione delle attività di farmacovigilanza della qualità dei medicinali autorizzati con procedura centralizzata.

L'EDQM ha anche unità specializzate per:

- la procedura di certificazione delle monografie della Farmacopea Europea. A questa unità sono state assegnate delle strutture specifiche adatte a garantire la riservatezza delle informazioni contenute nei dossier custoditi;
- la produzione e la distribuzione di materiali di riferimento chimici e biologici. L'unità è anche responsabile dei campioni che devono essere analizzati quando vengono elaborate le monografie dai vari gruppi di esperti;
- l'assicurazione di qualità, garante del fatto che ogni operazione compiuta sia conforme allo standard in vigore (ISO 17025);
- le pubbliche relazioni con gli utenti della Farmacopea Europea: autorità sanitarie, associazioni delle industrie farmaceutiche e chimiche. Responsabile degli articoli divulgativi, brochure, aggiornamento sito ed organizzazione conferenze (1).

EMA

È l'agenzia europea di valutazione dei medicinali. È stata istituita dal Regolamento CEE n. 2309/93 del Consiglio del 22 luglio 1993. L'agenzia coordina le risorse scientifiche degli Stati membri al fine di valutare e controllare i medicinali per uso umano e veterinario in tutta l'UE.

L'agenzia ha un ruolo di primo piano soprattutto nel quadro della procedura centralizzata, ma interviene anche nel mutuo riconoscimento. Fornisce, inoltre, consulenze scientifiche a società impegnate nella ricerca durante la fase di sviluppo di nuovi medicinali, anche sotto forma di linee guida sui requisiti d'esame in materia di qualità, sicurezza ed efficacia.

Due comitati scientifici sono incaricati di formulare i pareri dell'agenzia sulle questioni riguardanti la valutazione dei medicinali: il comitato per le specialità medicinali per uso umano (Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP) e il comitato per i medicinali per uso veterinario (Committee for Veterinary Medicinal Products, CVMP) (12).

Procedura centralizzata

Tale procedura è obbligatoria per tutti i medicinali derivati dalla biotecnologia e facoltativa per altri medicinali innovativi. Le domande sono presentate direttamente all'EMA e sono valutate da uno dei comitati scientifici. Nei loro lavori, i comitati sono assistiti da una rete di oltre 2300 esperti nominati dagli Stati membri. L'EMA dispone di 210 giorni di tempo per portare a termine la valutazione: tale periodo tuttavia può essere interrotto qualora il comitato solleciti maggiori informazioni dal richiedente. Sulla base del parere dell'EMA, la Commissione europea dispone di 90 giorni per decidere in merito alla concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Un'autorizzazione comunitaria all'immissione in commercio è valida in tutta l'UE, di solito per 5 anni. L'EMA, assieme alla rete di autorità nazionali, sottopone tutti i prodotti autorizzati a livello centrale, dopo la loro immissione in commercio, ad una attenta sorveglianza (13).

Mutuo riconoscimento

Tale procedura si basa sul principio del mutuo riconoscimento delle autorizzazioni nazionali tra gli Stati membri e si applica alla maggior parte dei medicinali convenzionali. Essa prevede che l'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata da uno Stato membro venga estesa a uno o più Stati membri indicati dal richiedente. Qualora l'iniziale autorizzazione nazionale non possa essere riconosciuta da un altro Stato membro, i punti controversi vengono sottoposti all'arbitrato dell'EMA (13).

*Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità
e Direttore responsabile: Enrico Garaci*

*Coordinamento redazionale:
Paola De Castro e Sandra Salinetti*

*Stampato dal Servizio per le Attività Editoriali
dell'Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299 - 00161 ROMA*

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.*

Reg. Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Roma, marzo 2002 (n. 1) 14° Suppl.

*La responsabilità dei dati scientifici e tecnici
pubblicati nei Rapporti e Congressi ISTISAN è dei singoli autori*