

Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità

Direttore reggente dell'Istituto Superiore di Sanità e Responsabile scientifico: Aurelia Sargentini

Direttore responsabile: Vilma Alberani; Redazione: Gabriella Bucossi, Paola De Castro Pietrangeli, Franco Timitilli

Composizione, Stampa e Distribuzione: Patrizia Mochi, Massimo Corbo

Redazione, Amministrazione e Stampa: Istituto Superiore di Sanità, Servizio per le attività editoriali, Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma
Tel. (06) 49901 - Telex 610071 ISTSAN I - Teleg. ISTISAN - 00161 Roma - Telefax (06) 49387118 - <http://www.iss.it/iss/sae/notiziar.htm>

Iscritto al n. 475/88 del 16 settembre 1988. Registro Stampa Tribunale di Roma
© Istituto Superiore di Sanità 1997 - Numero chiuso in redazione il 5/maggio/1997

Istituto Superiore di Sanità

Secondo progetto di ricerca: Proprietà chimico-fisiche dei medicinali e loro sicurezza d'uso (1997)

PREMESSA

La proposta di un secondo progetto di ricerca concernente le proprietà chimico-fisiche dei medicinali d'uso consolidato è la naturale conseguenza della validità dei motivi che, nell'anno passato, furono alla base del lancio del primo progetto. A ciò si aggiunge l'opportunità e la necessità di permettere la continuazione delle attività iniziate e di far inserire nuove unità operative in quei settori di ricerca che si sono dimostrati promettenti nei confronti degli obiettivi da raggiungere.

L'Istituto Superiore di Sanità chiede pertanto alla Comunità scientifica nazionale di continuare nell'impegno intrapreso sottolineando l'importanza che la loro ricerca ha nei confronti delle esigenze del piano sanitario nazionale.

INTRODUZIONE

Nel processo relativo al rinnovo delle autorizzazioni all'immissione in commercio delle specialità medicinali, i produttori forniscono giustificazioni per il mantenimento dei loro prodotti così come a suo tempo autorizzati, a meno che non siano emerse nel frattempo nuove evidenze sperimentali su alcuni aspetti chimico-tecnologici connessi alla sicurezza d'uso del medicamento stesso.

L'evoluzione scientifica degli ultimi anni ha evidenziato, come riportato nel capitolo successivo, alcuni di tali aspetti che suggeriscono un inderogabile avvio di accurate indagini conoscitive dalle quali potrebbe emergere la necessità della revisione di

5

Sommario

Istituto Superiore di Sanità

Progetto di ricerca: Proprietà chimico-fisiche dei medicinali e loro sicurezza d'uso (1997)

Premessa

Introduzione

Razionale per un programma di ricerche sulle proprietà chimico-fisiche dei medicinali e loro sicurezza d'uso

Obiettivi del progetto

1. Aspetti chimico-fisici e profili analitici connessi alla qualità di farmaci per uso umano e veterinario
2. Farmaci e loro metaboliti in campioni biologici

Istruzioni per la compilazione delle proposte di partecipazione al progetto

**Finanziamento complessivo previsto nell'anno 1997:
£ 1.000 milioni**

Ogni ulteriore informazione e le schede per la compilazione delle proposte di ricerca devono essere richieste a:

Maurizio Cignitti
Laboratorio di
Chimica del Farmaco
Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena, 299. 00161 Roma
tel. (06) 49902370
fax (06) 49387100

Le proposte di ricerca, un originale (firmato) e 20 (venti) copie (preferibilmente fronte-retro) devono pervenire al suddetto indirizzo entro e non oltre le ore 20.00 del 30 giugno 1997

alcuni prodotti attualmente in commercio.

RAZIONALE PER UN PROGRAMMA DI RICERCHE SULLE PROPRIETA' CHIMICO-FISICHE DEI MEDICAMENTI E LORO SICUREZZA D'USO

Oltre il 50% dei medicinali in commercio ha presente nella molecola uno o più elementi di chiralità (atomi chirali, assi o piani di chiralità); ciò significa che questi composti sono costituiti da una miscela di due o più stereoisomeri, di cui solo uno è normalmente farmacologicamente attivo. I problemi generati dalla stereoisomeria richiedono la messa a punto di metodi analitici stereospecifici, la valutazione della relazione tra l'attività biologica e il grado di purezza ottica degli isomeri, l'esecuzione di complessi studi metabolici, farmacologici e clinici.

A ciò si aggiunge la possibile mancanza di stabilità configurazionale ovvero l'interconversione, *in vitro* ed *in vivo*, delle strutture isomeriche, con conseguenze rilevanti sia dal punto di vista farmaceutico che farmacologico.

Al riguardo si fa presente che la normativa comunitaria prevede che l'industria produttrice di nuove entità chimiche affronti i problemi le-

gati alla chiralità in modo dettagliato. Una situazione diversa si riscontra, invece, per i farmaci che già da anni sono in commercio sotto forma di racemi. Le linee guida della Commissione della Comunità europea (III/3501/91) relative ai principi attivi chirali non prevedono nuovi studi in merito, a meno di evidenze che indichino qualche relazione tra uno degli enantiomeri e la sicurezza e/o efficacia del prodotto.

Severi effetti secondari, come patologie cutanee o complicanze oculari, si manifestano nell'uomo a seguito di esposizione alla luce durante l'uso di farmaci. Le diverse manifestazioni cliniche osservate nell'uomo vengono classificate come malattie connesse alla fotosensibilità indotta da farmaci, alla fototossicità, alla fotoallergia nonché a fenomeni di perossidazione.

L'aumento delle patologie sopramenzionate è connesso anche allo stesso stile di vita che espone l'uomo sempre più alla luce solare (la cui componente UV-B aumenta per effetto della diminuzione dell'ozono stratosferico) o a diverse sorgenti di luce artificiale.

Ciò rende sempre più necessario disporre di saggi fotochimici e fotofisici *in vitro*, in modo tale che possa essere evidenziata la fotoreattività dei medicinali, in relazione alla loro potenziale attività di

fotosensibilizzatori *in vivo*.

Le proprietà dello stato solido di un medicamento sono determinanti ai fini della sua biodisponibilità. Al riguardo, collegato al problema del polimorfismo, è rilevante anche l'influenza del processo di cristallizzazione (entropia di processo) sulle proprietà della fase solida, con particolare riferimento alla solubilità del principio attivo.

L'uso di appropriate radiazioni elettromagnetiche per la sterilizzazione o per l'abbassamento della carica batterica di un medicamento può indurre alterazioni strutturali nei singoli componenti il medicamento stesso. Sono pertanto opportuni studi mirati alla verifica dell'assenza di modifiche nella struttura del principio attivo e/o eccipienti, nonché alla definizione di metodiche che permettano di evidenziare eventuali irraggiamenti non dichiarati.

I parametri farmacocinetici di un medicamento, qualunque preventivamente accertati anche a livello clinico nel momento della sua registrazione, possono subire sensibili variazioni nel quadro delle condizioni ordinarie di uso, specie se le caratteristiche del paziente (vedi ad esempio pazienti anziani sottoposti a politerapia) sono diverse da quelle rilevate nel corso della sperimentazione clinica.

Alla luce di quanto sopra emerge pertanto la necessità di acquisire conoscenze per la verifica della sicurezza d'uso di alcune classi di farmaci attualmente in commercio.

OBIETTIVI DEL PROGETTO

Il progetto è articolato nei seguenti sottoprogetti:

1. *Aspetti chimico-fisici e profili analitici connessi alla qualità di farmaci per uso umano e veterinario*
2. *Farmaci e loro metaboliti in campioni biologici*

I sottoprogetti sono a loro volta articolati in temi specifici.

Finanziamento complessivo: £ 1.000 milioni

1. *Aspetti chimico-fisici e profili analitici connessi alla qualità di farmaci per uso umano e veterinario*

Temi per linee di ricerca

1.1. *Farmaci chirali*

Gli obiettivi primari di questo tema di ricerca possono essere schematizzati nel modo seguente:

- a) Classificazione dei medicinali in uso secondo una sequenza di priorità per interventi di messa a punto di me-

todi stereoanalitici e di valutazione di stabilità stereoisomerica. La priorità verrà valutata in base a parametri diversi, quali ad esempio il significato farmacologico dei medicinali, la correlazione strutturale dei singoli principi attivi, la pendenza delle curve dose-risposta e gli indici terapeutici.

- b) Messa a punto di metodi stereoanalitici per indagini sul principio attivo racemo e sui singoli enantiomeri.

- c) Valutazione sperimentale della stabilità *in vitro* ed *in vivo* dei singoli enantiomeri.

1.2. *Fotostabilità e fotoreattività*

Nell'ultimo decennio è stato introdotto sul mercato un gran numero di composti chimici che interagiscono con la luce, in particolare con l'UV-A e l'UV-B.

Queste sostanze possono produrre nelle persone esposte alla luce fenomeni tossici quali fotosensibilizzazione, fotoirritazione, fotoallergia, fotomutagenesi e fotocarcinogenesi. Per poter prevenire la comparsa di tali effetti tossici in persone esposte all'azione combinata dell'agente chimico e di quello fisico è necessario sottoporre il composto chimico ad una serie di prove, allo scopo di valutarne il potenziale fototossico. Gli effetti dell'interazione tra luce e sostanze chimiche possono essere o acuti (fototossicità e

fotomutagenesi), o prolungati (fotoallergia e fotocarcinogenesi).

Inoltre, vi sono sostanze che, sebbene non interagiscono direttamente con la luce, possono alterare le caratteristiche metaboliche della cellula, impedendo la riparazione di danni prodotti dalla luce.

Esempi di questi tipi di meccanismi si possono trovare in differenti classi di composti, come le cumarine, gli psoraleni, i chinoni e le tetracicline.

Da quanto detto, appare evidente che il campo di studi delle interazioni luce-composti chimici si presenta quanto mai vario e con numerose possibilità di evoluzione. Le possibili ricerche in questo campo possono essere così sintetizzate:

- a) Ricerche programmatiche per uno scopo applicativo, che comprendono: (i) lo studio di metodi *in vitro* alternativi alla sperimentazione animale, per la fototossicità e la fotomutagenicità; (ii) lo studio di validazione di metodi semplici e rapidi per l'identificazione di effetti fototossici legati in particolare alla riduzione di fenomeni ossidativi e alle risposte cellulari, ad esempio attraverso l'induzione di "heat shock proteins".

- b) Ricerche programmate allo scopo di chiarire i molteplici meccanismi di azione alla base dell'effetto fotosensibiliz-

zante. Tali ricerche possono comprendere lo studio delle interazioni tra luce e composto chimico, lo studio dei meccanismi biologici di formazione del danno e la sua riparazione. In questo campo, particolare rilevanza possono avere gli studi sulla membrana cellulare, sul DNA e sui danni indotti a questo livello attraverso perossidazione.

1.3. Proprietà di stato solido

Numerosi farmaci sono presenti allo stato solido in diverse modificazioni strutturali: fasi amorfe molteplici, fasi cristalline (polimorfi), aggregati molecolari con acqua in rapporto stechiometrico (solvati) e non stechiometrico (composti di inclusione). La presenza di queste differenti modificazioni strutturali ha una profonda influenza sulle proprietà chimico-fisiche e farmacologiche dei medicinali che vengono utilizzati in fase solida. Benché l'incidenza di questo tipo di fenomeni sia tutt'altro che trascurabile, presentano polimorfismo ad esempio molti sulfamidici, barbiturici e steroidi con punto di fusione $< 210^\circ$; il problema risulta poco approfondito persino nelle monografie delle varie farmacopoe.

Gli obiettivi immediati possono essere così schematizzati:

a) Individuazione dei principi attivi per i quali l'esistenza di diverse modificazioni cristalline non è stata esplicitamente riconosciuta ma che, da dati di letteratura, risultano poter esistere in più fasi solide.

b) Suddivisione dei principi attivi per classi, individuazione delle priorità di intervento.

c) Metodi per la separazione delle diverse modificazioni cristalline.

d) Valutazione della stabilità nei confronti della temperatura e dei normali processi di produzione farmaceutica.

e) Valutazione dei parametri di solubilità e velocità di dissoluzione.

f) Valutazione della biodisponibilità.

1.4. Processi di sterilizzazione e loro influenza sulle proprietà del principio attivo

Uno dei metodi utilizzati per la sterilizzazione di prodotti farmaceutici come tali e/o dei contenitori finali consiste nell'irraggiamento con raggi gamma o elettroni. Questo processo viene utilizzato soprattutto per farmaci e materiali non in grado di resistere alla sterilizzazione al calore e per i quali l'uso alternativo di ossido di etilene come agente sterilizzante non assicura l'assenza di effetti tossici.

Il processo citato trova applicazione anche nel campo delle droghe vegetali per l'abbattimento della flora batterica entro i limiti prescritti.

L'uso dell'appropriata radiazione elettromagnetica è consentito, comunque, soltanto previa specifica autorizzazione subordinata all'assenza, comprovata sperimentalmente, di effetti secondari dannosi, legati essenzialmente a possibili alterazioni qualitative e quantitative del prodotto, compreso il contenitore. Sono pertanto necessari studi finalizzati alla definizione di procedure analitiche che consentano di verificare l'assenza di alterazioni del prodotto (prodotti di degradazione e radicali liberi a lunga vita), anche alla luce di parametri che influenzano l'idoneità del trattamento stesso.

Tali metodi potranno essere utilizzati anche per evidenziare eventuali irraggiamenti non dichiarati.

Gli obiettivi di questa linea di ricerca possono essere così schematizzati:

a) Studio delle alterazioni strutturali di molecole modello, in relazione al sistema di irraggiamento utilizzato.

b) Caratterizzazione e dosaggio dei prodotti di degradazione.

c) Valutazione dell'influenza di alcune caratteristiche organolettiche, fisiche e tecnologiche del prodotto in esame sull'entità del fenomeno di degradazione.

d) Studio di metodiche atte ad evidenziare l'avvenuto irraggiamento.

**Finanziamento previsto:
£ 750 milioni**

2. Farmaci e loro metaboliti in campioni biologici

Temi per linee di ricerca

2.1. Fattori di variabilità in farmacocinetica

Farmacocinetica di popolazioni; variazioni farmacocinetiche nell'anziano.

Uno degli scopi della farmacocinetica clinica è di determinare le sottopopolazioni di pazienti a rischio che mostrano concentrazioni ematiche abnormemente alte o basse, quando siano state somministrate "dosi normali" di farmaco. Al riguardo, accanto agli studi farmacocinetici classici, è stato sviluppato come alternativa l'approccio della cinetica di popolazioni. Questa permette di stimare l'influenza di co-variabili come l'età, il sesso, le malattie asso-

ciate e la politerapia che possono indurre deviazioni dal "comportamento normale" in alcune sottopopolazioni di pazienti. Gli studi possono essere condotti in due modi: o raccogliendo i campioni di sangue in tempi diversi durante l'intervallo di somministrazione per permettere la stima dei parametri farmacocinetici e della loro variabilità, oppure utilizzando i dati del monitoraggio di routine (TDM), dove la singola concentrazione per paziente è misurata allo "steady-state".

Negli ultimi anni sono stati messi a punto programmi statistici che facilitano l'esecuzione di tali studi.

In una prima fase potrà essere valutata l'efficacia e la sicurezza d'uso di alcune classi di farmaci in commercio su una sottopopolazione particolare: gli anziani. La necessità di questi studi si basa su alcune considerazioni: in Italia, secondo l'ISTAT, gli ultra 65enni sono il 25,7% della popolazione e il 12,2% ha più di 80 anni.

Tra i pazienti ambulatoriali la percentuale di soggetti che assume farmaci, compresi i "preparati da banco" venduti senza ricetta medica, aumenta con l'età e sopra i 75 anni raggiunge l'80% nei maschi e l'85% nelle femmine. Tra gli anziani che ricevono

prescrizioni, il numero di farmaci pro capite è in media compreso tra 2 e 3. Inoltre, la farmacocinetica nell'anziano può subire variazioni per:

- assorbimento e metabolismo alterati;
- decremento della massa muscolare ed incremento del tessuto adiposo, con un aumento del volume di distribuzione per i farmaci lipofili e decremento per i farmaci idrosolubili;
- decremento del "binding" delle proteine;
- riduzione della "clearance" renale o epatica come conseguenza dell'età e delle malattie;
- diminuita sensibilità dei recettori.

Le classi dei farmaci per i quali esistono sicuramente elementi di priorità sono: antipertensivi, glicosidi cardioattivi, antibiotici.

**Finanziamento previsto:
£ 250 milioni**

N.B. *Gli interessati possono richiedere al responsabile del progetto anche lo schema di convenzione (accordo di collaborazione tra l'ISS, ente erogante, e l'ente che riceve il finanziamento) e la dichiarazione di responsabilità etica, da firmare da ogni proponente.*



ISTRUZIONI PER LA COMPILAZIONE DELLE PROPOSTE DI PARTECIPAZIONE AL PROGETTO

CONTENUTO

Criteria di selezione

Linee guida

Formato generale delle proposte

Dettagli del formato "punto per punto"

Allegati (scheda di proposta e schede di sommario in italiano e in inglese; scheda relativa ad "altri finanziamenti")

CRITERI DI SELEZIONE

Le proposte di ricerca saranno valutate in base alla loro qualità, originalità, pertinenza, fattibilità e congruità finanziaria.

Valutazione e gestione dei risultati saranno regolate dal Comitato scientifico di progetto, nominato dal Ministro della Sanità, con esperti interni ed esterni all'ISS stesso.

La selezione delle proposte avverrà attraverso un "peer-review process" che utilizzerà vari "referees" per ogni proposta, avvalendosi anche di esperti stranieri. I giudizi espressi dai vari "referees" resteranno rigorosamente anonimi e saranno inviati ai proponenti insieme alla valutazione finale del Comitato scientifico.

Saranno considerate con particolare attenzione quelle proposte che prevedano collaborazioni tra gruppi della stessa o di diverse istituzioni, favorendo così la valorizzazione delle risorse.

Ogni ulteriore informazione e le schede per la compilazione delle proposte di ricerca devono essere richieste a:

*Maurizio Cignitti
Laboratorio di
Chimica del Farmaco
Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena 299, 00161 Roma
tel. (06) 49902370
fax (06) 49387100*

Le proposte di ricerca, un originale (firmato) e 20 (venti) copie (preferibilmente fronte-retro) devono pervenire al suddetto indirizzo entro e non oltre le ore 20.00 del 30 giugno 1997

N.B. Gli interessati possono richiedere al responsabile del progetto anche lo schema di convenzione (accordo di collaborazione tra l'ISS, ente erogante, e l'ente che riceve il finanziamento) e la dichiarazione di responsabilità etica, da firmare da ogni proponente.

Sarà comunque compito del Comitato scientifico suggerire quelle modifiche che saranno giudicate necessarie per aumentare l'efficacia, la pertinenza e la fattibilità delle ricerche proposte.

E' responsabilità del Direttore dell'ISS assegnare i finanziamenti alle Unità operative selezionate con questo sistema.

Si acclude uno schema dettagliato del formato delle proposte. Si raccomanda di attenersi alle linee guida e al formato indicati, per consentire di portare il progetto al vaglio del Comitato scientifico nel più breve tempo possibile e facilitare il compito di quest'ultimo (le schede allegate possono essere usate anche in fotocopia).

LINEE GUIDA

I progetti di ricerca, di cui si chiede il finanziamento, devono essere in gene-

5

rale focalizzati sui temi per obiettivo indicati nel presente documento.

Tuttavia, potranno essere finanziate proposte, di particolare spessore scientifico, che non siano esattamente inquadrabili nei temi suggeriti, purché rilevanti ai fini dello studio delle proprietà chimico-fisiche dei medicinali e della loro sicurezza d'uso.

I fondi attualmente stanziati si riferiscono all'esercizio finanziario 1997, per cui la ricerca proposta deve distinguere uno sviluppo annuale ed una proiezione triennale.

Si presuppone che i proponenti dispongano delle infrastrutture e delle principali apparecchiature necessarie allo svolgimento del progetto.

Pertanto, il finanziamento richiesto dovrebbe essenzialmente coprire spese per materiali di consumo, animali da esperimento, missioni e compensi a personale non di ruolo.

Non è consentito l'uso dei finanziamenti per analisi cliniche di routine, né per coprire il costo di farmaci, in conformità con la *Good clinical practice for trials on medicinal products* nella Comunità europea.

FORMATO GENERALE DELLE PROPOSTE

SEZIONE 1

A. Scheda del Ministero della Sanità - Istituto Superiore di Sanità.

B. Indice.

C. Sommario in italiano e in inglese (fino a 2 pagine ciascuno).

D. Richieste di finanziamento in dettaglio (1 pagina).

E. Altri finanziamenti ricevuti sullo stesso tema o tema correlato di ricerca (vedi scheda apposita).

F. Qualificazione del proponente (non > 1 pagina).

G. Qualificazione del(i) principale(i) e dei collaboratori senior (non > 1/2 pagina ognuno).

H. Risorse esistenti (non > 1 pagina).

SEZIONE 2

A. Obiettivi specifici principali (non > 1 pagina).

B. Importanza (non > 2 pagine).

C. Schema sperimentale e metodologia (non > 4-6 pagine).

D. Collaborazioni.

E. Riferimenti bibliografici citati.

DETTAGLI DEL FORMATO "PUNTO PER PUNTO"

SEZIONE 1

A. *Scheda* del Ministero della Sanità - Istituto Superiore di Sanità: Secondo progetto di ricerca "Proprietà chimico-fisiche dei medicinali e loro sicurezza d'uso" 1997 (da riempire accuratamente, specialmente indirizzo e telefono, fax, ecc.).

Importante la firma del proponente (progetti non firmati non verranno esaminati)

B. *Indice*

Elencare il contenuto delle diverse sezioni della proposta, seguendo lo schema del formato generale.

C. *Sommario*

Le schede allegate per il sommario devono essere compilate in italiano e in inglese.

Esse devono contenere sia i nomi dei principali partecipanti al progetto sia un riassunto del progetto di ricerca che ne renda comprensibili gli obiettivi specifici e le principali metodologie da impiegare.

Il sommario è parte essenziale ed integrante del progetto e deve rendere possibile, di per sé, una valutazione di massima del progetto stesso.

D. *Richieste di finanziamento*

Elencare in dettaglio le necessità di materiale non durevole, di animali, di spese per viaggi e di

compensi al personale, relative al solo 1997.

Come già accennato prima, finanziamenti per materiali inventariabili saranno concessi per documentati motivi e, comunque, solo eccezionalmente*.

E. *Altri finanziamenti*

Elencare altri finanziamenti del proponente e/o dei principali collaboratori relativi a questo progetto o, comunque, a ricerche correlate.

Per ogni finanziamento indicare quanto richiesto nell'apposita scheda.

F-G. *Qualificazione del proponente e dei principali collaboratori*

Includere un conciso (non > 2 pagine) *Curriculum vitae* e un elenco di pubblicazioni (non > 10) degli ultimi 5 anni sia del proponente che dei principali collaboratori.

Si prega di non inviare pubblicazioni o libri.

H. *Risorse esistenti*

Elencare le principali apparecchiature o risorse esistenti nel

laboratorio, che garantiscono l'esecuzione del progetto.

SEZIONE 2

A. *Obiettivi principali (specifici)*

Discutere in maniera concisa e realistica che cosa si propone la ricerca e/o quali ipotesi voglia provare (non > 1 pagina).

B. *Importanza della ricerca*

Riassumere e valutare criticamente le conoscenze scientifiche relative alla proposta.

Indicare i risultati essenziali che il progetto si propone di ottenere e discutere in maniera concisa l'importanza e l'originalità della ricerca proposta, analizzando gli obiettivi indicati anche come parte di una ricerca a lungo termine (non > 2 pagine).

C. *Schema sperimentale e metodologia*

Discutere dettagliatamente lo schema sperimentale e le tecniche da usare per la realizzazione degli obiettivi del progetto nel suo primo anno. Se del caso, fornire una indicazione delle diverse fasi del progetto.

Includere la metodologia di analisi e interpretazione dei risultati.

Descrivere ogni eventuale nuova metodologia utilizzata ed il suo vantaggio rispetto a quelle esistenti.

Indicare ogni tecnica, situazione o materiale che può essere pericoloso per il personale e le precauzioni che verranno adottate (non > 4-6 pagine).

D. *Collaborazioni* (se del caso)

Fornire una spiegazione dettagliata del ruolo nel progetto dei collaboratori indicati e delle possibilità reali di collaborazioni.

Nel caso di collaborazioni esterne al Gruppo del Proponente o con altre istituzioni, **viene richiesta una esplicita lettera di adesione al programma presentato, onde evitare spiacevoli equivoci di collaborazioni supposte ma non realmente attivate.**

E. *Riferimenti bibliografici citati*

Inserire solo i riferimenti bibliografici citati, indicando i nomi di tutti gli autori, il titolo del libro o della rivista, il numero del volume, i numeri delle pagine e l'anno di pubblicazione.

L'indicazione dei titoli dei lavori è utile ma non indispensabile.

Benché non venga indicato un limite al numero di pagine per tale parte della domanda, viene richiesta la presentazione di una bibliografia aggiornata e appropriata.



* Salvo casi particolari, da valutare di volta in volta, le spese per viaggi e missioni e quelle per il personale non di ruolo non dovranno superare rispettivamente il 10% e il 40% del finanziamento globale.

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Secondo progetto di ricerca su
"Proprietà chimico-fisiche dei medicinali
e loro sicurezza d'uso" (1997)**

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) promuove un Secondo progetto di ricerca su "Proprietà chimico-fisiche dei medicinali e loro sicurezza d'uso" (1997) aperto ad Unità esterne all'Istituto stesso. Le finalità e l'articolazione di tale progetto sono descritte in dettaglio nell'accluso *Notiziario*, che fornisce anche informazioni sulle modalità di partecipazione, sul formato che dovranno avere i progetti di ricerca e sui criteri che verranno usati per la selezione dei progetti da finanziare. Il *Notiziario* comprende anche le schede che i proponenti dovranno riempire per la presentazione delle proposte di partecipazione al progetto.

Gli interessati sono pregati di leggere con attenzione il bando e di eseguire con cura le istruzioni per la compilazione delle proposte, che dovranno pervenire all'ISS entro il termine stabilito, senza possibilità di deroga.

Entro due mesi circa dal termine per la presentazione delle proposte, il Direttore dell'ISS, che presiede il Comitato scientifico di nomina ministeriale, informerà i proponenti sull'esito della loro richiesta. Considerata l'entità dei fondi disponibili, è prevedibile che solo parte delle richieste potrà essere soddisfatta.

Nel Primo progetto di ricerca su "Proprietà chimico-fisiche dei medicinali e loro sicurezza d'uso" (1995) sono state finanziate solo un quarto delle richieste.

E' possibile che alcune persone o enti potenzialmente interessati non siano inclusi negli indirizzari, peraltro molto ampi, in nostro possesso. Nello scusarci per queste involontarie omissioni, vi preghiamo di diffondere l'allegato materiale per lo meno all'interno del vostro ente di appartenenza. Il *Notiziario* è anche reperibile su Internet: <http://www.iss.it/iss/sae/notiziar.htm>

Vi ringrazio per l'attenzione e per l'impegno con cui vorrete collaborare alla buona riuscita di questo Secondo progetto e vi auguro buon lavoro.

Maurizio Cignitti

(Responsabile scientifico del Progetto)