

Farmaci contraffatti e fattori di rischio

Un progetto ISS per combattere la contraffazione



Luisa Valvo

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce come contraffatto un farmaco, sia esso specialità medicinale o generico, che deliberatamente e fraudolentemente reca false indicazioni riguardo alla sua origine e/o identità (1).

Il fenomeno della produzione e vendita di farmaci contraffatti ha assunto negli ultimi vent'anni proporzioni notevoli fino a rappresentare una grave minaccia per la salute pubblica.

Secondo stime dell'OMS (2), il 7% di tutti i farmaci venduti nel mondo è contraffatto con punte del 30% in Brasile e del 60% in alcuni Stati africani; il valore di questo commercio illegale è stato stimato intorno ai dieci miliardi di Euro.

Nel periodo che va dal 1982 al 1997 l'OMS ha identificato e documentato circa 750 casi di contraffazione di farmaci. Più del 50% di queste segnalazioni riguarda gli anni successivi al 1993, a testimonianza del fatto che si tratta di un fenomeno in espansione (3).

La contraffazione dei farmaci può essere suddivisa in quattro tipologie (4, 5):

- il farmaco è una perfetta imitazione della preparazione "originale": stesso principio attivo, nella corretta quantità e identico confezionamento;

- il farmaco si presenta in confezione identica a quella della specialità medicinale originale, ma contiene il principio attivo in quantità inferiore al dichiarato;
- il farmaco assomiglia al prodotto autentico, ma non contiene alcun ingrediente attivo;
- il farmaco contiene ingredienti diversi da quelli dichiarati.

Tra i casi di contraffazione scoperti dall'OMS (5) il 51% dei prodotti non conteneva alcun ingrediente attivo, il

17% conteneva un principio

attivo diverso da quello indicato in etichetta e l'11% una diversa quantità. Solo nel 4% dei casi i farmaci contraffatti contenevano il principio attivo della me-

desima qualità e nello stesso dosaggio del farmaco originale. Gli antibiotici costituiscono la categoria di farmaci maggiormente soggetta a contraffazione, rappresentando circa il 45% di tutti i casi segnalati nel mondo.

Il 65% dei casi di contraffazione di medicinali riguarda i Paesi in via di sviluppo a causa della scarsità di regolamentazione e controllo sull'importazione, produzione e commercializzazione dei farmaci (6).

La contraffazione non è comunque un problema che riguarda solo i Paesi in via di

sviluppo. In Europa e Nord America ci sono segnali insistenti che il fenomeno è in forte aumento: l'OMS ha identificato più di 100 casi (4).

In Europa la distribuzione dei farmaci falsi è stata segnalata praticamente in tutti gli Stati dell'Unione Europea (7); molti di questi, tra cui l'Italia, sono coinvolti anche nella produzione di medicinali contraffatti e nella loro importazione da Paesi extracomunitari, come testimoniano tra l'altro recenti notizie di cronaca riguardanti inchieste aperte da autorità giudiziarie.

Negli ultimi anni, inoltre, lo sviluppo dell'*e-commerce*, cioè la vendita diretta tramite Internet, ha creato un nuovo possibile canale di commercializzazione di farmaci contraffatti.

Secondo stime dell'OMS, il 7% di tutti i farmaci venduti nel mondo è contraffatto

L'OMS definisce contraffatto un farmaco che reca indicazioni false riguardo origine e/o identità

Luisa Valvo e Livia Manna

Laboratorio di Chimica del Farmaco, ISS



Nella maggior parte dei casi, i farmaci contraffatti non sono equivalenti in qualità, sicurezza ed efficacia ai corrispondenti farmaci originali. Anche quando sono di qualità adeguata e contengono la corretta quantità di principio attivo, la loro produzione non avviene secondo le norme di Good Manufacturing Practice (GMP) imposte al prodotto autentico dall'industria farmaceutica. Inoltre, essi sfuggono al controllo delle autorità regolatorie competenti. Ciò significa che qualsiasi difetto o reazione avversa legati al farmaco non possono essere facilmente riconosciuti o monitorati e, qualora necessario, non sarebbe possibile un effettivo richiamo del prodotto dal mercato.

PERICOLOSITÀ DEI FARMACI CONTRAFFATTI

Secondo l'attuale normativa, "è da intendersi come medicinale ogni sostanza o composizione presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane o animali, nonché ogni sostanza o composizione da somministrare all'uomo o all'animale allo scopo di stabilire una diagnosi medica o di ripristinare, correggere o modificare funzioni organiche dell'uomo o dell'animale" (8). La normativa

tende inoltre a garantire qualità, sicurezza ed efficacia, requisiti fondamentali affinché un medicinale possa arrecare un beneficio a chi lo utilizza. Quando uno o più di tali requisiti non vengono soddisfatti, al beneficio può subentrare la pericolosità.

La pericolosità di un farmaco è essenzialmente legata a:

- inefficacia;
- ritardo o incompletezza della risposta;
- tossicità.

La potenziale pericolosità di un farmaco contraffatto può riguardare il principio attivo, gli eccipienti e il confezionamento. Non vanno inoltre sottovalutati i rischi che possono derivare da una non idonea conservazione del farmaco nel periodo che intercorre dalla sua produzione all'immissione sul mercato.

Pericolosità legata al principio attivo

- *Principi attivi assenti o sottodosati*

Un farmaco che non contenga il principio attivo o che lo contenga in quantità inferiore al dichiarato è causa di mancata o ridotta efficacia terapeutica. Le conseguenze possono essere più o meno gravi, secondo il tipo di farmaco. Per fare qualche esempio si possono ricordare le decine di gravidanze

La potenziale pericolosità di un farmaco contraffatto riguarda principio attivo, eccipienti e confezionamento

indesiderate provocate da compresse placebo, non contenenti alcun principio attivo, rubate e rivendute in Brasile come contraccettivi, le decine di morti in Cambogia a causa di farmaci

antimalarici falsi e le migliaia di morti conseguenti alla distribuzione di falsi vaccini contro la meningite in Niger. La diffusione di preparati antibiotici contraffatti



ti, nei quali il principio attivo è sottodosato, oltre a provocare il fallimento della terapia antimicrobica, contribuisce a esacerbare il grave problema della selezione e diffusione di ceppi microbici resistenti agli antibiotici.

- *Principi attivi di scarsa qualità*

I farmaci contraffatti spesso contengono principi attivi di basso costo, la cui qualità non soddisfa gli standard minimi di sicurezza. Ciò significa che possono essere presenti impurezze di sintesi o prodotti di degradazione potenzialmente tossici, o solventi residui, derivanti dai processi di produzione, in quantità superiori a quelle consentite.

- *Principi attivi diversi da quelli dichiarati*

Oltre a determinare il fallimento della terapia per la quale il farmaco viene prescritto, la presenza di un principio attivo diverso da quello dichiarato può determinare fenomeni tossici dovuti, ad esempio, a intolleranze individuali e a interazioni con altre terapie concomitanti.

Pericolosità legata agli eccipienti

Gli eccipienti sono comunemente conosciuti come “ingredienti inattivi”, ma non deve essere sottovalutata la loro influenza sulla qualità e sicurezza d’uso dei farmaci. Per motivi prettamente economici, nella preparazione di farmaci contraffatti possono essere utilizzati eccipienti di scarsa qualità o eccipienti diversi da quelli originali. Nel primo caso valgono le considerazioni fatte per i principi attivi. Nel secondo caso l’impatto sulla salute pubblica dipende dalla natura dell’eccipiente:

- l’eccipiente utilizzato può essere tossico. Un caso di questo tipo si è verificato a Haiti dove

molti bambini sono morti a seguito dell’assunzione di una formulazione a base di paracetamolo contenente glicole etilenico al posto di glicole propilenico;

- l’eccipiente utilizzato non è tossico, ma può influenzare la biodisponibilità del farmaco, cioè la sua velocità ed entità di assorbimento. Ciò può comportare, da una parte un ritardo o una incompletezza della risposta terapeutica, dall’altra la manifestazione di effetti tossici dovuti a un assorbimento immediato e contemporaneo di tutto il principio

attivo contenuto in formulazioni che erano invece previste per un’azione graduale e protratta nel tempo. Tali fenomeni si possono verificare sia per le forme orali solide che per i sistemi terapeutici microparticellari per uso parenterale, utilizzati in terapie croniche, quali ormoni, antitumorali e antibiotici. La contraffazione di tali si-

stemi, tuttavia, è poco probabile, trattandosi di formulazioni per la produzione delle quali sono richieste tecnologie altamente sofisticate.

Pericolosità legata al confezionamento

Il confezionamento primario di un farmaco, cioè il suo contenitore, è molto importante ai fini della qualità, efficacia e sicurezza d’uso del farmaco stesso.

La pericolosità derivante dall’uso di un contenitore non idoneo è legata sia ai materiali di cui esso è costituito che a eventuali difetti di chiusura e di fabbricazione.

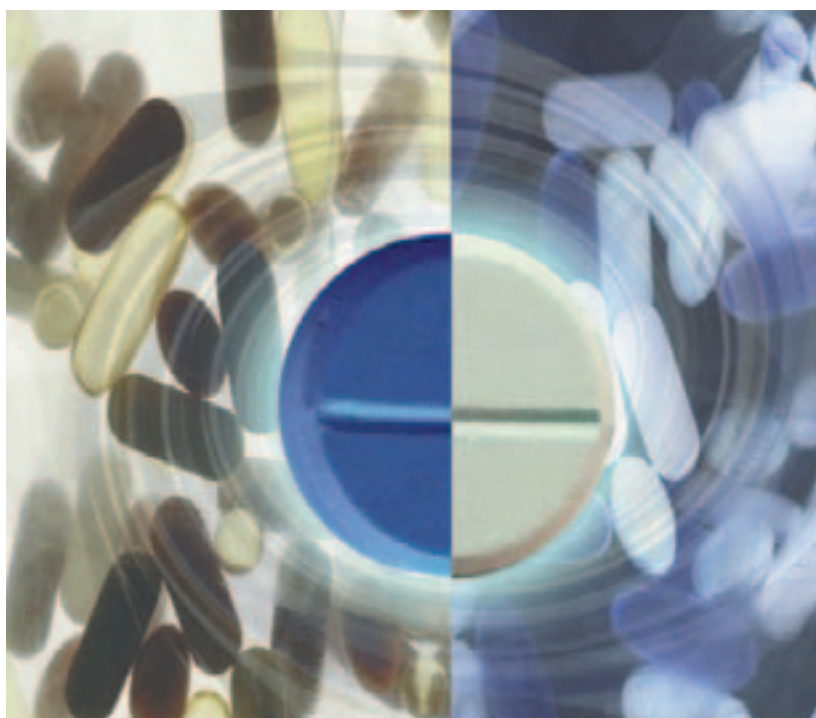
Materiali

Come riportato nella Farmacopea Ufficiale, il contenitore (compresa la chiusura) “non dovrebbe interagire fisicamente o chimicamente col contenuto in modo da non alterarne le qualità oltre i limiti tollerati dalle prescrizioni ufficiali” (9).

- *Contenitori di vetro*

In base alla loro resistenza idrolitica i contenitori in vetro vengono classificati in quattro tipi, ciascuno dei quali può essere utilizzato per differenti forme di preparazioni farmaceutiche. L’utilizzo di

Gli eccipienti contenuti nei farmaci sono generalmente “ingredienti inattivi”, ma in alcuni casi di contraffazione sono risultati tossici



un tipo di vetro diverso da quello indicato in Farmacopea può compromettere la qualità del farmaco in termini di sicurezza d'uso. Anche una non idonea lavorazione del vetro può essere rischiosa per la salute.

- *Contenitori di plastica*
 - i. Per la scelta di un contenitore di plastica adatto è necessario conoscere la formula completa di produzione della plastica. Il contenitore in plastica scelto per una particolare preparazione deve soddisfare i seguenti requisiti (10):
 - ii. non deve assorbire in modo apprezzabile sulla sua superficie i componenti della preparazione che, a loro volta, non devono migrare all'interno della plastica in modo significativo;
 - iii. non deve cedere al contenuto sostanze in quantità sufficiente a influenzare la stabilità della preparazione o a presentare rischio di tossicità.

Risulta quindi evidente che l'uso di materiali plastici non idonei può essere rischioso in termini sia di efficacia terapeutica sia di tossicità.

- *Chiusure*

Per le chiusure di plastica valgono le stesse considerazioni riportate per i contenitori di plastica. Un discorso a parte meritano le chiusure di materiale elastomero (gomma) per contenitori per preparazioni iniettabili. Se non rispondenti agli standard di qualità, esse potrebbero cedere frammenti di gomma durante la perforazione con l'ago, con conseguenze facilmente immaginabili.

Difetti di chiusura e di fabbricazione

Come riportato nella Farmacopea Ufficiale, oltre a non dover interagire con il contenuto, il contenitore deve assicurare "diversi gradi di protezione, in funzione della natura del prodotto contenuto e dei rischi dell'ambiente e rendere minima la perdita di costituenti" (9).



Un difetto di chiusura del contenitore può essere causa di:

- i. evaporazione o perdita del contenuto;
- ii. contaminazione microbica o chimica del contenuto;
- iii. degradazione del contenuto (per prodotti sensibili all'umidità e all'ossigeno).

Difetti di fabbricazione delle fiale per preparazioni iniettabili possono avere effetti altamente nocivi per la salute del consumatore. Un rischio derivante da difetti nei sistemi di prerottura delle fiale è rappresentato dalla possibile caduta di frammenti di vetro nella soluzione durante la fase di apertura della fiala. Una non corretta operazione di saldatura della fiala può causare la formazione di particelle carboniose che possono contaminare il contenuto.

Un discorso a parte meritano i rischi legati alla produzione delle forme farmaceutiche obbligatoria-

mente sterili. La particolare tipologia di tali forme e la loro modalità di somministrazione per via iniettiva implicano requisiti di qualità di fabbricazione tali da assicurare la piena rispondenza alle normative più

severe e restrittive in materia. È facile intuire il pericolo rappresentato da farmaci iniettabili che non siano stati prodotti secondo le norme di GMP e per i quali vi è quindi una totale mancanza di assicurazione della sterilità.

Per i farmaci iniettabili che non siano stati prodotti secondo le norme di Good Manufacturing Practice non può essere assicurata la sterilità

Pericolosità legata alla conservazione

Tale tipo di pericolosità è principalmente legato ai fenomeni di degradazione che possono verificarsi nel periodo che intercorre tra la produzione del farmaco e la sua immissione sul mercato attraverso i diversi canali di distribuzione.

Come chiaramente indicato sul confezionamento dei farmaci, "la data di scadenza si riferisce al

medicinale in confezione integra e correttamente conservato”. Affinché un medicinale possa definirsi correttamente conservato, devono essere rispettate le eventuali condizioni di conservazione indicate sulla confezione. La definizione di tali condizioni deriva dagli studi di stabilità effettuati sul farmaco prima dell'autorizzazione alla sua immissione in commercio.

Un medicinale deve essere correttamente conservato durante tutte le fasi della sua vita: produzione, distribuzione e utilizzazione. I farmaci contraffatti possono invece essere conservati e trasportati senza rispettare le indicazioni di conservazione riportate sull'etichetta del farmaco originale.

Il pericolo che può derivare da una cattiva conservazione dipende dal tipo di farmaco ed è tanto maggiore quanto più il farmaco è sensibile alle condizioni ambientali (luce, temperatura e umidità). Se non conservati correttamente i farmaci possono andare incontro a:

- abbassamento del titolo, cioè diminuzione del contenuto di principio attivo, con conseguente inefficacia terapeutica;



- degradazione, sia del principio attivo sia degli eccipienti, con formazione di prodotti secondari potenzialmente tossici.

Tra i farmaci particolarmente vulnerabili si ricordano gli antibiotici, per i quali la situazione è aggravata dal fatto che a una diminuzione del titolo può corri-

spondere un aumento della selezione di ceppi microbici resistenti.

Un altro pericolo derivante dalla commercializzazione di farmaci contraffatti risiede nella possibilità che a farmaci scaduti vengano apposte nuove etichette con nuo-

ve date di scadenza. Al consumatore potrà giungere quindi un farmaco apparentemente idoneo che invece, avendo superato il suo periodo di validità, non risponde più agli indispensabili requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia.

Un medicinale deve essere correttamente conservato durante la produzione, la distribuzione e l'utilizzazione

SVILUPPO DI MISURE PER COMBATTERE LA CONTRAFFAZIONE

Le linee guida elaborate dall'OMS (11) allo scopo di sviluppare misure per combattere i farmaci contraffatti danno indicazioni relative alle procedure da seguire in caso di sospetta contraffazione di un farmaco.

Il primo esame consigliato è di tipo organolettico: l'aspetto, l'odore, la sensazione al tatto e persino



il suono del contenuto nel contenitore possono fornire utili indicazioni. Vanno inoltre osservate attentamente sia l'etichettatura sia la confezione del prodotto, confrontandole con quelle di un campione di riferimento originale. Se l'esame organolettico non è in grado di fornire prove conclusive, è necessario analizzare il campione mediante metodi di screening semplici, ma sufficientemente sensibili e specifici da consentire un'identificazione (ad esempio, reazioni colorimetriche, determinazione del punto di fusione). Poiché tali metodi di base sono solo qualitativi, essi non risultano utili nel caso in cui il prodotto contenga gli ingredienti attivi corretti, ma in quantità diverse da quelle dichiarate. In questo caso, sempre secondo quanto indicato dall'OMS, essi dovrebbero essere abbinati alla cromatografia su strato sottile, tecnica capace di fornire indicazioni semi-quantitative.

I metodi di base suggeriti dall'OMS hanno rappresentato il presupposto per la preparazione, da parte di vari Paesi, di kit da usare sul campo. Tuttavia, tali test

possono non essere in grado di identificare la presenza di altri ingredienti non dichiarati e potenzialmente pericolosi. Essi consentono soltanto di giungere a una prima individuazione di prodotti potenzialmente contraffatti che, come tali, richiedono ulteriori indagini analitiche da effettuarsi in accordo con metodi di riferimento legalmente accettati. L'utilizzo dei metodi di base risulta quindi soddisfacente solo in presenza di contraffazioni grossolane, quali quelle che frequentemente si riscontrano nei Paesi del Terzo Mondo.



UN PROGETTO DI RICERCA DELL'ISS

Il fenomeno della contraffazione dei farmaci, come già in precedenza sottolineato, anche se principalmente diffuso nei

Paesi in via di sviluppo, negli ultimi anni è in forte aumento anche in Europa e nel Nord America. Nei Paesi più avanzati esiste il rischio che l'entità del problema venga sottovalutata poiché

la "qualità" dei farmaci contraffatti, intesa come somiglianza agli originali e quindi capacità di trarre in inganno, è superiore e, di conseguenza, essi possono passare facilmente inosservati anche nelle comuni analisi di laboratorio. In presenza di farmaci contraffatti sofisticati diventa perciò necessario l'uso di tecniche analitiche avanzate.

Il Laboratorio di Chimica del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità, proprio alla luce di tali considerazioni, si è attivato per cercare di fornire un contributo alla soluzione di una problematica di così grande rilevanza per la salute pubblica. Pertanto, è stato messo a punto il progetto di ricerca "Farmaci contraffatti, un problema sanitario emergente: strategie analitiche per combattere la contraffazione di medicinali" (Responsabile scientifico: Luisa Valvo), allo scopo di sviluppare metodi analitici per l'individuazione dei farmaci contraffatti.

In una prima fase di attuazione, il progetto riguarderà gli antibiotici, la cui contraffazione, come già accennato, oltre a provocare problemi di sicurezza d'uso e il fallimento della terapia antibiotica, contribuisce anche a esacerbare il problema della selezione e diffusione di ceppi microbici resistenti. In una seconda fase, la ricerca verrà estesa ad altre categorie di farmaci

L'ISS ha avviato un progetto di ricerca volto a definire strategie per combattere la contraffazione di farmaci

Sono stati messi a punto dei kit da utilizzare in caso di sospetta contraffazione di farmaci



tra quelle più ampiamente utilizzate o per le quali sono stati già segnalati casi di contraffazione (cardiovascolari e antinfiammatori non steroidei).

Come tecnica analitica di elezione verrà utilizzata la cromatografia liquida (LC) su colonne micro e semi-micro, mediante la quale si intendono sviluppare metodi rapidi, selettivi e di basso costo per identificare e dosare, senza variare le modalità operative, più principi attivi appartenenti alla stessa classe. In previsione dell'applicazione delle metodiche sviluppate all'analisi su larga scala di farmaci potenzialmente contraffatti, verranno inoltre sperimentate alcune tra le più moderne tecniche di estrazione, allo scopo di abbreviare la fase di preparazione del campione. In alternativa o complementariamente alla LC saranno utilizzate la gas cromatografia, l'elettroforesi capillare e, allo scopo principale di sviluppare metodi di screening preliminari, la cromatografia su strato sottile. Verrà anche presa in considerazione la possibilità di trasferire i metodi sviluppati a sistemi accoppiati con la spettrometria di massa. La spettroscopia a riflettanza nel vicino infrarosso sarà infine impiegata come tecnica non di-

struttiva per l'analisi diretta delle forme farmaceutiche.

L'obiettivo del progetto è lo sviluppo di metodi di applicabilità generale che presentino quindi caratteristiche di rapidità, affidabilità e versatilità in modo tale da consentirne l'utilizzazione, da parte dei laboratori preposti al controllo, nello screening di preparazioni farmaceutiche potenzialmente contraffatte. Si ritiene che tale obiettivo rivesta una particolare rilevanza considerato che, allo stato attuale, un controllo su larga scala di prodotti farmaceutici differenti e potenzialmente contraffatti, basato sull'uso dei metodi ufficiali descritti nelle farmacopee o nei dossier delle ditte produttrici, richiederebbe l'applica-

zione di tecniche analitiche diverse o, nell'ambito della medesima tecnica, di metodiche diverse per ciascuna specialità o generico.

Riferimenti bibliografici

1. World Health Organization. Counterfeit drugs: report of a joint WHO/IFPMA workshop. WHO/DMP/CFD/92. WHO: Geneva; 1992.
2. The Pharmaceutical Security Institute. 1999 PSI General Assembly Meeting at Worldwide Headquarters of Merck & Co, Inc.
3. Kimura K. WHO Data Base on Counterfeit Pharmaceuticals. WHO: Geneva; 1998.
4. German Pharma Health Foundation. Drug counterfeiting: an unscrupulous trade. 1998.
5. World Health Organization. Overcoming Antimicrobial Resistance. World Health Report on Infectious Diseases. 2000.
6. Mc Gregor A. Lancet 1997; 350: 1690.
7. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. Position Paper. Response to Commission's Green Paper on Combating Counterfeiting and Piracy in the Single Market. 1999.
8. DLvo n. 178 del 29 maggio 1991 e DLvo n. 44 del 18 febbraio 1997. Recepimento delle direttive della Comunità Economica Europea in materia di specialità medicinali.
9. Farmacopea Ufficiale. X edizione (1998). 3.2. Contenitori.
10. Farmacopea Ufficiale. X edizione (1998). 3.2.2. Contenitori e chiusure di plastica.
11. World Health Organization. Guidelines for the development of measures to combat counterfeit drugs. WHO/EDM/QSM/99.1.

In brief

Counterfeit drugs and risk factors

In the last years the problem of counterfeiting has involved the pharmaceutical products. According to the World Health Organisation (WHO), as much as 7% of medicines in the world is counterfeit. Drug counterfeiting is not only a legal and commercial question but it is mainly a public health problem. This phenomenon essentially concerns developing countries where drug-regulatory systems are weak and controls on production, distribution and import are insufficient. On the other hand, in Europe and North America there are more and more signs that drug counterfeiting is increasing. Also Italy is involved in the production, distribution and unlawful entry of counterfeit products. Based on these considerations the Pharmaceutical Chemistry Laboratory of the Italian National Institute of Health has elaborated a research project for the development of rapid, reliable and versatile screening methods for the detection of counterfeit drugs.