



L'ATTIVITÀ DI CONTROLLO DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è uno dei più importanti centri di ricerca, controllo e consulenza in materia di sanità pubblica in Italia ed è il principale organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale.

L'ISS fa parte della rete europea dei *Laboratori Ufficiali di Controllo dei Medicinali (OMCL)*, pubbliche istituzioni che supportano le Autorità competenti nel controllo della qualità dei prodotti medicinali prima e dopo la loro immissione in commercio. Il network degli OMCL è coordinato dall'EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, il direttorato farmaceutico del Consiglio d'Europa).

L'ISS è il laboratorio nazionale di controllo cui Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali, AIFA e forze di polizia affidano i prodotti sospettati di essere fuori specifica, illegali o contraffatti, per l'esecuzione di analisi ufficiali.

Il Dipartimento del Farmaco dell'ISS svolge attività di controllo e valutazione della qualità dei farmaci chimici in collaborazione con istituzioni nazionali e internazionali (*AIFA, Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali, SSN, Regioni, EMEA, EDQM, CoE, OMS*). Tali attività possono essere così riassunte:

- Attività di valutazione e di controllo delle composizioni dei medicinali nell'ambito del *programma annuale di controllo* delle composizioni dei medicinali (D.L. 24 aprile 2006, n. 219).
- Attività di valutazione e di controllo connessa alla *presenza di corpi estranei e di difetti* (D.M. 27 febbraio 2001).
- Attività di valutazione e di controllo connessa alle *reazioni avverse*.
- Attività di valutazione e di controllo a seguito di richieste dell'*Autorità Giudiziaria*.
- Attività di valutazione e di controllo connessa al commercio di *farmaci contraffatti e/o illegali*.
- Attività di controllo nell'ambito del network degli OMCL (EDQM) su prodotti approvati con procedure Centralizzate, Decentrate e di Mutuo Riconoscimento (CAP, DCP, MRP).

L'attività di controllo su campioni sospetti e l'individuazione di farmaci contraffatti

La qualità di un medicinale è correlata alla qualità dei principi attivi, degli eccipienti e ai processi di produzione ed influenza il rapporto rischio/beneficio dello stesso. Il *Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219* definisce i requisiti che un medicinale deve possedere al fine di garantirne qualità, sicurezza ed efficacia e assicurare la tutela della salute pubblica.

I farmaci contraffatti non sono mai equivalenti in qualità, sicurezza ed efficacia ai corrispondenti farmaci originali. Anche quando contengono la corretta quantità di principio attivo, la loro produzione e distribuzione non avvengono secondo le Norme di Buona Fabbricazione (NBF, in inglese GMP) imposte al prodotto autentico dall'industria farmaceutica. Pertanto, la contraffazione dei medicinali, non può essere considerata solamente una violazione del brevetto o del marchio, ma un grave problema di salute pubblica.

Da alcuni anni il Dipartimento del Farmaco dell'ISS lavora attivamente per contrastare il fenomeno della contraffazione farmaceutica svolgendo molteplici attività istituzionali di controllo e di ricerca. In particolare,

- partecipa, in qualità di membro, alle attività di IMPACT Italia per la valutazione dell'entità del fenomeno in Italia, per la definizione delle modalità di raccolta dei dati, per la sensibilizzazione degli operatori sanitari, per la formulazione di proposte relative a modifiche normative e per il rafforzamento della cooperazione internazionale. In particolare, i rappresentanti del Dipartimento del Farmaco si occupano dello sviluppo di linee guida tecniche e di strategie analitiche per l'individuazione e l'analisi di medicinali contraffatti;
- svolge ricerche per lo sviluppo e la convalida di metodi analitici di screening e di metodi chimico-fisici innovativi per l'individuazione e lo studio di farmaci potenzialmente contraffatti;
- applica i metodi sviluppati a farmaci potenzialmente contraffatti provenienti da Paesi in via di sviluppo, per la valutazione della diffusione del fenomeno;
- effettua analisi di farmaci potenzialmente contraffatti sequestrati sul territorio nazionale;
- collabora con l'AIFA e con il Ministero del Lavoro, della salute e delle politiche sociali per le attività di informazione e formazione inerenti alla problematica;
- elabora Procedure Operative *ad hoc*;
- collabora con il network europeo degli OMCL per le attività inerenti alla contraffazione farmaceutica

Iter analitico di un campione potenzialmente contraffatto.

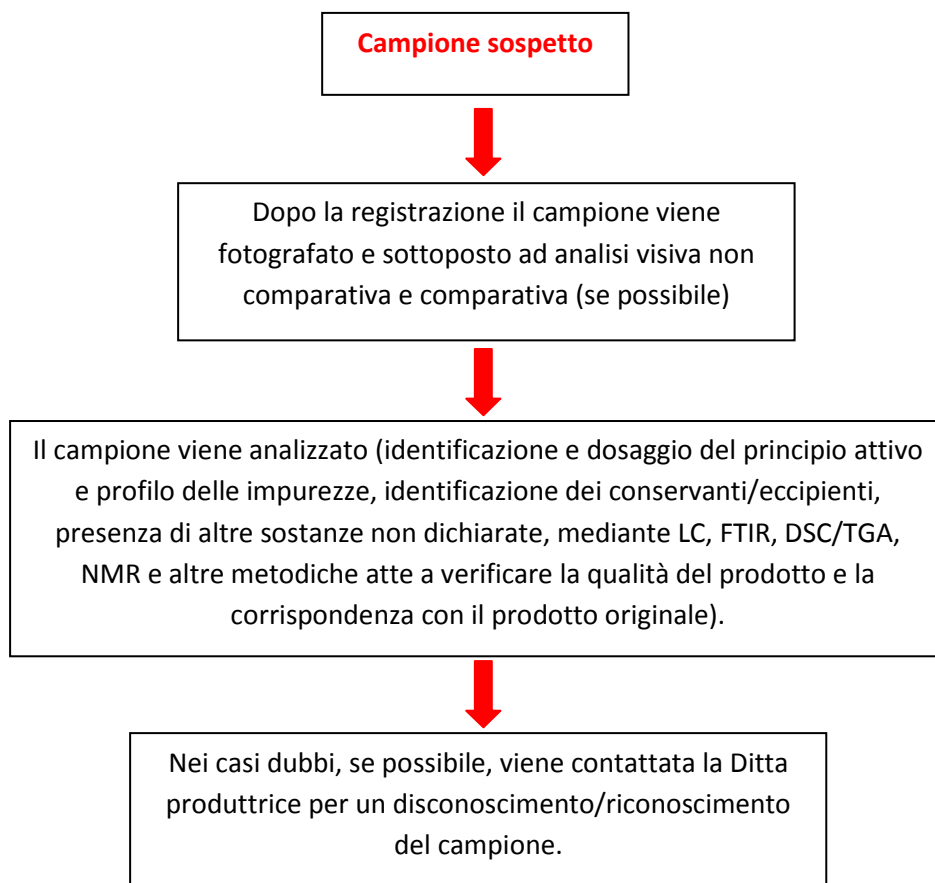
Il campione sospetto pervenuto all'ISS per le analisi viene registrato, fotografato e sottoposto ad analisi visiva. Si procede quindi, quando possibile, alla comparazione con un campione originale della Ditta produttrice secondo una Procedura Operativa Standard (SOP) elaborata dall'ISS. Vengono osservate dettagliatamente tutte le caratteristiche del confezionamento secondario (astuccio esterno del prodotto medicinale), di quello primario (confezionamento a diretto contatto con il medicinale, come blister, fiale, flaconi, ecc.), del foglietto illustrativo e del prodotto medicinale, comparandole, possibilmente, con il campione originale: forma, colore e dimensioni del confezionamento, scritte (colore, dimensione, carattere, lingua, presenza di errori, ecc.), codice a barre e scritta in *braille*, nome del farmaco e del titolare di A.I.C., logo e ologramma (se presente), dosaggio dichiarato, numero di lotto e data di scadenza; caratteristiche fisiche del prodotto medicinale (dimensioni, colore, forma, caratteristiche delle eventuali incisioni e uniformità di rivestimento nel caso di compresse, ecc.).

Mediante un densitometro viene effettuata una misura comparativa del colore (come spettro di assorbimento e in scala pantone) sia sui colori presenti sul confezionamento secondario sia sul colore della forma farmaceutica (compresse e capsule).

Vengono quindi eseguite tutte le analisi atte a verificare la qualità del prodotto e la sua identità rispetto al campione originale: identificazione e dosaggio del principio attivo e profilo delle impurezze, identificazione di eventuali conservanti/eccipienti mediante cromatografia liquida (LC) o altro metodo idoneo, come previsto per il prodotto sulla base del dossier di registrazione o dei metodi ufficiali di Farmacopea, analisi mediante spettrometria infrarossa (FTIR), analisi termogravimetrica (DSC/TGA). Vengono inoltre effettuate analisi complementari quali: l'analisi al microscopio, la determinazione del peso medio e dell'uniformità di massa, il test di disaggregazione e/o di dissoluzione nel caso di compresse e capsule; la misura della densità/viscosità e del pH nel caso di forme farmaceutiche liquide; la risonanza magnetica nucleare (NMR) e la cromatografia liquida con rivelatore a spettrometria di massa (LC-MS) per l'identificazione di sostanze non dichiarate in etichetta, ecc. Nel caso di medicinali iniettabili si procede inoltre alla verifica della sterilità o del contenuto di endotossine batteriche.

Qualora non siano reperibili i medicinali originali e la documentazione chimico-farmaceutica della Ditta produttrice, l'analisi visiva del campione viene comunque effettuata in modo non comparativo e vengono applicati metodi di analisi ufficiali, quali quelli di Farmacopea, o altri metodi convalidati, provvedendo ad una parziale riconvalida del metodo per l'analisi del prodotto in esame.

Schema degli accertamenti effettuati su un campione medicinale sospetto



Tipologie di campioni analizzati per sospetta contraffazione

Le tipologie di campioni analizzati per sospetta contraffazione negli ultimi quattro anni sono di seguito riportate.

- Prodotti anabolizzanti (sequestri Carabinieri NAS e acquisti in internet nell'ambito del progetto AIFA/WHO)
- Prodotti contro l'impotenza a base di sildenafil, tadalafil e vardenafil (sequestri G.d.F. e acquisti in internet)
- Prodotti illegali per uso topico (creme e gel) a base di antiinfiammatori (sequestri Carabinieri NAS e campionamento programmato dall'AIFA)
- Prodotti psicotropici (campionamento programmato dall'AIFA su segnalazione)
- Prodotti antibiotici illegali di origine cinese (sequestri Carabinieri NAS)
- Materia prima eparina (campionamento programmato dall'AIFA).

Esempi di individuazione di farmaci contraffatti

Medicinale anabolizzante illegale sequestrato dai Carabinieri NAS

Il medicinale, "Primobolan Depot", anabolizzante iniettabile a base di metenolone enantato, venduto in Italia attraverso la rete illegale, è stato inviato all'ISS per analisi. Il prodotto, sequestrato in tre differenti tipologie di confezionamento (A, B e C, Fig. 1 a), imitava un prodotto autorizzato per

il commercio in Spagna. Tuttavia l'analisi visiva evidenziava differenze nei confezionamenti secondario e primario. In particolare si osservava la presenza sul confezionamento secondario di un logo che imitava quello originale, ma con palesi differenze evidenziabili previo ingrandimento al computer dell'immagine scansionata (Fig. 1 b); sull'astuccio erano presenti colorazioni oro e rosso che, analizzate strumentalmente, risultavano differenti da quelle della confezione originale. Le fiale apparivano di altezza differente tra loro e con strisce e puntini colorati serigrafati in modo non omogeneo. Le caratteristiche delle tre tipologie erano le seguenti:

- A: contenente 1 fiala; il numero di lotto e la data di scadenza coincidevano sul confezionamento secondario e primario;
- B: contenente 1 fiala; il numero di lotto e la data di scadenza dichiarata sul confezionamento secondario erano differenti da quanto dichiarato sull'etichetta della fiala;
- C: contenente 3 fiale; la data di scadenza dichiarata sul confezionamento secondario era differente da quella dichiarata sull'etichetta delle fiale.

A, B e C contenevano un liquido con densità e colorazione differente dal campione originale della Ditta. L'identificazione e il dosaggio del principio attivo mediante LC (metodo convalidato della Ditta produttrice) ha dato i seguenti risultati:

- A e B: assenza del principio attivo e del conservante; probabile presenza dell'eccipiente (olio di ricino) di qualità differente rispetto al campione originale.
- C: assenza del principio attivo (metenolone enantato), del conservante (benzyl benzoato) e dell'eccipiente (olio di ricino); presenza di altre sostanze non dichiarate.

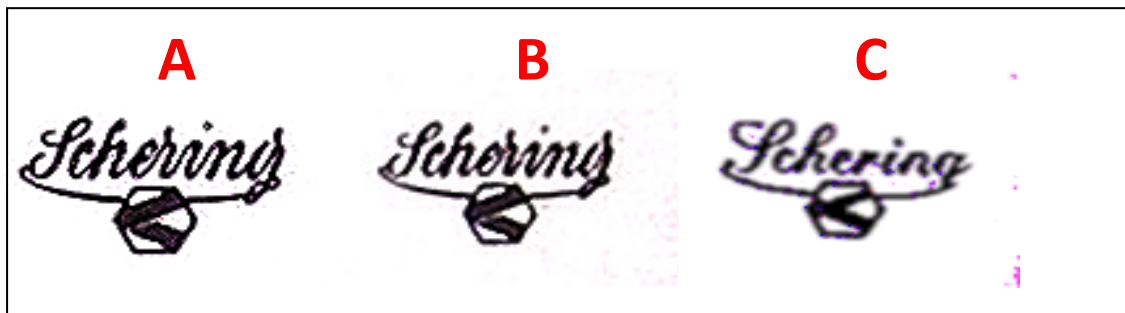
I tre campioni sono risultati sterili.

Le tre tipologie di campione sono risultate essere contraffatte.

Fig. 1 a – Confezioni di “*Primobolan Depot*” contraffatte.



Fig. 1 b – Loghi “Schering” contraffatti riportati sulle confezioni di “Primobolan Depot”.



Medicinale “Cialis 20 mg” acquistato in internet nell’ambito del Progetto AIFA/WHO

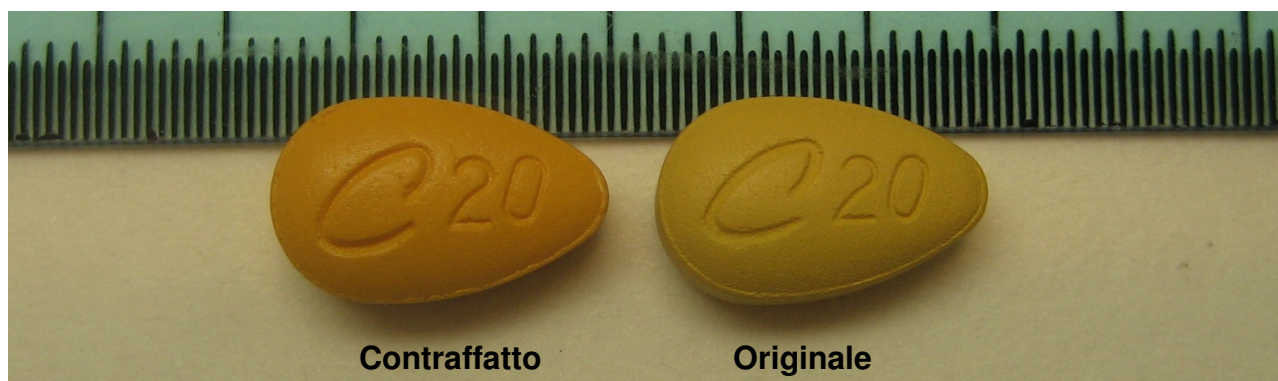
Il medicinale è giunto in ISS privo dei confezionamenti primario e secondario, in una busta chiusa al cui interno era inserita una bustina di plastica contenente otto compresse. Non è stato possibile pertanto risalire al numero di lotto e alla data di scadenza. L’analisi visiva effettuata sulle compresse ha evidenziato piccole differenze nella dimensione e nel colore rispetto all’originale (Fig. 2). La differenza di colore è stata confermata dall’analisi densitometrica comparativa. Sulla compressa era inciso “C20” come sul medicinale originale. L’analisi cromatografica ha evidenziato la presenza del principio attivo (tadalafil) in quantità inferiore al dichiarato (2 mg/cpr anziché 20 mg/cpr) e la co-presenza di sildenafil citrato, principio attivo del Viagra, in quantità pari a 30 mg/cpr.

L’analisi FTIR ha confermato la presenza di bande caratteristiche sia del tadalafil che del sildenafil.

Infine l’analisi termica ha permesso di verificare la presenza di magnesio stearato e cellulosa e l’assenza di altri eccipienti caratteristici delle compresse originali di Cialis (quale, ad esempio, il lattosio).

Il campione è risultato essere contraffatto.

Fig. 2 – Confronto fotografico tra una compressa di “Cialis” contraffatta e una originale.



Il “caso eparina”

Una forma più subdola e pericolosa di contraffazione è quella che consiste nella sofisticazione delle materie prime. Un esempio clamoroso di questo fenomeno ha avuto risonanza mediatica negli scorsi mesi in seguito ai molti decessi avvenuti negli Stati Uniti a causa della presenza sul mercato di farmaci a base di eparina di origine cinese contenenti un inquinante estremamente tossico.

L'eparina è un principio attivo con attività anticoagulante, indicata per la prevenzione ed il trattamento della trombosi venosa profonda e delle sue complicanze. È prodotta a partire dalla mucosa intestinale di suino e la Cina è praticamente l'unico esportatore al mondo.

Negli Stati Uniti la *Food and Drug Administration* (FDA) ha segnalato all'inizio del 2008 numerosi casi di gravi reazioni avverse, con oltre 100 casi di decessi, correlati alla somministrazione endovenosa di eparina sodica. Le sospette reazioni avverse includevano reazioni di ipersensibilità come shock anafilattico o ipotensione.

Dalle informazioni pervenute dall'FDA è emerso che le reazioni avverse erano associate alla presenza nell'eparina di provenienza cinese di un contaminante, il condroitinsolfato ipersolfatato (OSCS), una sostanza a struttura eparino-simile, ma privo di attività anticoagulante. Sebbene non ve ne sia ancora la certezza, si può ipotizzare che il contaminante sia stato fraudolentemente aggiunto per far fronte alla momentanea carenza di materia prima, conseguenza di una epidemia nei suini avvenuta in Cina nel 2007.

In Italia, i Carabinieri NAS hanno campionato, dietro richiesta dell'AIFA, tutti i lotti di materia prima grezza proveniente dalla Cina e di materia prima “lavorata” da essi ottenuta. I campioni sono stati sottoposti ad analisi (NMR, CE, potere rotatorio) presso i laboratori del Dipartimento del Farmaco dell'ISS.

L'analisi di risonanza magnetica nucleare (NMR), effettuata su tutti i lotti campionati (circa 250) per la ricerca del segnale caratteristico dell'inquinante e per il suo dosaggio, hanno evidenziato nel 18% dei campioni (41 lotti) la presenza del contaminante OSCS in quantità variabili da semplici tracce ad oltre il 10% in peso sul totale.

La banca dati dei riferimenti visuali

Nell'ambito delle attività di IMPACT Italia è stata sviluppata presso l'ISS la banca dati riservata dei riferimenti visuali (loghi e logotipi delle case farmaceutiche e dei medicinali), in collaborazione con le associazioni industriali farmaceutiche.

La banca dati è accessibile esclusivamente ai componenti di IMPACT Italia e agli investigatori che debbano fare un primo controllo su campioni sospetti.

Considerando la delicatezza del progetto, sono stati applicati diversi livelli di protezione, sia sul versante infrastrutturale che su quello destinato all'utilizzatore finale.

La tecnologia utilizzata per l'archiviazione delle immagini è di proprietà dell'Unità Informatica del Dipartimento del Farmaco (UIDF) e si basa su un algoritmo di frammentazione e criptaggio in fase di archiviazione, e di ricomposizione e decriptaggio in fase di interrogazione. Tale tecnologia rende impossibile il download dell'immagine dall'interno della pagina. Un'ulteriore misura di protezione è l'applicazione automatica, in un'area specifica del logo originale, di un apposito timbro digitale che innalza ulteriormente il livello di sicurezza dei dati inseriti.