

Studio sui profilo di composizione chimica Priorix Tetra

Introduzione e descrizione del bisogno

L'indagine quali-quantitativa di composti organici riveste molta importanza in campo farmacologico.¹ Esistono potenziali problemi di sicurezza derivanti dai nuovi processi di produzione e dalle complesse caratteristiche strutturali e biologiche dei prodotti.²

Dall'esame dei dossier di registrazione dei vaccini militari che troviamo nella relazione finale³ della "Commissione parlamentare di inchiesta sugli effetti dell'utilizzo dell'uranio impoverito"⁴ è emersa la presenza di contaminazioni e impurezze di natura chimica e proteica, che ha richiesto un ulteriore approfondimento analitico. La nostra associazione ha deciso di farsene carico, fin dove possibile.

Questo progetto fa parte di questi approfondimenti. Si è reso quindi necessario sviluppare una tecnologia in grado di analizzare un ampio spettro di molecole di origine chimica, metabolica e proteica che consentisse di valutare la qualità dei prodotti ottenuti.

È stata dunque messa a punto una metodica, basata sulla tecnologia SANIST⁵⁻⁶ per l'esecuzione del controllo di purezza di vaccini (approfondimenti in calce).

Risultati e discussione

1. Analisi della composizione dichiarata in bugiardino

In entrambi i lotti di prodotto è stata verificata la presenza dei seguenti composti dichiarati nel bugiardino: Amino acids, Lactose, Mannitol, Sorbitol, Water e Neomycin sulphate.

Segnaliamo questo dato in quanto presenti nella scheda tecnica come eccipienti e residui di lavorazione dichiarati dalla stessa casa produttrice.

2. Analisi della frazione proteica

In entrambi i lotti di prodotto sono stati rilevati frammenti peptidici associati a proteine potenzialmente provenienti dal processo di purificazione, fra cui la **Sarcoplasmic calcium-binding protein**,⁶ **Actina**⁷ e **Vimentina**.

La **Sarcoplasmic calcium-binding protein** è un allergene riconosciuto. Si può ipotizzare che proteine estranee iniettate possano dare fenomeni di ipersensibilità e allergia^{8,9}, soprattutto con i richiami, ma anche autoimmunità per similarità con le proteine umane.

Determinare la quantità di queste proteine è importante poiché maggiore è la quantità più probabilità ci sono che avvenga sensibilizzazione con i richiami vaccinali.

L'actina e la vimentina sono entrambe di origine animale, rispettivamente bovina e di pollo, provenienti dai mezzi di coltura insieme agli aminoacidi ben rappresentati tra le impurezze.

Nome	Database	Peso molecolare (KDa)	Score	Codice
• Actin, cytoplasmic 1	SwissProt	42	77/50	P60712
• Sarcoplasmic calcium-binding protein	NCBI-prot	0,84	37/10	P86909.1

¹ Lett Appl Microbiol. 2015 Feb;60(2):174-80. doi: 10.1111/lam.12355 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25376111>)

² Fuchs F., Biochimie. 2002 Nov;84(11):1173-9 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12595146>)

³ <http://www.camera.it/leg17/491?idLegislatura=17&categoria=022bis&tipologiaDoc=documento&numero=023&doc=pdf>

⁴ http://www.camera.it/leg17/436?shadow_organo_parlamentare=2588

⁵ Albini A. et al., Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Apr 5;9:110. doi:10.3389/fendo.2018.00110. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29674995/>)

⁶ <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/target/gene/3355102>

⁷ <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10008504#section=3D-Conformer>

⁸ <https://www.hindawi.com/journals/mi/2013/261054/>

⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30009963>



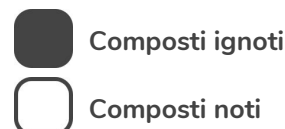
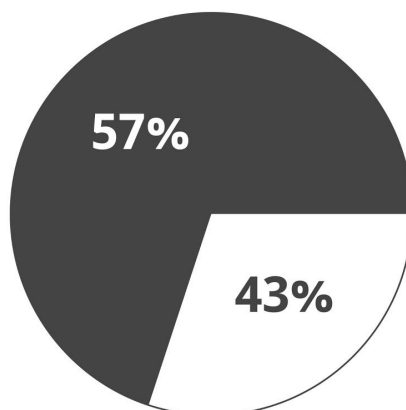
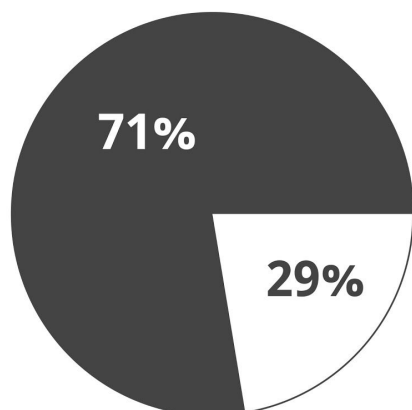
3. Analisi della frazione metabolica

È da segnalare che questo studio di screening fornisce un dato semiquantitativo, che corrisponde ad un intervallo tra i **nanogrammi** e i **microgrammi** come ordine di grandezza indicativo. Per poter avere un dato quantitativo accurato sarà necessario procedere utilizzando standard analitici certificati a titolo noto.

Di seguito riportiamo i risultati di screening identificativo ottenuti nei due lotti sotto esame:

Lotto #1 (A71CB243A)

Lotto #2 (A71CB256A)



Importante notare la notevole differenza tra i due lotti:

Nel Lotto #1 abbiamo 115 segnali
Nel Lotto #2 abbiamo 173 segnali



NOTE PER LA COMPRESIONE: questa è una analisi di primo livello cioè di identificazione in base al peso molecolare, se il risultato è univoco, (cioè ad un dato di peso molecolare è associato un solo composto come struttura) è più probabile che si tratti proprio di quello, ma non ne abbiamo in questa fase la certezza assoluta. Come vedrete, per un certo numero di composti, ad una massa molecolare corrispondono più sostanze

3.1. Vaccino Priorix Tetra - Lotto #1 (A71CB243A)

Sono stati rilevati **115 segnali**, di cui solo una percentuale del **29%** ha restituito una classificazione potenziale (**Tabella 1**).

Deve essere specificato che l'identità dei composti non è certa e deve essere confermata mediante uno screening di secondo livello effettuato con standard analitico certificato.

Infatti, nella fase di screening, lo strumento misura un dato in peso molecolare accurato (errore di misura < 10 ppm). Sulla base di dette misure viene calcolata una formula bruta. Alcune formule possono corrispondere a più composti aventi lo stesso peso molecolare ma diversa identità chimica.



NOTE PER LA COMPRESIONE: in sostanza, il dato certo è che abbiamo ben 115 sostanze chimicamente diverse di cui solo il 29% è noto.



Nel caso del **Lotto #1 (A71CB243A)** sono stati rilevati diversi composti chimici di struttura nota tra i quali*:

Estratto da Tabella 1

Composto	Classificazione
Morfamquat ¹⁰	Erbicida - I diserbanti, detti anche erbicidi , sono sostanze utilizzate per il controllo delle malerbe o piante infestanti ¹¹
Cyflumetofen ¹²	Acaricida - Una sostanza capace di controllare, limitare, respingere o distruggere gli acari, o di opporsi al loro sviluppo ¹³
Alcaloidi	Con il termine alcaloide si intende una sostanza organica, prevalentemente di origine vegetale, avente gruppi amminici tali da impartire alla struttura un carattere basico, e dotata di grandi effetti farmacologici in relazione all'assunzione di piccole dosi di sostanza ¹⁴
Lincomycin Hydrochloride ¹⁵ , Amoxicillin o cefalosporina	Antibiotici , ovvero una sostanza prodotta da un microrganismo, capace di ucciderne altri ¹⁶
3-Methyleneoxindole	I farmaci antivirali sono una categoria di chemioterapici attivi contro infezioni causate dai virus ¹⁷
Metaboliti batterici, umani e delle piante	Metabolita della morfina
1-Hydroxypyrene ¹⁸	Metabolita umano

A questi si aggiungono probabili contaminazioni di cui andrebbe indagata in maniera specifica l'origine:

Tamsulosin	È un alfa-bloccante selettivo utilizzato nel farmaco Duodart, di GlaxoSmithKline, per la cura dell'iperplasia prostatica benigna ¹⁹
Sildenafil	Il Sildenafil viene utilizzato nel trattamento della disfunzione erettile e per migliorare le capacità di esercizio nei pazienti adulti affetti da ipertensione polmonare. Il Sildenafil è conosciuto con il nome commerciale Viagra della Pfizer ²⁰⁻²¹
Gabapentin	Il gabapentin è il nome del principio attivo indicato specificamente nel dolore postepilettico e nell'epilessia parziale resistente alle terapie standard. Viene commercializzato sotto vari nomi, tra cui Neurontin o Horizant ²²
Atovaquone	L'Atovaquone è un composto organico utilizzato come farmaco nel trattamento della malaria. Di norma somministrato in associazione con il proguanil, biguanide attiva sul plasmodio della malaria ²³

¹⁰ <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Morfamquat>

¹¹ <https://it.wikipedia.org/wiki/Diserbante>

¹² <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11496052>

¹³ <https://it.wikipedia.org/wiki/Acaricida>

¹⁴ <https://it.wikipedia.org/wiki/Alcaloidi>

¹⁵ https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lincomycin_hydrochloride

¹⁶ <https://it.wikipedia.org/wiki/Antibiotico>

¹⁷ <https://it.wikipedia.org/wiki/Antivirale>

¹⁸ <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1-hydroxypyrene>

¹⁹ <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-receives-european-approval-for-duodart/>

²⁰ https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/viagra-epar-product-information_it.pdf

²¹ <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/viagra>

²² <https://it.wikipedia.org/wiki/Gabapentin>

²³ <https://it.wikipedia.org/wiki/Atovaquone>



3.2. Vaccino Priorix Tetra - Lotto #2 (A71CB256A)

Sono stati rilevati **173 segnali**, di cui solo una percentuale del **43%** ha restituito una classificazione potenziale (**Tabella 2**).

Deve essere specificato che l'identità dei composti non è certa e deve essere confermata mediante uno screening di secondo livello effettuato con standard analitico certificato.

Infatti, nella fase di screening, lo strumento misura un dato in peso molecolare accurato (errore di misura < 10 ppm). Sulla base di dette misure viene calcolata una formula bruta. Alcune formule possono corrispondere a più composti aventi lo stesso peso molecolare ma diversa identità chimica.

Estratto da Tabella 2

Composto	Classificazione
Morfamquat ¹⁰	Erbicida - I diserbanti, detti anche erbicidi , sono sostanze utilizzate per il controllo delle malerbe o piante infestanti ¹¹
Cyflumetofen ¹²	Acaricida - Una sostanza capace di controllare, limitare, respingere o distruggere gli acari, o di opporsi al loro sviluppo ¹³
Alcaloidi	Con il termine alcaloide si intende una sostanza organica, prevalentemente di origine vegetale, avente gruppi amminici tali da impartire alla struttura un carattere basico, e dotata di grandi effetti farmacologici in relazione all'assunzione di piccole dosi di sostanza ¹⁴
Lincomycin Hydrochloride, ¹⁵ Amoxicillin o cefalosporina e OA-6129 E ²⁴	Antibiotici , ovvero una sostanza prodotta da un microrganismo, capace di ucciderne altri ¹⁶
Metaboliti batterici, umani e delle piante	Metabolita della morfina
1-Hydroxypyrene ¹⁸	Metabolita umano
Fluchloralin ²⁵	Il Fluchloralin è stato usato come erbicida. L'effetto è dovuto all'inibizione della formazione di microtubuli. La sostanza attiva fluchloralin non è inclusa nell'elenco dei prodotti fitosanitari autorizzati nell'UE. In Germania, Austria e Svizzera non è autorizzato alcun prodotto fitosanitario contenente Fluchloralin. La sua tossicità è nota.

A questi si aggiungono probabili contaminazioni di cui andrebbe indagata in maniera specifica l'origine:

Acetylleucyl-leucyl-norleucinal ²⁶	Tripeptide, inibitore delle proteasi
AMD 070 ²⁷	Farmaco sperimentale contro l'HIV
Debrisoquin ²⁸	Membro delle isochinoline, agente adrenergico
Atovaquone	L'Atovaquone è un composto organico utilizzato come farmaco nel trattamento della malaria. Viene di norma somministrato in associazione con il proguanil, biguanide attiva sul plasmodio della malaria ²³
Vigabatrin	Il Vigabatrin è un farmaco anticonvulsante che inibisce il catabolismo del GABA, agendo come substrato suicida sulla GABA-transaminasi, l'enzima responsabile della degradazione del GABA, principale neurotrasmettitore di tipo inibitorio nell'uomo ²⁹
Sildenafil	Il Sildenafil viene utilizzato nel trattamento della disfunzione erettile e per migliorare le capacità di esercizio nei pazienti adulti affetti da ipertensione polmonare. Il Sildenafil è conosciuto con il nome commerciale Viagra della Pfizer ¹⁹⁻²⁰

²⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6547129>

²⁵ <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/fluchloralin>

²⁶ <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/110044-82-1>

²⁷ <https://aidsinfo.nih.gov/drugs/517/amd-070/0/patient>

²⁸ <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Debrisoquine>

²⁹ <https://it.wikipedia.org/wiki/Vigabatrin>



5. Considerazioni finali

Dalle analisi effettuate sui due lotti risulta essere presente una variabilità significativa nel contenuto di contaminanti ed impurezze; di queste, gran parte non sono state caratterizzate utilizzando le banche dati metaboliche e proteiche di riferimento (KEGG, NCBI-Prot e SwissProt).⁸⁻⁹ Emerge una criticità nella contaminazione da parte di svariati composti potenzialmente o sicuramente nocivi per la salute umana.

In sintesi, le prime domande che ci siamo posti, e relative risposte ottenute, sono le seguenti:

1. Sono presenti le sostanze chimiche riportate nella scheda tecnica?	Sì
2. Sono presenti contaminazioni chimiche e proteiche?	Sì
3. Quanti sono i composti contaminanti?	Da 115 a 173
4. Cosa sono?	Proteine, metaboliti, composti chimici di sintesi

A questo punto

1. Abbiamo identificato essere presenti tra le proteine l'actina e la vimentina
2. tutti gli altri composti sono probabili come struttura
3. ogni composto rilevato è al di sopra dei nanogrammi come quantità

A questo punto

1. identificare in maniera certa almeno i 9 nove composti probabili più interessanti, per iniziare (vedi punto 6)
2. determinare la quantità esatta di ciascun contaminante

6. Sviluppi futuri della ricerca

Saranno eseguite le analisi di conferma, di identità, mediante la tecnica "Tandem Mass Spectrometry (MS/MS)" associata all'ausilio di standard analitici certificati. Le analisi saranno eseguite in conformità alle direttive europee (EU directive 2002/657/EC) utili per l'identificazione dei composti.

In particolare l'indagine avrà come obiettivo la conferma delle seguenti sostanze e la valutazione del grado di tossicità:

1. Morfamquat
2. Cyflumetofen
3. Lincomycin
4. Amoxicillin
5. Tamsulosin
6. Sildenafil
7. Gabapentin
8. Atovaquone
9. Sarcoplasmic calcium-binding protein



7. Descrizione della tecnologia SANIST

L'innovativa piattaforma SANIST riconosciuta a livello internazionale, mediante pubblicazioni su riviste scientifiche pre-referate ³⁰⁻³¹ è stata utilizzata per eseguire un primo screening identificativo sui vaccini di interesse.

8. Dettagli relativi alla metodica analitica

La tecnologia SANIST è composta da:

- un **kit** per l'estrazione degli analiti (le sostanze incognite da determinare);
- il sistema di analisi **LC-SACI/ESI-MS** ⁶ che consente di ridurre il rumore chimico degli spettrometri di massa ed ottenere una migliore rilevazione dei segnali strumentali;
- il **Sistema di elaborazione dati SANIST** ⁵⁻⁶ costituita da una piattaforma di bioinformatica locale e di rete in grado di elaborare i dati mediante l'ausilio di banche dati dedicate ed algoritmi personalizzati. Si specifica che, nella fase di screening, i riconoscimenti sono effettuati nell'ambito della ricerca scientifica e tramite ricerca nelle banche ufficiali (KEGG, NCBI-Prot e SwissProt) ³²⁻³³ senza l'ausilio di standard analitici certificati. **Si rende quindi necessario effettuare un'analisi di secondo livello con standard analitici certificati per confermarne l'identità.**

9. Settori di applicazione della tecnologia SANIST

La **piattaforma SANIST** è applicabile fino ad oggi nei seguenti campi:

- Nella **ricerca clinica** di marcatori di malattie e loro applicazione diretta nel campo diagnostico.
- Servizi alimentari**, tracciabilità alimentare. Studi comparativi per determinare la qualità dei prodotti basati sulla loro complessa composizione molecolare. Controllo di contraffazione alimentare.
- Settore Nutraceutico**, sviluppo del valore nutrizionale di un integratore alimentare basato sulla sua composizione molecolare. Ricerca contraffatta (ad esempio: aggiunta di farmaci).
- Settore farmaceutico**, controllo di farmaci e ricerca di biomolecole attive.
- Industria cosmetica**: la composizione molecolare dei prodotti cosmetici può essere attentamente monitorata e correlata con la qualità del prodotto.

³⁰ Albini A. et al., Rapid Commun Mass Spectrom. 2015 Oct 15;29(19):1703-10. doi: 20.1002/rcm.7270. (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/rcm.7270>)

³¹ Cristoni S. et al., J Mass Spectrom. 2017 Jan;52(1):16-21. doi:10.1002/jms.3895. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27776380>)

³² Kanehisa M. et al., Nucleic Acids Res. 2017 Jan 4;45(D1):D353-D361. doi:10.1093/nar/gkw1092. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5210567/>)

³³ Cristoni S. et al., Expert Rev Proteomics. 2004 Dec; 1(4):469-83. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15966842>)



10. Come leggere le tabelle

Questa è una fase di screening, lo strumento misura un dato in peso molecolare accurato (errore di misura < 10 ppm). Sulla base di dette misure viene calcolata una formula bruta. Alcune formule possono corrispondere a più composti aventi lo stesso peso molecolare ma diversa identità chimica.

Esempio di un solo componente associato:

▪ Atovaquone	Farmaco per il trattamento della malaria
--------------	--

In questo esempio, lo strumento ha rilevato un segnale con un determinato peso molecolare. Inserendo la formula bruta nelle banche dati, è stato possibile associare **un componente probabile**.

Esempio di un solo componente associato:

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Spiramine A ▪ Butoxydim 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diterpenoide ▪ Butanone usato come erbicida
--	--

In questo esempio, lo strumento ha rilevato un segnale con un determinato peso molecolare. Inserendo la formula bruta nelle banche dati, è possibile associare **due componenti probabili**.

11. Tabelle complete dei contaminanti

Tabella 1 - Lotto #1 (A71CB243A)

▪ Zizybeoside I	▪ Glicoside
▪ L-Tyrosine	▪ Aa, Usato per preparazione vaccino contro rotavirus (Rotarix)
▪ N-acetyl-D-fucosamine	▪ Componente del polisaccaride di alcuni ceppi di Staphilococcus Aureus. Vaccini basati sui carboidrati.
▪ Morfamquat	▪ Erbicida biperidinico
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Magnocurarine ▪ Lotusine 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Membro delle isochinoline ▪ Membro delle isochinoline. Alcaloide con attività antibatterica e antipertensiva
▪ L-Tryptophan	▪ Amminoacido
▪ L-Threonine	▪ Amminoacido
▪ L-Proline	▪ Amminoacido
▪ L-Phenilalanine	▪ Amminoacido
▪ L-Methionine	▪ Amminoacido
▪ L-Lysine	▪ Amminoacido
▪ L-Leucine	▪ Amminoacido
▪ Lincomycin Hydrochloride	▪ Antibiotico prodotto da Streptomyces lincolnensis
▪ Lichenin	▪ Glucano. Studio per usare i glucani come adiuvanti dei vaccini
▪ L-Histidine	▪ Amminoacido
▪ L-arginine	▪ Amminoacido
▪ Lactose	▪ Aggiunto come stabilizzante
▪ Justicidin B	▪ Lignano
▪ Iridodial Glucoside Tetraacetate	▪ Terpene glicoside



<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ethyl cinnamine ▪ Lachnophyllum ester 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estere dell'acido cinnamico e dell'etanolo ▪ Estere di un acido grasso.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erastin 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Molecola in grado di iniziare la morte cellulare ferroptotica.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ D-Valine 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Amminoacido
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Deethylatrazine ▪ 3-indoleacrylate 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metabolita dell'erbicida atrazina ▪ Acido monocarbossilico
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-Methyltetrahydrofolate 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Forma di vitamina B (acido folico). ▪ I leucociti producono la formaldeide a partire dal n5- Methyltetrahydrofolate.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-amino-6-(phosphoribosyl)uracil ▪ phenolsulfonphthalein 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metabolita di E. coli ▪ indicatore di pH (rosso)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 5,10-methylethilenetetrahydrofolate 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Intermedio della detossificazione della formaldeide
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3-o-ethyl ascorbic acid 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Derivato della vitamina C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3-Methyleneoxindole 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Attività anti-virale contro Herpes, Mengo, Poliovirus e Sindbisvirus
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3-Buten-1-amine 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alchilammide
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2-Oxosuberate 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acido dicarbossilico
<ul style="list-style-type: none"> ▪ (R)-2-Methylpyrrolidine 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pirrolidina
<ul style="list-style-type: none"> ▪ (4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-Docosahexaenoic acid ethyl ester 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acido grasso poliinsaturo
<ul style="list-style-type: none"> ▪ THTC 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ -
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamsulosin 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Principio attivo per la ritenzione urinaria
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sildenafil 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ In combinazione col vaccino dell'influenza uccide i tumori
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Senampeline A 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alcaloide
<ul style="list-style-type: none"> ▪ N-methyltryptamine ▪ Gramine 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alcaloide derivato dal triptofano ▪ Alcaloide delle graminacee
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Morphine-6-glucuronide 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metabolita della morfina. Studi su vaccini coniugati alla morfina
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erysotrine ▪ 3-Methoxyestra-1,3,5(10)-triene-16,17-dione 16-oxime 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alcaloide ▪ Steroide
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gibberellin 2-O-beta-D-glucoside 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ -
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gabapentin 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Principio attivo di un farmaco contro l'epilessia
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dihydrochelirubine ▪ 6-oxochelerithrine ▪ 7,8-Didemethyl-8-hydroxy-5-deazariboflavin 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alcaloide diidrobenzofenantridinico ▪ Alcaloide ▪ Riboflavina
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cyflumetofen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acaricida per il controllo degli acari di ragno
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Colchicoside 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alcaloide. Membro delle acetamidi
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cassythine ▪ (6-alpha-D-glucosaminy)-1D-myo inositol 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alcaloide ▪ Derivato di una D-glucosaminide e un monosaccaride
<ul style="list-style-type: none"> ▪ bis-D-fructose 2', 1:2, 1'-dianhydride ▪ D-Fructofuranose 1,2':2,3'-dianhydride ▪ Levofuraltadone 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zucchero dianidride ▪ Zucchero dianidride ▪ ¶Antibiotico che può essere usato in combinazione con un vaccino costituito da cellule ibride per il trattamento del cancro ▪ ¶Composto eterotetraciclico
<ul style="list-style-type: none"> ▪ mycocyclosin 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atovaquone 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Farmaco per il trattamento della malaria
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Amoxicillin ▪ Cephalexin monohydrate ▪ Cefroxadine 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antibiotico ▪ ¶Antibiotico che diminuisce l'efficacia dei vaccini ▪ Antibiotico cefalosporinico
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 7-deoxyloganate ▪ 8-epideoxyloganic acid 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metabolita delle piante ▪ Metabolita delle piante
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 4-Guanidinobutanal/piperazine-2-carboxamide 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ -
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2-N, 6-N-Bis(2,3-dihydroxy benzoyl)-L-Lysine amide 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ -



▪ 1-Hydroxypyrene	▪ Metabolita umano (pirene)
▪ 17beta-hydroxy-4,17-dimethyl-4-azaandrost-5-en-3-one	▪ -

Tabella 2 - Lotto #2 (A71CB256A)

▪ Zizybeoside I	▪ Glicoside
▪ Viguiestenin ▪ Picrasin G	▪ Germacranolide (origine vegetale) ▪ Triterpenoide
▪ Trans-cinnamate ▪ Dihydrocoumarin ▪ 4-Hydroxycinnamyl aldehyde ▪ 3-hydroxy-1-indanone ▪ 3-Isochromanone ▪ Cinnamic acid ▪ Pyruvophenone	▪ Base coniugata dell'acido cinnamico ▪ ¶Metabolita delle piante ▪ Metabolita delle piante ▪ - ▪ ¶Composto di origine fungina ▪ ¶Composto di origine vegetale ▪ ¶Composto presente nel caffè
▪ THTC	▪ -
▪ Tamsulosin	▪ Principio attivo per la ritenzione urinaria
▪ Lactose	▪ Aggiunto come stabilizzante
▪ Spiramine A ▪ Butoxydim	▪ Diterpenoide ▪ Butanone usato come erbicida
▪ Sildenafil	▪ In combinazione col vaccino dell'influenza uccide i tumori
▪ Senampeline A	▪ Alcaloide
▪ Pradimicin B ▪ Sanggenon C ▪ Sanggenon D	▪ Membro delle prodimicine isolato da Actinomadura hibisca ▪ ¶Diarileptanoide ▪ ¶Diarileptanoide
▪ Piperidine / (R)-2-Methylpyrrolidine	▪ Composto di origine vegetale ▪ Pirrolidina
▪ OA-6129 E	▪ Carbapenem con attività antibiotica
▪ N-methyltryptamine ▪ Gramine ▪ Alpha-methyltryptamine	▪ Alcaloide derivato dal triptofano ▪ Alcaloide delle graminacee ▪ Farmaco psichedelico
▪ Nicotyrine ▪ 1,5-Naphthylenediamine	▪ Membro delle piridine ▪ Agente carcinogenico
▪ N-acetyl-D-fucosamine	▪ Componente del polisaccaride di alcuni ceppi di Staphilococcus Aureus. Vaccini basati sui carboidrati
▪ Morphine-6-glucuronide	▪ Metabolita della morfina. Studi su vaccini coniugati alla morfina
▪ Morfamquat	▪ Erbicida biperidinico
▪ Militarinone A	▪ Alcaloide piridinico di origine fungina
▪ Magnoshinin ▪ Eplerenone /	▪ Neolignano, membro dei metossibenzeni ▪ Farmaco diuretico
▪ Estra-1,3,5(10)-triene-3,6alpha,17beta-triol triacetate ▪ Estra-1,3,5(10)-triene-3,6beta,17beta-triol triacetate	▪ Estere steroideo ▪ -
▪ L-Valine	▪ Aa
▪ L-Tyrosine	▪ Aa, Usato per preparazione vaccino contro rotavirus (Rotarix)
▪ L-Tryptophan	▪ Amminoacido
▪ L-Threonine	▪ Amminoacido
▪ L-Proline	▪ Amminoacido
▪ L-pipecolate	▪ Coniugato dell'acido L-pipecolico (metabolita del sangue umano)



<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1-Aminocyclopentanecarboxylate ▪ N4-Acetylaminobutanal ▪ Vigabatrin 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ - ▪ ¶ Intermedio del ciclo dell'urea ▪ ¶ Farmaco anti-convulsivante
<ul style="list-style-type: none"> ▪ L-Phenilalanine 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Amminoacido
<ul style="list-style-type: none"> ▪ L-Methionine 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Amminoacido
<ul style="list-style-type: none"> ▪ L-Lysine 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Amminoacido
<ul style="list-style-type: none"> ▪ L-Leucine 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Amminoacido
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lyncomycin hydrochloride 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antibiotico
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lichenin 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glucano. Studio per usare i glucani come adiuvanti dei vaccini
<ul style="list-style-type: none"> ▪ L-Histidine 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Amminoacido
<ul style="list-style-type: none"> ▪ L-Arginine 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Amminoacido
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Justicidin B 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lignano
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Isosamidin ▪ Peucenidin ▪ Pteryxin ▪ Samidin ▪ 2-(4-(ethoxyphenyl)-5,6,7,8-tetramethoxy-4H-1-benzopyran-4-one ▪ 5'-Demethylatein 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Membro delle cumarine (origine vegetale) ▪ Furanocumarina ▪ ¶ Membro delle cumarine (origine vegetale) ▪ Membro delle cumarine (origine vegetale) ▪ Tetrametossiflavone ▪ Metabolita delle piante
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Isobutyronitrile ▪ 1-Pyrroline 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nitrile alifatico, composto organico volatile ▪ Immina ciclica
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Iridodial Glucoside Tetraacetate ▪ 8-epiiridodial glucoside tetraacetate 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Terpene glicoside ▪ glicoside terpenico
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Guanine 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Base azotata purinica
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gibberellin 2-O-beta-D-glucoside 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glicoside
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fluchloralin 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nitrocomposto. Erbicida
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ethylmorphine ▪ ¶ Armepavine ▪ ¶ Erysotrine ▪ Laurifine ▪ ¶ 6-Ethylmorphine ▪ 3-Methoxyestra-1,3,5(10)-triene-16,17-dione 16-oxime 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analgesico oppioide e antitosse ▪ Isochinolina ▪ ¶ Alcaloide ▪ Metossibenzene ▪ Alcaloide morfinano ▪ Steroide
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erastin 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Molecola in grado di iniziare la morte cellulare ferroptica
<ul style="list-style-type: none"> ▪ D-ribose 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboidrato
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dimethylenetriurea ▪ Dihydroaceanthrylene 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Membro delle uree condensate, presente nei fertilizzanti ▪ Membro degli antraceni, pesticida
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dihydrochelirubine ▪ 6-oxochelirithine ▪ 7,8-Didemethyl-8-hydroxy-5-deazariboflavin 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alcaloide diidrobenzofenantridinico ▪ Alcaloide ▪ Riboflavina
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Digitalose ▪ D-Thevetose 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zucchero ▪ Zucchero
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Deethylatrazine ▪ 3-indoleacrylate 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metabolita dell'erbicida atrazina ▪ Acido monocarbossilico
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Debrisoquin 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Membro delle isochinoline, agente adrenergico
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diamino-alpha-keto-dimethylphosphinothricin 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ -
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cyflumetofen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acaricida per il controllo degli acari di ragno
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Colchicoside 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alcaloide. Membro delle acetamidi
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cassythine ▪ 6-alpha-D-glucosaminy)-1D-myo inositol 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alcaloide ▪ Derivato di una D-glucosaminide e un monosaccaride
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Capillanol 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alcol alifatico
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Brunfelsamidine ▪ ¶N,N,N trimethylmethanaminium Chloride 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Composto velenoso di origine vegetale ▪ -



<ul style="list-style-type: none"> ▪ bis-D-fructose 2', 1:2, 1'-dianhydride ▪ D-Fructofuranose 1,2':2,3'-dianhydride ▪ Prazepam ▪ 2,3-Dehydro-UWM6 ▪ Levofuraltadone 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zucchero dianidride ▪ Zucchero dianidride ▪ ¶¶Derivato benzodiazepinico ▪ ¶¶Membro dei fenantreni ▪ Antibiotico che può essere usato in combinazione con un vaccino costituito da cellule ibride per il trattamento del cancro ▪ Composto eterotetraciclico
<ul style="list-style-type: none"> ▪ mycocyclusin 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metallo alcalino
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Barium cation 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Farmaco per il trattamento della malaria
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atovaquone 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antibiotico ▪ ¶¶Antibiotico che diminuisce l'efficacia dei vaccini ▪ Antibiotico cefalosporinico ▪ Etere aromatico
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Amoxicillin ▪ Cephalexin monohydrate ▪ Cefroxadine ▪ CGP 28-392 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Farmaco anti-HIV in studio
<ul style="list-style-type: none"> ▪ AMD 070 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tripeptide, inibitore delle proteasi
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acetylleucyl-leucyl-norleucinal 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metabolita delle piante ▪ Metabolita delle piante ▪ Membro delle benzammidi ▪ Alchilbenzene
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 7-deoxyloganate ▪ 8-epideoxyloganic acid ▪ Y395153 ▪ AL-294 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Forma di vitamina B (acido folico). I leucociti producono la formaldeide a partire dal n5- Methyltetrahydrofolate
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-Methyltetrahydrofolate 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metabolita di E. coli ▪ Derivato dell'acido isocitrico ▪ - ▪ ¶¶Indicatore di pH (rosso) ▪ Insetticida carbamato
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-amino-6-(phosphoribosyl)uracil ▪ 2-caffeoylisocitrate ▪ WIN56291 ▪ Phenolsulfonphthalein ▪ Thiodicarb 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Intermedio della detossificazione della formaldeide ▪ Antibiotico ▪ Benzoisocromanechinone
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 5,10-methylethilenetetrahydrofolate ▪ Minocycline ▪ Medermycin 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ -
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 4-Guanidinobutanal/ piperazine-2-carboxamide 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Composto organico idrossilico
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 4-Fluorocyclohexadiene-cis,cis-1,2-diol 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Derivato della vitamina C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3-o-ethyl ascorbic acid 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Xilosio fosfato
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3-O-(6-O-alpha-D-xylosylphospho-alpha-D-mannopyranosyl)-alpha-D-mannopyranose 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Membro degli ossindoli ▪ ¶- ▪ ¶¶Intermedio della degradazione microbica della chinolina ▪ Monoidrossichinolina ▪ - ▪ ¶¶Metabolita del triptofano sintetizzato dai batteri gastrointestinali ▪ Derivato della chinolina eterociclica
<ul style="list-style-type: none"> 3-Methyleneoxindole ▪ Isocarbostryl ▪ Quinolin-2-ol 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alchilammide
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 4-Hydroxyquinoline ▪ 2(1H)-quinolinone ▪ Indole-3-carboxaldehyde 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acido dicarbossilico
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 8-Hydroxyquinoline 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ammina derivata dal naftalene ▪ Ammina derivata dal naftalene
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3-Buten-1-amine 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ -
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2-Oxosuberate 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metabolita umano (pirene)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2-Naphthylamine ▪ 1-Naphthylamine 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2-N, 6-N-Bis(2,3-dihydroxy benzoyl)-L-Lysine amide 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1-Hydroxypyrene 	

