



# RAPPORTI ISTISAN 24|15

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

## **Falsificazione dei medicinali: dai casi storici ai nuovi trend del fenomeno. Le attività di contrasto dell'Istituto Superiore di Sanità**

M.C. Gaudiano, F. Aureli, R. Alfonsi,  
A.L. Rodomonte, I. Sestili, M. Bartolomei



FORMAZIONE  
E INFORMAZIONE



**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

**Falsificazione dei medicinali:  
dai casi storici ai nuovi trend del fenomeno.  
Le attività di contrasto dell'Istituto Superiore di Sanità**

Maria Cristina Gaudiano, Federica Aureli, Romina Alfonsi,  
Andrea Luca Rodomonte, Isabella Sestili, Monica Bartolomei

*Centro Nazionale Controllo e Valutazione dei Farmaci*

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

**Rapporti ISTISAN**  
**24/15**

Istituto Superiore di Sanità

**Falsificazione dei medicinali: dai casi storici ai nuovi trend del fenomeno. Le attività di contrasto dell'Istituto Superiore di Sanità.**

Maria Cristina Gaudiano, Federica Aureli, Romina Alfonsi, Andrea Luca Rodomonte, Isabella Sestili, Monica Bartolomei

2024, vi, 41 p. Rapporti ISTISAN 24/15

La falsificazione dei medicinali è un fenomeno rilevante e pericoloso, in continuo aumento anche a causa dell'e-commerce, nonostante in Italia con il DL.vo 17/2014, la vendita online sia consentita solo a farmacie autorizzate e riconoscibili. Nei Paesi in via di sviluppo il fenomeno riguarda antibiotici, antimalarici, antiretrovirali e vaccini, mentre nei Paesi industrializzati farmaci per migliorare lo stile di vita: anabolizzanti, anoressizzanti e farmaci per la disfunzione erettile, ma anche farmaci costosi (antitumorali). L'obiettivo di questo rapporto è sensibilizzare sul pericolo di acquistare da fonti illegali, descrivendo le diverse tipologie di prodotti illegali e falsificati, da quelli storici ai nuovi trend (farmaci, ma anche integratori, cosmetici e alimenti contenenti principi attivi farmaceutici) e le diverse tipologie di falsificazione (assenza o sostituzione di principi attivi, sotto-dosaggi, presenza di eccipienti scadenti o tossici, confezionamenti inadeguati, mancanza di conservanti). Viene inoltre descritta la lotta alla falsificazione farmaceutica portata avanti dall'Istituto Superiore di Sanità come membro della task-force nazionale antifalsificazione, e come Laboratorio Ufficiale italiano di Controllo dei Medicinali. Sono presentati esempi di analisi chimiche effettuate in ISS su diverse tipologie di prodotti, con varie metodiche analitiche.

*Parole chiave:* Farmaci falsi; Medicinali illegali; Tecniche analitiche

Istituto Superiore di Sanità

**The falsification of medicines: from historical cases to new trends. The counteraction activities of the Istituto Superiore di Sanità.**

Maria Cristina Gaudiano, Federica Aureli, Romina Alfonsi, Andrea Luca Rodomonte, Isabella Sestili e Monica Bartolomei

2024, vi, 41 p. Rapporti ISTISAN 24/15 (in Italian)

Pharmaceutical falsification is a significant and dangerous phenomenon, continuously increasing due to e-commerce, despite in Italy, online sales are allowed only through authorized and recognizable pharmacies (Italian Legislative Decree 17/2014). In developing countries, the phenomenon involves antibiotics, antimalarials, antiretrovirals, and vaccines, while in industrialized countries it concerns drugs to enhance lifestyle: anabolic steroids, appetite suppressants, and erectile dysfunction medications, as well as expensive drugs like anticancer treatments. The aim of this report is to increase awareness regarding the risks associated with buying from illicit sources: it provides a comprehensive description of the diverse range of illicit products and their risks, from historical ones to new trends (including medicines, supplements, cosmetics, and food items containing pharmaceutical active ingredients), and it delineates the various forms of falsification (absence or substitution of active ingredients, under-dosing, presence of poor or toxic excipients, inadequate packaging, lack of preservatives). Moreover, the report describes the fight against pharmaceutical falsification conducted by the Istituto Superiore di Sanità (the National Institute of Health in Italy), as a member of the national Anti-Counterfeiting Task Force for falsified medicines and as the Italian Official Medicines Control Laboratory, and it presents a series of examples of chemical analyses carried out by the ISS on different types of illegal products, using various analytical methods.

*Key words:* Falsified drugs; Illegal medicines; Analytical techniques

Per informazioni su questo documento scrivere a: [mariacristina.gaudiano@iss.it](mailto:mariacristina.gaudiano@iss.it)

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: [www.iss.it](http://www.iss.it).

Citare questo documento come segue:

Gaudiano MC, Aureli F, Alfonsi R, Rodomonte AL, Sestili I, Bartolomei M. *Falsificazione dei medicinali: dai casi storici ai nuovi trend del fenomeno. Le attività di contrasto dell'Istituto Superiore di Sanità*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2024. (Rapporti ISTISAN 24/15).

---

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Rocco Bellantone*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Antonio Mistretta*

Redazione: *Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

# INDICE

<b>Acronimi e abbreviazioni</b> .....	iii
<b>Prefazione</b> .....	v
<b>Introduzione</b> .....	1
<b>Problematica della falsificazione dei medicinali e i rischi per la salute</b> .....	5
Pericolosità dei farmaci falsificati .....	6
<b>Casi storici di falsificazione</b> .....	9
Sciroppi al glicole etilenico .....	9
Caso dell'eparina .....	10
Casi di farmaci rubati e riconfezionati .....	11
Vaccini falsificati.....	11
<b>Nuovi trend della falsificazione</b> .....	13
<b>Attività di contrasto alla falsificazione farmaceutica a livello internazionale e nazionale</b> .....	15
Normativa europea e normativa italiana sulla falsificazione .....	15
Medicrime.....	17
Attività dell'EDQM nella lotta alla falsificazione .....	17
Ruolo dell'OMCL italiano.....	18
<b>Attività di controllo e ricerca sulla falsificazione dei medicinali dell'OMCL italiano</b> .....	20
Approcci analitici per l'individuazione di farmaci falsificati .....	21
Case-study analizzati .....	28
<b>Conclusioni</b> .....	35
<b>Bibliografia</b> .....	37



## ACRONIMI E ABBREVIAZIONI

<b>AIC</b>	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
<b>AIFA</b>	Agenzia Italiana del Farmaco
<b>AIP</b>	Autorizzazione all'Importazione Parallela
<b>ATC-INN</b>	<i>Anatomical Therapeutic Chemical - International Nonproprietary Name</i> (Sistema di classificazione anatomico terapeutico chimico – Nome internazionale non proprietario)
<b>BSE/TSE</b>	<i>Bovine Spongiform Encephalopathy/ Transmissible Spongiform Encephalopathy</i> (encefalopatia spongiforme bovina/encefalopatia spongiforme trasmissibile)
<b>CNCF</b>	Centro Nazionale Controllo e Valutazione dei Farmaci
<b>COVID-19</b>	<i>Coronavirus Disease-19</i>
<b>DEG</b>	Dietilenglicole
<b>EDQM</b>	<i>European Directorate for the Quality of Medicines &amp; HealthCare</i> (Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali e la Tutela della Salute Pubblica)
<b>EIC</b>	<i>Extracted Ion Chromatogram</i> (Cromatogramma della corrente ionica estratta)
<b>EG</b>	Etilenglicole
<b>EMPACT</b>	<i>European Multidisciplinary Platform Against Criminal Threats</i>
<b>ESI</b>	<i>ElectroSpray Ionization</i>
<b>EUIPO</b>	<i>European Union Intellectual Property Office</i>
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>GC-FID</b>	<i>Gas chromatography - Flame Ionization Detector</i> (Gas Cromatografia con rivelatore a ionizzazione di fiamma)
<b>GC-MS</b>	<i>Gas chromatography - Mass Spectrometry</i> (Gas Cromatografia con rivelatore a Spettrometria di Massa)
<b>GMP</b>	<i>Good Manufacturing Practice</i> (NBF -Norme di Buona Fabbricazione)
<b>HPLC</b>	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
<b>ICP-MS</b>	<i>Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry</i>
<b>IMPACT</b>	<i>International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce</i> (Taskforce internazionale anti-contraffazione farmaceutica)
<b>IR</b>	Infrared spectroscopy (Spettroscopia a infrarosso)
<b>ISS</b>	Istituto Superiore di Sanità
<b>LC-MS</b>	<i>Liquid Chromatography – Mass Spectrometry</i> (Cromatografia Liquida – Spettrometria di Massa)
<b>MS/MS</b>	<i>Mass Spectrometry/Mass Spectrometry</i> (spettrometria di massa tandem)
<b>NAS</b>	Nuclei Antisofisticazioni e Sanità
<b>NIR</b>	<i>Near Infrared spectroscopy</i> (Spettroscopia a vicino infrarosso)
<b>NMR</b>	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i> (Risonanza Magnetica Nucleare)
<b>OMCL</b>	<i>Official Medicines Control Laboratory</i> (Laboratorio Ufficiale di Controllo dei Medicinali)
<b>OSCS</b>	<i>Oversulfated Chondroitin Sulfate</i> (condroitinsolfato ipersolfato)
<b>Ph.Eur.</b>	Farmacopea Europea
<b>q-NMR</b>	<i>quantitative Nuclear Magnetic Resonance</i> (Risonanza Magnetica Nucleare quantitativa)
<b>Q-TOF</b>	<i>Quadrupole Time-of-Flight</i> (Quadrupolo-Tempo di Volo)
<b>SARMs</b>	<i>Selective Androgen Receptor Modulators</i> (Modulatori Selettivi del Recettore degli Androgeni)
<b>SPOC</b>	<i>Single Point of Contact</i> (Punto Unico di Contatto)
<b>SUP</b>	<i>Suspicious Unknown Product</i> (Prodotto Incognito Sospetto)
<b>TIC</b>	<i>Total Ion Chromatogram</i> (Cromatogramma della corrente ionica totale)
<b>UE</b>	Unione Europea
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i> (Organizzazione Mondiale della Sanità)



## PREFAZIONE

La falsificazione nei suoi molteplici aspetti, anche in ambito storico, letterario ed artistico, è un fenomeno che ha interessato le attività umane dall'antichità ai nostri giorni.

La falsificazione è sempre una violazione della proprietà intellettuale o artistica a scopo di lucro. Il fenomeno, pur essendo un atto criminoso, desta interesse per la capacità di adattamento che esso sottende. Infatti, in tutti gli ambiti, i falsari sono stati costretti nel tempo ad affinare sempre più le tecniche e le procedure di riproduzione per essere credibili agli occhi degli acquirenti, ma anche per difendersi dagli esperti del settore e dalla costante evoluzione dei mezzi di indagine.

Ogni falso è figlio del suo tempo ed è come uno specchio in cui la società viene ritratta: qualsiasi cosa venga scelta per essere falsificata fornisce informazioni su chi la acquisterà. Chi produce un falso è attento alle esigenze e al gusto contemporaneo ed è in grado di sfruttare abilmente le mode e le crisi della società.

In questo ambito, il fenomeno della falsificazione dei medicinali ha ovviamente delle peculiarità e il suo studio aggiunge agli occhi di un ricercatore un carattere di urgenza legato ai gravi rischi per la salute che l'assunzione di un farmaco falso può provocare.

Quando nei primi anni del 2000, ho iniziato ad interessarmi alla problematica dei medicinali falsificati (allora definiti "contraffatti"), il fenomeno riguardava quasi esclusivamente i paesi in via di sviluppo a causa della scarsità di regolamentazione e controllo sull'importazione, produzione e commercializzazione dei farmaci, ma già allora vi erano segni evidenti delle potenzialità di espansione di questo mercato illegale a livello europeo e mondiale. In quegli anni, lo sviluppo dell'*e-commerce*, ancora agli albori, costituiva un nuovo possibile canale di commercializzazione di farmaci falsi.

Proprio alla luce di tali considerazioni, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) con l'allora Laboratorio di Chimica del Farmaco si attivò per cercare di fornire un contributo ad una problematica di così grande rilevanza per la salute pubblica. Come Responsabile scientifico, proposi e coordinai il progetto di ricerca "Farmaci contraffatti, un problema sanitario emergente: strategie analitiche per combattere la contraffazione di medicinali".

L'obiettivo del progetto era proprio lo sviluppo di metodi di applicabilità generale che presentassero caratteristiche di rapidità, affidabilità e versatilità in modo tale da consentire l'utilizzazione, da parte dei laboratori preposti al controllo, nello screening di preparazioni farmaceutiche potenzialmente contraffatte, a supporto delle Autorità Regolatorie. Era chiaro, infatti, che bisognava uscire dalla normalità del controllo ufficiale di un medicinale per poter indagare un farmaco falsificato ed utilizzare un nuovo approccio analitico che consentisse di esaminare in tempi brevi il maggior numero possibile di campioni.

Dal 2005, anno in cui l'ISS ha effettuato le analisi sui campioni provenienti dal primo sequestro di farmaci falsificati sul territorio nazionale, sono stati numerosi i campioni analizzati e le analisi effettuate su farmaci potenzialmente falsificati o illegali. Da allora, per poter efficacemente seguire l'evoluzione del fenomeno e contrastarlo, è stato necessario sviluppare metodi di screening per l'analisi di campioni sospetti o incogniti e soprattutto dotarsi di strumentazioni sempre più sofisticate.

Lo studio di questa problematica ha permesso alle ricercatrici e i ricercatori impegnati in questo campo di avere una visione più ampia sulle caratteristiche critiche di qualità di un medicinale e di acquisire le conoscenze e l'esperienza necessarie per sciogliere i dubbi in merito all'autenticità di un medicinale.

Lo sviluppo di tecniche di indagine sempre più avanzate e di metodi analitici sempre più sensibili e specifici consentono ai ricercatori di fronteggiare i casi di falsificazione più sofisticati e le nuove emergenze analitiche, come quelle legate alla contaminazione dei farmaci con impurezze non usuali presenti in tracce.

“Ciò che si vede dipende da come si guarda” (S. Kierkegaard).

Dott.ssa Luisa Valvo

già Direttrice del Reparto Farmaci Chimici  
Centro Nazionale Controllo e Valutazione dei Farmaci  
*attualmente in quiescenza*

## INTRODUZIONE

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization*, WHO) il mancato accesso a farmaci e vaccini può interessare fino a due miliardi di persone in tutto il mondo, creando una necessità che sovente viene colmata da medicinali substandard, cioè con difetti di qualità non intenzionali, e falsificati. È la stessa WHO che ha identificato la problematica della falsificazione farmaceutica come una delle sfide sanitarie più urgenti per il prossimo decennio, stimando che più di un farmaco su dieci nei Paesi a basso e medio reddito sia substandard o falsificato (1, 2). Sulla base di queste valutazioni, la WHO ha commissionato degli studi per investigare l'impatto socioeconomico dato dall'utilizzo di medicinali substandard e falsificati nel trattamento della polmonite infantile e della malaria. In questo contesto, l'Università di Edimburgo ha sviluppato un modello predittivo, secondo il quale da 72.000 a 169.000 bambini potrebbero morire ogni anno di polmonite a causa dell'impiego di antibiotici substandard e falsificati, mentre un secondo modello elaborato dalla *London School of Hygiene and Tropical Medicine* ha stimato che circa 116.000 ulteriori decessi dovuti alla malaria potrebbero essere causati ogni anno da antimalarici substandard e falsificati nell'Africa sub-sahariana, con un costo da parte dei servizi sanitari di 38,5 milioni di dollari USA necessari a sopperire al fallimento delle terapie con medicinali di bassa qualità (3).

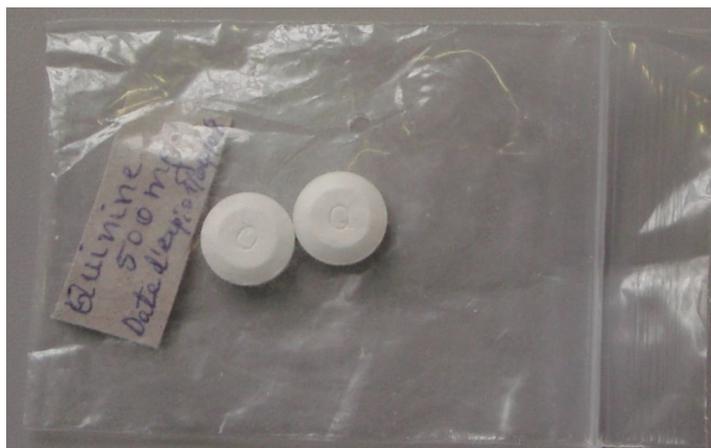
Il fenomeno della falsificazione farmaceutica presenta ancora oggi un trend in forte crescita e riguarda, indistintamente, sia i farmaci di marca che gli equivalenti e, sebbene con caratteristiche diverse, interessa sia i Paesi in via di sviluppo sia quelli industrializzati. L'aumento della diffusione del crimine farmaceutico, favorito dalla globalizzazione dei mercati e dalla liberalizzazione del commercio internazionale, produce un enorme giro di affari legato alla criminalità organizzata (4).

Quello che una volta veniva considerato un problema limitato ai Paesi in via di sviluppo e a basso reddito è ora diventato un problema globale. L'organizzazione non-profit *Pharmaceutical Security Institute* (PSI) ha evidenziato un aumento globale dei casi di "incidenti" in campo farmaceutico (falsificazioni, furti, ecc.), con un incremento del +10% tra il 2021 e il 2022 (<https://www.psi-inc.org/incident-trends>).

La situazione a livello europeo è fotografata nel documento *Intellectual Property Crime Threat Assessment 2022* dell'Ufficio dell'Unione Europea della Proprietà Intellettuale (*European Union Intellectual Property Office*, EUIPO). Il trend di crescita osservato a livello mondiale è stato riscontrato anche in Europa. Negli anni più recenti (2019-2022) si è evidenziato un forte aumento dell'importazione di farmaci falsificati sul territorio dell'Unione Europea (UE), come rilevato anche dal crescente numero di medicinali sequestrati alle dogane europee. Nel 2020 i medicinali sono stati il settimo prodotto più sequestrato ai confini della UE con i Paesi extra-UE (5).

Con l'aumento esponenziale della connettività Internet, coloro che sono coinvolti nella produzione, distribuzione e fornitura di medicinali falsificati hanno ottenuto l'accesso a un mercato globale. La crescita del commercio elettronico (*e-commerce*) contribuisce a questa tendenza rendendo più semplice l'acquisto di medicinali online, spesso da fonti non autorizzate. Spesso i farmaci falsificati passano le dogane nascosti dentro piccoli pacchi inviati tramite corriere a seguito di acquisti online e, quindi, possono non essere facilmente scoperti. Va infine aggiunto che il fenomeno vede una crescente espansione man mano che le catene di approvvigionamento globali diventano più complesse, quando, ad esempio, prodotti fabbricati in un Paese possono essere confezionati in un secondo e distribuiti o venduti ai consumatori di un terzo (1, 6).

I medicinali substandard e falsificati hanno maggiori probabilità di diffusione in situazioni in cui l'accesso a farmaci sicuri e di qualità è limitato, per esempio a causa di condizioni economiche disagiate, conflitti o disordini civili, in Paesi con *governance* inadeguata e una debole capacità tecnica (totale assenza di controlli sull'importazione e la vendita dei medicinali, assenza di un sistema di sorveglianza sul mercato). In queste situazioni, tipiche dei Paesi in via di sviluppo, oggetto di falsificazione sono i farmaci salvavita quali gli antibiotici, gli antimalarici, gli antitubercolari e gli antiretrovirali e le modalità di vendita sono prevalentemente tramite il mercato informale/illegale, su bancarelle. Nella maggior parte dei casi i farmaci sono venduti sfusi, cioè come singole compresse inserite in bustine di plastica o carta dove è scritto a penna il nome del farmaco e il dosaggio (Figura 1) (7).



**Figura 1. Compresse di chinino acquistate al mercato informale nella Repubblica Democratica del Congo**

Nei Paesi industrializzati la falsificazione farmaceutica presenta caratteristiche ed entità molto differenti rispetto a quelle dei Paesi in via di sviluppo e riguarda soprattutto i farmaci per il miglioramento dello stile di vita come gli anabolizzanti, gli anoressizzanti, gli ipolipidemizzanti, i farmaci per il trattamento delle disfunzioni erettili, gli antidolorifici per il dolore cronico, ma anche i prodotti innovativi costosi e di difficile accesso come quelli per il trattamento dell'epatite C e gli antitumorali (8). In Europa questi prodotti vengono commercializzati illegalmente in negozi etnici, in sexy-shop e in palestre, oltre al già citato *e-commerce* attraverso i canali via Internet. Un fiorente mercato illegale che rientra nel fenomeno della falsificazione riguarda anche numerosi prodotti "naturali" in generale provenienti dal Sud-est asiatico, quali integratori alimentari o prodotti ad azione tranquillante o dimagrante che, all'analisi chimica, sono risultati contenere principi attivi ad azione farmacologica. In questi prodotti, infatti, viene spesso riscontrata la presenza di lassativi, diuretici, anoressizzanti, tranquillanti, narcotici e principi attivi per la terapia delle disfunzioni erettili.

I motivi che spingono gli acquirenti a rivolgersi al mercato illegale sono molteplici, tra questi si annovera una crescente cultura dell'autodiagnosi e dell'autoprescrizione che ha incentivato la nascita di siti web non regolamentati, unitamente a motivi economici. Ad esempio, un prodotto per il trattamento delle disfunzioni erettili viene mediamente proposto su Internet a un prezzo dieci volte inferiore rispetto al medicinale autorizzato che viene dispensato attraverso i canali legali dietro presentazione di ricetta medica (9). Sensibilizzare il consumatore ai pericoli derivanti

dall'acquisto di medicinali su canali non autorizzati rappresenta un utile strumento per limitare il diffondersi del fenomeno nei Paesi ad economia consolidata.

Sebbene non sia possibile definire in maniera precisa l'entità del fenomeno, studi recenti concordano sul fatto che si tratta di un mercato molto ampio, di dimensioni globali e in continua crescita. L'aumento della domanda è legato alle leggi del mercato ed è favorito da situazioni non sempre prevedibili. Ad esempio, durante l'emergenza sanitaria dovuta al COVID-19, l'assenza di medicinali registrati o la restrizione del canale di vendita (farmaci solo per uso ospedaliero) e le carenze della filiera distributiva hanno determinato un aumento dell'offerta di medicinali falsificati e/o illegali sui siti web (10).

In Italia, grazie al sistema di tracciabilità del farmaco tramite il bollino a lettura ottica e ad un sistema sanitario universalistico che garantisce a tutti i cittadini l'accesso alle cure, la rete legale di vendita del farmaco è maggiormente protetta rispetto ad altri Paesi che non hanno queste caratteristiche. Infatti, mediante il sistema di tracciabilità del farmaco (introdotto in Italia nel 2005, molto prima della Direttiva 2011/62/UE) in Italia i medicinali sono controllati in tutto il loro percorso, dal produttore alla farmacia, minimizzando i rischi di infiltrazione dei farmaci falsificati nella catena legale.

Attualmente in Europa il sistema regolatorio e di controllo sull'importazione dei farmaci rende più improbabile il rinvenimento di medicinali falsificati o illegali nella rete di distribuzione autorizzata rispetto ai Paesi in via di sviluppo. In passato, la difficoltà riscontrata nell'affrontare adeguatamente il problema della falsificazione dei farmaci era, almeno in parte, imputabile alla mancanza di un quadro normativo comune e di uno specifico reato nei Codici Penali. Le carenze e le disomogeneità normative erano così rilevanti da rendere necessari interventi legislativi di armonizzazione tesi a rafforzare la regolamentazione del settore farmaceutico e a definire azioni specifiche di contrasto al fenomeno del 'crimine farmaceutico' (9). Con questo intento, nel 2006 la WHO, in collaborazione con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ha organizzato a Roma la conferenza internazionale "Combating Counterfeit Drugs: Building Effective International Collaboration" coinvolgendo i rappresentanti di organizzazioni internazionali, agenzie farmaceutiche, industrie, distributori, pazienti e professionisti sanitari. Durante la conferenza è stata approvata la "Dichiarazione di Roma" del 18 febbraio 2006 (11). Tale dichiarazione si prefiggeva di promuovere una nuova legislazione in campo farmaceutico, promuovere l'implementazione delle linee guida sulle *Good Manufacturing, Good Distribution and Good Pharmacy Practices* dei farmaci per ottenere una catena di distribuzione sicura e sviluppare progetti specifici per aumentare le capacità degli Stati di combattere il fenomeno, implementare lo scambio di informazioni e le capacità analitiche dei laboratori coinvolti nell'analisi dei medicinali falsificati. Dalla conferenza di Roma è nata la task-force internazionale IMPACT (*International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce*) della WHO (12).

La WHO e il Directorate Europeo per la Qualità dei Medicinali e la Tutela della Salute Pubblica (*European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM*) hanno assunto in quegli anni il modello di cooperazione chiamato SPOC (*Single Points of Contact*) network, che prevedeva l'istituzione a livello nazionale di un "centro unico" di coordinamento delle attività di contrasto alla falsificazione farmaceutica e la creazione di una rete di collegamento tra gli SPOC dei diversi Paesi. L'Italia è stato il primo Paese in Europa ad aver costituito una struttura trasversale fra le diverse amministrazioni: nel 2005 era già attivo un gruppo di lavoro che si occupava di strategie di contrasto alla falsificazione che coinvolgeva l'AIFA, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), il Ministero della Salute e i Nuclei Antisofisticazione e Sanità dell'Arma dei Carabinieri (NAS). Il gruppo di lavoro è confluito prima nella task force IMPACT-Italia, istituita nel 2008 come SPOC italiano e poi nella Task-force nazionale permanente antifalsificazione istituita nel 2014 in ottemperanza al Decreto Legislativo 17/2014 (13), che ha visto coinvolte anche altre Istituzioni interessate al contrasto del fenomeno.

In considerazione del trend di crescita dei casi di falsificazione farmaceutica, l'EDQM e i Laboratori Ufficiali di Controllo dei Medicinali (*Official Medicines Control Laboratory*, OMCL) dell'UE hanno da tempo rivolto particolare attenzione al problema orientando risorse economiche e scientifiche al contrasto di questo pericoloso fenomeno.

Dal sito dell'EDQM sono disponibili pagine dedicate a:

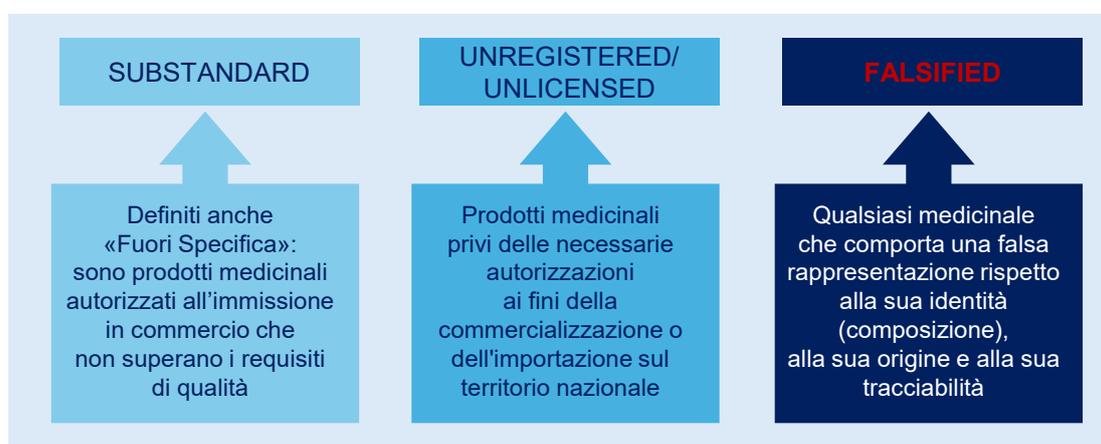
- *Anti-falsification activities*  
(<https://www.edqm.eu/en/anti-falsification-activities>);
- *Publications on falsified medical products and related crimes*  
(<https://www.edqm.eu/en/publications-on-falsified-medical-products-and-related-crimes>);
- *Testing of falsified / illegal medicines*  
(<https://www.edqm.eu/en/testing-of-falsified-/-illegal-medicines>).

Il presente Rapporto analizza i vari aspetti della falsificazione farmaceutica: sono prese in esame le diverse tipologie e i rischi per la salute anche mediante la descrizione di casi esemplari, la crescente diffusione di farmaci falsificati nei siti web illegali e gli strumenti legislativi di contrasto al fenomeno. Inoltre, riassume il ruolo dell'OMCL italiano nella lotta al fenomeno della falsificazione.

## PROBLEMATICA DELLA FALSIFICAZIONE DEI MEDICINALI E I RISCHI PER LA SALUTE

L'accesso a medicinali sicuri, efficaci e di qualità rappresenta un elemento cruciale per la tutela della salute umana ed animale; eppure, farmaci falsificati, illegali e substandard vengono prodotti, distribuiti e venduti in tutto il mondo, entrando di fatto nel mercato globale con importanti ricadute socioeconomiche ed ingenti danni per salute pubblica. I medicinali legali devono rispettare elevati standard di qualità richiesti dalla normativa vigente per ottenere e mantenere l'autorizzazione, diversamente i medicinali falsificati non possono in alcun modo garantire qualità, sicurezza ed efficacia e per questo motivo sono una minaccia per la salute.

Per molti anni la terminologia da adottare per descrivere il fenomeno (contraffazione/falsificazione) è stata oggetto di un dibattito complesso, generando una forte spinta verso l'armonizzazione di concetti e definizioni con l'obiettivo di focalizzare l'attenzione sui rischi per la salute, andando oltre la violazione della proprietà intellettuale legata ai brevetti delle case farmaceutiche (contraffazione). Nel 2017 la *World Health Assembly* della WHO ha approvato in un documento la definizione di farmaci falsificati quali *prodotti medicinali che presentano deliberatamente e fraudolentemente una falsa indicazione rispetto alla loro identità, composizione o origine*<sup>1</sup> (17° World Health Assembly update, 29 May 2017) (14, 15). Nel medesimo documento, si fa anche una chiara distinzione tra prodotti substandard, prodotti non registrati e prodotti falsificati, le cui definizioni sono riportate in Figura 2. È importante sottolineare che i medicinali substandard, diffusi in particolare nei Paesi in via di sviluppo, non sono necessariamente frutto dell'intenzione fraudolenta dei produttori, viceversa sono spesso il risultato di negligenza, errore umano, produzione non conforme alle Norme di Buona Fabbricazione (NBF o *Good Manufacturing Practice*, GMP), mancanza di controlli, legislazione debole ed insufficienti risorse umane e finanziarie.



**Figura 2. Definizioni adottate nel documento WHO per medicinali substandard, unregistered/unlicensed e falsificati**

<sup>1</sup> Per origine di un medicinale si intende il nome del Produttore, l'officina di produzione e il suo indirizzo, il Paese di produzione ma anche tutta la tracciabilità dei materiali utilizzati nella produzione del medicinale e la tracciabilità del medicinale stesso (importatori, distributori).

La falsificazione dei medicinali rappresenta un fenomeno particolarmente insidioso che può assumere differenti connotazioni:

- 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 del medicinale originale, ma contiene il principio attivo in quantità diversa dal dichiarato;
- il farmaco assomiglia al prodotto autentico, ma non contiene alcun ingrediente attivo;
- il farmaco contiene ingredienti diversi da quelli dichiarati;
- la confezione del farmaco è falsificata.

Ad accomunare le diverse tipologie di medicinali falsificati vi è sicuramente la scarsa qualità e sicurezza.

## Pericolosità dei farmaci falsificati

La potenziale pericolosità di un farmaco falsificato può riguardare:

- il principio attivo;
- gli eccipienti;
- il confezionamento;
- la conservazione;
- la produzione non secondo GMP.

Un medicinale che non contenga il principio attivo o che lo contenga in quantità inferiore al dichiarato è causa di mancata o ridotta efficacia terapeutica, con conseguenze più o meno gravi a seconda del tipo di farmaco. Nel caso, per esempio, di antibiotici o antimicrobici, un sottodosaggio oltre a comportare inefficacia terapeutica, può determinare l'insorgenza di resistenze microbiche.

Altro aspetto riguarda la qualità dei principi attivi impiegati in farmaci falsificati, che spesso non soddisfa i requisiti richiesti per lo stesso principio attivo legalmente autorizzato. In particolare, le caratteristiche chimico-fisiche possono non essere idonee (presenza, ad es., di forme polimorfe a diversa solubilità e stabilità), i livelli di impurezze di sintesi o di solventi residui, derivanti dal processo di produzione, possono essere ben al di sopra di quelli consentiti.

La presenza di uno o più principi attivi diversi da quelli dichiarati rappresenta un ulteriore esempio di pericolosità di un medicinale falsificato che, oltre a causare l'insuccesso della terapia, può favorire l'insorgenza di reazioni avverse legate a condizioni di salute individuali o ad interazioni con terapie concomitanti.

Il rischio per la salute è ancora più elevato nel caso in cui il principio attivo utilizzato sia una sostanza non ancora autorizzata per uso umano, come le molecole analoghe di principi attivi farmaceutici, molto diffuse sul mercato illegale o nuove molecole ancora in fase di sperimentazione. Per tali sostanze non sono stati condotti studi di sicurezza, che sono prioritari per qualsiasi nuova molecola che venga immessa sul mercato del farmaco.

Le considerazioni sopra espresse riguardanti la qualità del principio attivo si estendono anche agli eccipienti impiegati nella produzione di medicinali falsificati. Esempi in tal senso sono rappresentati dall'utilizzo di eccipienti di scarsa qualità o non adeguatamente controllati nella loro origine o nel processo produttivo come la gelatina di origine animale che potrebbe essere a rischio BSE/TSE (*Bovine Spongiform Encephalopathy/ Transmissible Spongiform Encephalopathy*, encefalopatia spongiforme bovina/encefalopatia spongiforme trasmissibile), o il talco che può contenere residui di asbesto ed esaclorofene. Altri possibili casi riguardano l'utilizzo di eccipienti differenti da quelli originali, in particolare l'impiego di sostanze non di uso farmaceutico (gesso,

vernice) o di eccipienti non dichiarati in etichetta in grado di causare reazioni avverse in soggetti intolleranti (es. lattosio).

Uno dei casi documentati dell'OMCL italiano ha, per esempio, riguardato compresse falsificate di un farmaco impiegato per le disfunzioni erettili in cui era stato utilizzato come eccipiente il mannitolo che interagisce chimicamente con il principio attivo sildenafil modificandone la biodisponibilità e quindi l'efficacia.

La composizione e la qualità dei materiali di confezionamento possono avere un impatto critico sulla sicurezza, sull'efficacia e la qualità del medicinale. La pericolosità derivante dall'uso di un contenitore non idoneo è legata sia ai materiali di cui esso è costituito sia a eventuali difetti di chiusura e di fabbricazione. I materiali di confezionamento primario, tipicamente vetro o plastica, entrano in contatto diretto con il farmaco e sono essenziali per mantenerne inalterate le caratteristiche chimico-fisiche; infatti, secondo quanto stabilito dalla Farmacopea Europea (Ph.Eur.) il contenitore (compresa la chiusura) non dovrebbe interagire fisicamente o chimicamente con il medicinale in modo da non alterarne la qualità. Il contenitore, pertanto, non deve né adsorbire né reagire con i componenti del farmaco, né rilasciare sostanze nel medicinale.

Il vetro di grado farmaceutico è classificato in base alla resistenza idrolitica in tre tipi, ciascuno dei quali può essere utilizzato per differenti formulazioni farmaceutiche secondo quanto prescritto dalla Ph.Eur.; l'utilizzo di un tipo di vetro diverso da quello indicato in Farmacopea può seriamente compromettere la qualità del medicinale e, quindi, la sua sicurezza d'uso.

Il pericolo legato all'uso di contenitori di plastica o sistemi di chiusura non idonei risiede nel potenziale adsorbimento sulla loro superficie dei componenti del farmaco e in fenomeni di cessione al medicinale di sostanze potenzialmente tossiche (plasticizzanti, monomeri del materiale plastico) o in grado di influenzare la stabilità del medicinale.

Infine, i difetti di chiusura e di fabbricazione possono comportare:

- evaporazione o perdita del contenuto di principio attivo;
- contaminazione chimica o microbica, particolarmente rilevante nel caso di prodotti sterili come i medicinali per uso iniettabile;
- degradazione del contenuto (per prodotti sensibili all'umidità o all'ossigeno);
- contaminazione fisica dovuta alla possibile caduta di frammenti di vetro/gomma nella soluzione durante la fase di apertura di fiale/flaconi quando il confezionamento non è stato prodotto nel rispetto delle norme GMP in modo da minimizzare tale problematica (16).

Un medicinale deve essere correttamente conservato durante tutte le fasi della sua vita (produzione, distribuzione e utilizzo) per mantenerne inalterate le caratteristiche durante tutto il periodo di validità. La data di scadenza si riferisce, infatti, al medicinale conservato all'interno del suo contenitore originale integro e alle condizioni di temperatura e umidità riportate sulla confezione, supportate da studi di stabilità eseguiti in condizioni standardizzate durante l'iter autorizzativo. Di conseguenza, un medicinale conservato in maniera non corretta, andrà più rapidamente incontro a degradazione. I farmaci falsificati potrebbero essere conservati e trasportati senza rispettare le condizioni di temperatura e umidità stabilite per il farmaco originale, il pericolo che ne può derivare dipende dal tipo di farmaco ed è tanto maggiore quanto più il farmaco è sensibile alle condizioni ambientali (degradazione indotta da luce, umidità e temperature elevate). Se non conservati correttamente i farmaci possono andare incontro a abbassamento del titolo, cioè diminuzione del contenuto di principio attivo, con conseguente inefficacia terapeutica, e/o degradazione che può comportare seri rischi dovuti alla formazione di prodotti secondari potenzialmente tossici.

Altro aspetto da considerare nella falsificazione dei medicinali riguarda la possibile introduzione sul mercato di farmaci rubati o scaduti che vengono riconfezionati o sui quali vengono apposte nuove etichette con falsi numeri di lotto e false date di scadenza. Al consumatore

potrà giungere quindi un farmaco apparentemente idoneo che, invece, avendo superato il suo periodo di validità, non rispetta i requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia.

Le GMP sono una serie di norme e linee guida emesse dalle Autorità Competenti che i produttori di medicinali devono seguire per garantire la qualità e la sicurezza di un medicinale e minimizzare il rischio di errori durante la produzione. Un medicinale legale è controllato in tutte le fasi del processo di produzione per assicurare che la qualità farmaceutica sia adeguata per garantire la sua sicurezza ed efficacia. Il rispetto delle norme GMP di una officina autorizzata è verificato dall'Autorità competente mediante visite ispettive al sito di produzione. Nel caso di farmaci falsificati, naturalmente, non vengono rispettate le norme GMP da parte del produttore/falsificatore, che opera illegalmente e produce in ambienti non idonei, utilizzando materiali di grado non farmaceutico e non controllati. Gli elementi di pericolosità analizzati precedentemente (principio attivo, eccipienti, confezionamento e conservazione) sono il risultato tangibile del non rispetto delle norme GMP. Pertanto, anche se un determinato medicinale falsificato dovesse contenere il principio attivo dichiarato nella corretta quantità, tale medicinale sarebbe comunque potenzialmente pericoloso per la salute, in quanto non è tracciata e controllata la catena produttiva e non c'è controllo relativamente alla qualità dei suoi componenti e al contenuto di potenziali impurezze tossiche o contaminazioni.

A titolo di esempio, si può considerare il rischio legato ad una linea di produzione non autorizzata e non idonea, che può contaminare il farmaco con metalli pesanti e residui di precedenti lavorazioni (cross-contaminazione con altri farmaci) o con l'uso di acqua non potabile contaminata chimicamente o senza adeguata purezza microbiologica.

## CASI STORICI DI FALSIFICAZIONE

La falsificazione dei medicinali è un fenomeno purtroppo ormai noto, incrementato negli anni grazie alla evoluzione che ha subito sia per il grado di sofisticazione raggiunto sia grazie all'avvento delle vendite online.

Negli anni sono stati documentati numerosi casi di reazioni avverse inattese conseguenti all'assunzione di medicinali falsificati.

Una rassegna pubblicata nel 2018 (17) ha esaminato la letteratura scientifica pubblicata tra il 2006 e il 2017 riguardante le conseguenze sulla salute derivanti dall'assunzione di medicinali falsificati. In totale, sono stati riportati 48 episodi, 27 dei quali in Paesi in via di sviluppo e 21 in Paesi industrializzati. Gli episodi censiti nella rassegna hanno nel complesso riguardato 7200 pazienti, dei quali 3604 morti in seguito all'assunzione di medicinali falsificati, evidenziando il pesante impatto sulla salute globale derivante da questo fenomeno.

### Sciropi al glicole etilenico

Una delle conseguenze più drammatiche legata alla falsificazione è stato l'impiego di eccipienti tossici quali il dietilenglicole (DEG) e l'etilenglicole (EG) per la produzione di medicinali che ha causato, negli anni, numerosi morti, soprattutto nella fascia di popolazione di età pediatrica. L'EG e il DEG, sono sostanze utilizzate come solventi lubrificanti e componenti in formulazioni antigelo e sono tossiche per ingestione.

Il primo caso di avvelenamento da DEG risale al 1937 (USA). Il DEG venne usato, accidentalmente, come solvente per la preparazione di un sulfamidico, provocando la morte di 105 pazienti, un terzo dei quali erano bambini. Le autorità statunitensi intervennero con l'approvazione nel 1938 del *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* per imporre controlli più stringenti ai produttori di farmaci.

Da allora, per tutto il secolo scorso e fino ad oggi sono stati registrati numerosi casi di avvelenamento da DEG (Tabella 1) causati dall'impiego improprio, spesso fraudolento, di tale sostanza nella preparazione di prodotti farmaceutici al posto di altri glicoli e glicerina, ovvero di solventi non tossici, ma più costosi (18).

**Tabella 1. Casi di contaminazione con DEG fino al 2008 (18)**

Anno	Paese	Prodotto contaminato	Numero di morti documentate
1937	USA	Sulfanilamide	105
1969	Sud Africa	Sedativi	7
1985	Spagna	Sulfadiazina argantica	5
1986	India	Glicerina	21
1990	Nigeria	Acetaminofene	47
1990-1992	Bangladesh	Acetaminofene	236
1992	Argentina	Propoli	29
1996	Haiti	Acetaminofene	88
1998	India	Mucolitico fluidificante	33
1998	India	Acetaminofene	8
2006	Panama	Sciropo per la tosse	78
2006	Cina	Armillarissima A	12
2008	Nigeria	Sciropo per la dentizione	84

L'EG e il DEG sono stati impiegati fraudolentemente nella produzione soprattutto di sciroppi pediatrici per la cura di tosse e febbre in sostituzione di eccipienti di uso farmaceutico più costosi come la glicerina.

Inoltre, l'EG e il DEG possono essere presenti come contaminanti di altri glicoli comunemente impiegati nella produzione di medicinali. L'uso di eccipienti non di grado farmaceutico, quindi non controllati e non idonei a tale uso, tipico dei farmaci falsificati, aumenta il rischio di tale contaminazione nei medicinali.

Anche di recente, nel 2022 e nel 2023, sono stati segnalati centinaia di casi di bambini deceduti a causa di sciroppi per la tosse contaminati con EG e DEG in Gambia, Indonesia, Uzbekistan e Camerun.

I meccanismi che sottendono alla tossicità dell'EG e DEG non sono totalmente conosciuti, così come non vi è certezza della minima dose letale. Sicuramente i neonati e i bambini piccoli sono più a rischio a causa del basso peso corporeo. A livello clinico l'avvelenamento da EG e DEG si presenta con forti effetti neurotossici e nefrotossici, la cui severità dipende dalla quantità ingerita e dalla rapidità del trattamento medico. La WHO ha lanciato nel 2023 un nuovo *Alert* su tale problematica con l'intento di sottolineare l'importanza di aumentare la farmacovigilanza, spronando gli operatori sanitari a segnalare eventuali casi sospetti di eventi avversi legati all'uso di medicinali contaminati, implementando la sorveglianza del mercato informale non regolamentato, soprattutto nei Paesi in via di sviluppo (19). La WHO ha anche richiamato i produttori di medicinali sull'importanza di utilizzare eccipienti di grado farmaceutico, di effettuare i test previsti sugli eccipienti e di mantenere la tracciabilità dei materiali e di tutta la catena di produzione e distribuzione (20).

Anche l'Unione Europea richiede ai produttori ufficiali di medicinali di effettuare un test di identificazione di tutti gli eccipienti e il controllo dei limiti di EG e DEG nei glicoli impiegati nell'industria farmaceutica (21).

## Caso dell'eparina

L'eparina è un principio attivo con attività anticoagulante indicata per la prevenzione e il trattamento della trombosi venosa profonda e delle sue complicanze. La materia prima (eparina grezza) è prodotta a partire dal tessuto intestinale dei suini e la Cina è il principale esportatore al mondo.

Tra il novembre 2007 e il gennaio 2008, in Germania e negli USA, vennero registrate centinaia di reazioni avverse di tipo anafilattico correlate alla somministrazione di eparina. I sintomi più comuni, che sopraggiungevano pochi minuti dopo la somministrazione endovenosa del farmaco, erano l'ipotensione, la nausea, problemi respiratori e lo shock anafilattico che in diversi casi si sono rivelati letali.

Nel marzo 2008 la *Food and Drug Administration* (FDA) annunciò di aver identificato la presenza di un contaminante, il condroitinsolfato ipersolfato (OSCS) mediante analisi di Risonanza Magnetica Nucleare (*Nuclear Magnetic Resonance*, NMR) (7), nella sostanza attiva utilizzata. L'OSCS, strutturalmente simile all'eparina, era la causa delle reazioni anafilattiche osservate. Molto probabilmente il contaminante fu aggiunto con scopo fraudolento al fine di aumentare in modo fittizio la produzione di eparina per far fronte alla momentanea difficoltà di reperimento di materia prima, dovuta ad una epidemia suina. Tale problematica ha coinvolto numerose aziende farmaceutiche.

## Casi di farmaci rubati e riconfezionati

Tra il 2012 e il 2014 l'Italia è stata coinvolta in numerosi casi di furti a carico di TIR che trasportavano medicinali destinati all'uso ospedaliero, specialmente antitumorali ad alto costo.

Il traffico illegale di farmaci rappresenta una delle attività criminali più redditizie degli ultimi anni, anche ad opera della criminalità organizzata. Ciò è dovuto principalmente al costo di alcuni farmaci come quelli impiegati per terapie oncologiche, antivirali, terapie geniche o per pazienti affetti da patologie rare dove una singola fiala può costare migliaia o addirittura milioni di euro (22).

Emblematico fu il caso di un medicinale a base di anticorpi monoclonali (trastuzumab) per il quale nel 2014 l'AIFA ricevette una segnalazione da parte di un grossista inglese. Il prodotto è un farmaco antitumorale biotecnologico ad alto costo, indicato per il trattamento dei carcinomi mammari e gastrici. Una delle anomalie che determinò la segnalazione riguardava la classificazione del prodotto come medicinale "ospedaliero", generando sospetti sulla disponibilità dello stesso nella distribuzione all'ingrosso. Inoltre, alcuni numeri di lotto indicati nelle bolle di consegna corrispondevano con quelli di medicinali rubati in Italia, per lo più in ambito ospedaliero, tra il 2013 e il 2014.

Gli approfondimenti e le indagini hanno portato alla cosiddetta "Operazione Vulcano" ovvero una operazione di intelligence coordinata da AIFA e dal NAS, supportata dal Ministero della Salute e da associazioni di categoria (22). Le indagini hanno consentito di individuare ed interrompere un traffico illecito di medicinali (prevalentemente a base di trastuzumab, pemetrexed, bevacizumab, rituximab, infliximab) attraverso il quale operatori esteri non autorizzati vendevano medicinali, tramite false fatture, a grossisti italiani che a loro volta li vendevano ad altri operatori italiani ed esteri autorizzati.

Dietro il traffico di farmaci si nasconde una fitta rete della criminalità organizzata. In alcuni casi i farmaci rubati sono stati reintrodotti nella filiera legale di altri Paesi attraverso il riconfezionamento in nuove scatole con un codice identificativo falso o dopo essere stati manipolati (ad esempio diluiti) o sostituiti con un prodotto contenente un principio attivo diverso.

## Vaccini falsificati

La falsificazione dei vaccini rappresenta una ulteriore strategia lucrativa della criminalità organizzata mondiale. La falsificazione dei vaccini, specialmente in Paesi in via di sviluppo o dove non esiste una assistenza sanitaria gratuita come in alcuni Stati dell'America latina, consente dei guadagni milionari alla stregua del traffico di stupefacenti, anche sfruttando le emergenze epidemiche e le difficoltà di reperimento di farmaci (7).

Il primo caso scoperto di falsificazione di vaccini è datato 1995. In Nigeria, in seguito ad una grave epidemia da meningococco A, fu immediatamente organizzata una campagna vaccinale. Gli scarsi risultati di tale campagna per il controllo dell'epidemia spinsero le Autorità nigeriane in collaborazione con Medici Senza Frontiere, ad effettuare dei controlli. Le analisi confermarono la sospetta falsificazione, evidenziando la mancanza dei componenti attivi nel vaccino.

Recentemente (2015, 2017 e 2019) sono stati riportati altri casi di falsificazione di vaccini contro il meningococco A, soprattutto in Nigeria (23).

Nel 2016, in Indonesia è stato scoperto un importante traffico illecito di vaccini falsificati. Vaccini pediatrici contro difterite, tetano, poliomielite, pertosse e infezioni da *Haemophilus influenzae* di tipo b, nonché vaccini contro l'epatite e la tubercolosi erano stati falsificati e distribuiti in nove regioni e quasi quaranta ospedali e cliniche in tutto il Paese. L'autorità

governativa indonesiana ha lanciato urgentemente una massiccia campagna mirata a vaccinare nuovamente la popolazione (23).

Nel 2016, in Bangladesh, gli errori presenti sulla confezione di un vaccino per la febbre gialla, come ad esempio incongruenze sulla data di scadenza, consentirono di stabilirne la falsificazione (23).

In Uganda, nel 2018, la falsificazione dei vaccini contro l'epatite B è stata individuata durante alcuni controlli di routine post-commercializzazione, anche in questo caso, grazie a incongruenze sulle etichette. Le analisi di laboratorio non hanno evidenziato la presenza di sostanze dannose, ma una potenza antigenica significativamente inferiore rispetto al vaccino autentico (23).

In Bangladesh, nel 2019, sono state distribuite 8.000 confezioni di vaccino anti-colera con un numero di lotto falso (23).

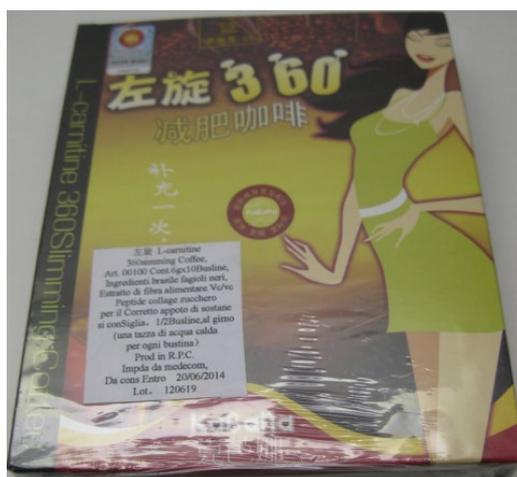
Nelle Filippine, nel 2019, i trafficanti hanno sfruttato la carenza di vaccino antirabbico per distribuire lotti di vaccini e di antisiero falsificati (23).

Recentemente, in Messico ed Ecuador, approfittando del difficile accesso a vaccini anti COVID-19 e delle carenze della distribuzione farmaceutica, migliaia di persone hanno ricevuto somministrazioni di vaccini falsificati. Vaccini anti COVID-19 falsificati sono stati individuati anche in Birmania, Cina, Iran e Uganda (23).

Nei primi mesi del 2021 l'INTERPOL (*International Criminal Police Organization*, l'organizzazione internazionale della polizia criminale), ha segnalato sequestri di vaccini illegali e potenzialmente falsi in Sudafrica e Cina (24).

## NUOVI TREND DELLA FALSIFICAZIONE

Il mercato della falsificazione dei medicinali nella UE ha subito, negli anni, diverse evoluzioni. Dai falsi medicinali per le disfunzioni erettile, facilmente identificabili anche attraverso una semplice analisi visiva, si è passati alle copie illegali, principalmente di origine asiatica, degli stessi prodotti. Successivamente il mercato si è spostato sui “medicinali sotto mentite spoglie” (*medicines in disguise*), ovvero prodotti di interesse sanitario (integratori alimentari, cosmetici, dispositivi medici) che contengono principi attivi farmaceutici non dichiarati. Si sono, pertanto, diffusi prodotti ad attività dimagrante contenenti anoressizzanti come la sibutramina (Figura 3) o integratori per aumentare la potenza sessuale contenenti il sildenafil.



**Figura 3. Esempio di prodotto reclamizzato come dimagrante a base di sostanze naturali ma che in realtà conteneva l'anoressizzante sibutramina**

Al fine di aggirare i controlli analitici, i “falsificatori” hanno iniziato ad utilizzare molecole analoghe a quelle registrate come farmaci, quindi è fiorito il mercato delle famiglie degli analoghi del sildenafil (tio-sildenafil, omo-sildenafil, acetildenafil, ecc.), centinaia di molecole a struttura simile a quella del sildenafil, ma con alcuni sostituenti chimici differenti. Per molte di queste molecole, mai autorizzate come principi attivi farmaceutici, non sono stati delucidati i possibili effetti avversi e non vi sono studi di rischio/beneficio. Analogamente è successo per gli analoghi della sibutramina, come la benzil-sibutramina, o di altre sostanze farmacologicamente attive.

Oltre alle sostanze di sintesi, in questi prodotti pubblicizzati come “integratori alimentari” sono state trovate sostanze di origine naturale non ammesse (efedrina e suoi analoghi) o sostanze di origine naturale ammesse, quali per esempio la sinefrina naturalmente presente nell’arancia amara, ma aggiunte artificialmente in quantità non consentita (25). La caffeina, sostanza ammessa negli integratori, è stata riscontrata in moltissimi prodotti in quantità molto elevate, anche in integratori che dichiaravano essere *caffeine free*.

L’aggiunta fraudolenta di sostanze farmacologicamente attive ad integratori permette di ottenere l’effetto voluto dall’acquirente (dimagrire, aumentare la potenza sessuale, aumentare le capacità intellettive o le performances sportive) in tempi brevi, pertanto il consumatore è soddisfatto del prodotto ed è ignaro di assumere, di fatto, un farmaco e, per di più, un farmaco illegale non controllato nella sua produzione. Recentemente, in alcuni Paesi europei, è stata

osservata una falsificazione ancora più subdola, in cui principi attivi farmaceutici sono stati aggiunti a prodotti alimentari a base di cioccolata o di miele importati da Paesi extra-UE.

A livello europeo si è anche osservata la diffusione in questi prodotti di sempre nuove molecole psicotrope e anabolizzanti, la cui rilevazione e caratterizzazione strutturale richiede notevoli sforzi analitici da parte dei Laboratori ufficiali.

# ATTIVITÀ DI CONTRASTO ALLA FALSIFICAZIONE FARMACEUTICA A LIVELLO INTERNAZIONALE E NAZIONALE

## Normativa europea e normativa italiana sulla falsificazione

I medicinali falsificati possono rappresentare una seria minaccia per la salute pubblica, pertanto l'UE ha risposto con una strategia globale, anche rafforzando la legislazione europea.

Nel 2011, l'Unione Europea ha rafforzato le misure di protezione dei pazienti e dei consumatori adottando una nuova direttiva sui medicinali per uso umano per impedire l'ingresso nella catena di fornitura legale dei medicinali falsificati. La Direttiva 2011/62/UE che è entrata in vigore il 21 luglio 2011 (26), introduce misure di contrasto armonizzate e rafforzate in tutta Europa.

Le modifiche principali apportate dalla Direttiva 2011/62/UE riguardano:

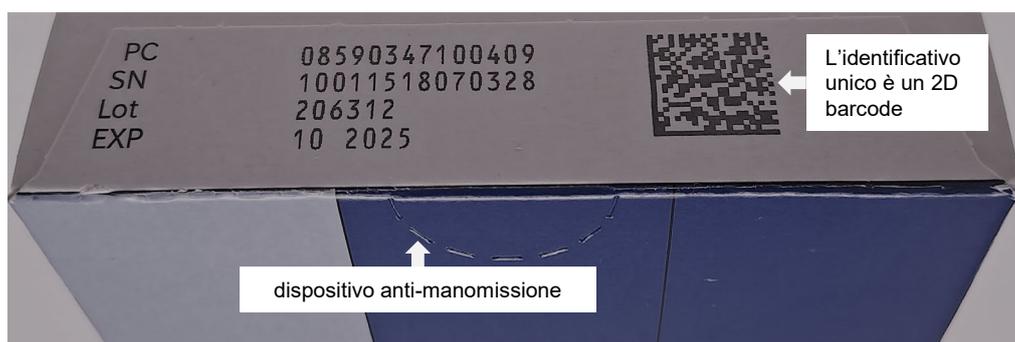
### 1. Caratteristiche di sicurezza dei medicinali

I titolari dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) sono obbligati a inserire due caratteristiche di sicurezza sulla confezione della maggior parte dei medicinali soggetti a prescrizione e di alcuni medicinali da banco nell'UE (Figura 4):

- Datamatrix, un codice bidimensionale a matrice con celle in bianco e nero presente su ogni confezione di medicinale venduta in Europa. Il numero riportato accanto è una sequenza di caratteri che permette di controllare la confezione del medicinale in tempo reale su un database europeo.
- Dispositivo antimanomissione (chiusura del confezionamento secondario che non permette l'apertura senza la rottura della confezione in un punto) per garantire l'integrità della confezione.

Queste caratteristiche di sicurezza garantiscono l'autenticità dei medicinali e rafforzano la sicurezza della catena di approvvigionamento, dai produttori ai distributori, alle farmacie e agli ospedali.

In Italia era già in uso il sistema del bollino farmaceutico per la tracciabilità del medicinale.



**Figura 4. Immagine di una confezione di farmaco con identificativo unico e dispositivo anti-manomissione (la confezione può essere aperta solo rompendo il cartone)**

## 2. Catena di fornitura e buone pratiche distributive

La Direttiva introduce nuove responsabilità per i grossisti e una definizione delle attività di intermediazione nonché nuove responsabilità per gli intermediari.

Le linee guida sulle buone pratiche di distribuzione della *European Medicines Agency* (EMA) includono disposizioni specifiche per le attività di intermediazione (27).

## 3. Principi attivi ed eccipienti

Tutti i principi attivi fabbricati al di fuori dell'UE e importati nell'UE devono essere accompagnati da un certificato da parte dell'Autorità Regolatoria del Paese esportatore. Queste dichiarazioni vengono rilasciate per sito di produzione e per principio attivo e garantiscono il rispetto degli standard di buona pratica di fabbricazione equivalenti a quelli in vigore nell'UE.

In Italia la Direttiva 2011/62/UE è stata recepita con il DL.vo 19 febbraio 2014, n. 17 (13). L'AIFA ha pubblicato una guida all'implementazione di questo decreto per ciò che concerne le modifiche della normativa relativamente alle sostanze attive e agli eccipienti (28).

## Vendita a distanza (normativa, logo comune)

Una ulteriore modifica apportata dalla Direttiva 62/11/UE riguarda la vendita online di prodotti medicinali. In particolare, nella Direttiva è prevista l'aggiunta di un "logo comune" obbligatorio che deve apparire sui siti web delle farmacie online che operano legalmente e dei rivenditori autorizzati nell'UE. Il logo (Figura 5) è riportato nell'Allegato del Regolamento di esecuzione (UE) 699/2014 (29) e consente ai pazienti e ai consumatori di identificare le farmacie online e i rivenditori autorizzati che forniscono medicinali autentici. Facendo clic sul logo è possibile collegarsi ai siti web delle autorità regolatorie nazionali, dove sono elencate le farmacie online che operano legalmente e i rivenditori autorizzati nei rispettivi Paesi.



**Figura 5. Logo comune delle farmacie e dei rivenditori autorizzati alla vendita online definito dal Regolamento di esecuzione (UE) 699/2014**

In Italia il recepimento della Direttiva europea mediante DL.vo 17/2014 (13) ha introdotto una serie di modifiche al precedente DL.vo 219/2006 (30); tra queste l'introduzione ex-novo del Titolo VII-bis in cui sono specificate le condizioni per la fornitura a distanza (Internet) al pubblico dei medicinali senza obbligo di prescrizione: la vendita a distanza è consentita solo a farmacie e negozi che hanno già titolo alla vendita di farmaci (come gli esercizi commerciali di cui al decreto-legge del 4 luglio 2006 n. 223) che rispondano ai requisiti di base stabiliti dalla normativa sulla vendita a distanza. Tali farmacie devono comunicare all'Autorità competente la data d'inizio dell'attività di vendita e l'indirizzo del relativo sito web. Le farmacie online legali saranno

riconoscibili, e quindi distinguibili da quelle illegali, attraverso il “logo comune” rilasciato a cura del Ministero della Salute.

In Italia è vietata la fornitura a distanza al pubblico dei medicinali con obbligo di prescrizione medica.

## Medicrime

Il 28 ottobre 2011, 12 dei 47 Paesi europei appartenenti al Consiglio d’Europa, tra i quali l’Italia, hanno firmato la Convenzione MediCrime (12). La Convenzione, frutto della collaborazione tra l’EDQM e la Direzione Generale dei Diritti dell’Uomo e degli Affari Giuridici del Consiglio d’Europa ha introdotto nuove norme penali in virtù delle quali le Forze di Polizia, le Agenzie del Farmaco nazionali e le Dogane dei 47 paesi del Consiglio d’Europa possono collaborare tramite INTERPOL ed EUROPOL (*European Police Office*, agenzia dell’Unione europea per la cooperazione nell’attività di contrasto) per attività investigative sul crimine farmaceutico. Tali normative penali mirano a disciplinare le transazioni su internet, permettendo, per esempio, l’incriminazione dei “cyber pusher” che gestiscono i siti internet sui quali vengono venduti i farmaci falsificati.

In particolare, sono stati introdotti i reati di:

- Fabbricazione di prodotti medicinali falsificati;
- Fornitura o promozione (anche tramite Internet) e traffico di prodotti medicinali falsificati;
- Falsificazione di documentazione cartacea o online relativa ai farmaci.

La convenzione opera mediante il rafforzamento delle legislazioni nazionali e promuovendo la cooperazione internazionale, non solo al fine di prevenire i reati legati alla falsificazione dei medicinali e applicando sanzioni penali nei confronti dei falsificatori, ma anche proteggendo le vittime e, in generale, la salute pubblica.

## Attività dell’EDQM nella lotta alla falsificazione

L’EDQM ha intrapreso numerose iniziative per contrastare il fenomeno della falsificazione dei medicinali (<https://www.edqm.eu/en/anti-falsification-activities>). Tra queste vanno annoverate le attività di formazione e informazione che hanno portato a diverse pubblicazioni sull’argomento, a cui ha partecipato anche l’Italia tramite i suoi esperti. Tali pubblicazioni sono disponibili gratuitamente sul sito web dell’EDQM (<https://www.edqm.eu/en/publications-on-falsified-medical-products-and-related-crimes>).

Per favorire lo scambio di informazioni tra gli OMCL sui prodotti falsificati, l’EDQM ha creato un database, ad accesso ristretto, sui prodotti medicinali falsificati che vengono rinvenuti nel territorio europeo e analizzati da un OMCL. Un altro database è stato creato per lo scambio delle metodiche analitiche.

Dal 2007 l’EDQM ha organizzato un programma di *Proficiency Testing Studies* su campioni sospetti (*Suspicious Unknown Products*, SUP) per valutare le capacità analitiche dei diversi laboratori del *network* degli OMCL di identificare e quantificare principi attivi farmaceutici o sostanze illegali incognite presenti in un campione, al fine di simulare casi reali che possono capitare nell’analisi di farmaci falsificati. Ad oggi sono stati inviati ai laboratori partecipanti 12 diversi campioni incogniti. Scopo di questi studi di verifica delle competenze è far sì che all’interno dell’Europa si raggiungano alti livelli di abilità analitiche per analizzare medicinali e prodotti di interesse sanitario falsificati. Con questo stesso scopo sono state organizzate

dall'EDQM delle sessioni di training presso alcuni OMCL per i colleghi del network, al fine di uniformare e implementare le capacità analitiche nel campo dell'analisi di campioni falsificati che richiedono metodiche e uso di strumentazioni sempre più sofisticate.

Sempre al fine di favorire lo scambio di esperienze ed informazioni sulle attività dei laboratori nell'ambito del contrasto alla falsificazione, dal 2011 sono stati organizzati periodicamente Simposi per gli OMCL sui farmaci falsificati. Nel 2022 l'Italia ha ospitato il quarto simposio del network (31).

Nel 2011 è nato all'interno del *network* degli OMCL il *Falsified Medicines Working Group* (<https://www.edqm.eu/en/testing-of-falsified-/illegal-medicines>), un gruppo di lavoro a cui partecipano, ad oggi, 24 esperti rappresentanti dei diversi OMCL, tra cui l'Italia. Tale gruppo di lavoro, coordinato dall'EDQM, ha il compito di organizzare le attività di contrasto alla falsificazione dei medicinali all'interno del *network*. Il gruppo si riunisce due volte l'anno e si occupa non solo di medicinali falsificati per uso umano ma anche di quelli per uso veterinario, di medicinali illegali o rubati, di prodotti di interesse sanitario contenenti illegalmente sostanze farmacologicamente attive, di *designer drugs*, *doping drugs* e sostanze psicoattive.

Il gruppo, tra le altre attività, progetta e organizza, redigendo specifici protocolli, gli studi per gli OMCL di sorveglianza sul mercato dei prodotti illegali e i già annoverati Simposi e Training sull'analisi di prodotti falsificati. Compito del gruppo è anche quello di creare collegamenti con altre istituzioni europee interessate alla problematica (es. i Laboratori delle Agenzie delle Dogane europee) per favorire la cooperazione nella lotta al fenomeno. Il gruppo ha, inoltre, lavorato ad un documento per gli OMCL sull'approccio analitico consigliato in caso di medicinale sospetto di essere falsificato.

Dal 2012 l'EDQM ha lanciato una serie di studi di sorveglianza del mercato europeo sui prodotti illegali a cui hanno partecipato i diversi OMCL. Ad oggi sono stati completati i seguenti studi di sorveglianza del mercato:

- 1) Prodotti illegali contenenti principi attivi farmaceutici non dichiarati ad attività dimagrante;
- 2) Medicinali illegali venduti come integratori alimentari per aumentare la potenza sessuale e contenenti principi attivi farmaceutici contro l'impotenza;
- 3) Prodotti illegali contenenti steroidi anabolizzanti;
- 4) Medicinali sotto mentite spoglie (*medicines in disguise*), ovvero prodotti di interesse sanitario che contengono illegalmente principi attivi farmaceutici non dichiarati a dosaggio terapeutico;
- 5) Prodotti contenenti illegalmente sostanze farmacologicamente attive "non-INN" (*International Nonproprietary Name*).
- 6) Prodotti contenenti SARM (*Selective Androgen Receptor Modulators*).

Tali studi hanno evidenziato la diffusione di prodotti illegali ad attività farmacologica all'interno dell'Europa sia attraverso il mercato virtuale che attraverso il mercato illegale non virtuale. Lo scopo di tali studi è focalizzare l'attenzione sulle tendenze emergenti nella falsificazione dei medicinali, ma anche promuovere lo sviluppo di metodi analitici di screening rapidi a vantaggio dell'Autorità regolatoria per una efficace protezione della salute pubblica.

## Ruolo dell'OMCL italiano

L'attività di contrasto alla falsificazione farmaceutica è iniziata nell'OMCL chimico italiano – attualmente Reparto Farmaci Chimici del Centro Nazionale per il Controllo e la Valutazione dei Farmaci (CNCF) dell'ISS – nel 2005. A livello nazionale l'OMCL italiano ha partecipato, insieme all'AIFA, al Ministero della Salute e ai NAS al primo gruppo di lavoro nazionale per la

lotta alla contraffazione, nato ufficialmente nel 2007, ma già informalmente attivo dal 2005. Nel 2008 tale gruppo di lavoro si è allargato, coinvolgendo nelle sue attività anche l'Agenzia delle Dogane, l'Alto Commissario per la lotta alla contraffazione e il Ministero dell'Interno. Successivamente, sono stati coinvolti anche soggetti privati come Farindustria e Assogenerici, Federfarma e l'Associazione degli Importatori Paralleli. Tale gruppo di lavoro nazionale, denominato IMPACT-Italia, ha assunto il ruolo di SPOC italiano. Tra le attività messe in atto da IMPACT-Italia vanno annoverate quelle di informazione e formazione (campagna di informazione per il pubblico e corsi di formazione per investigatori a livello nazionale (NAS) e internazionale); la creazione di una procedura rivolta al pubblico per la segnalazione diretta dei casi sospetti; una campagna di campionamento e analisi di medicinali sospetti da reti illegali (Internet).

Nel 2014 nasce la Task-Force nazionale anti-falsificazione (DL.vo 17/2014), evoluzione del precedente gruppo di lavoro, di cui fa parte anche l'OMCL italiano con i suoi esperti.

Gli esperti del laboratorio italiano hanno svolto attività di formazione e informazione sul fenomeno della falsificazione dei medicinali svolgendo lezioni, seminari e conferenze in master universitari e per "addetti ai lavori" (Forze di Polizia, Dogane, Farmacisti, Medici, Avvocati).

Come già riportato, a livello internazionale l'OMCL italiano partecipa agli studi di sorveglianza sul mercato dei prodotti illegali, ai *Proficiency Testing Studies* (PTS) sui SUP e al *Falsified Medicines Working Group* nell'ambito della rete degli OMCL.

## ATTIVITÀ DI CONTROLLO E RICERCA SULLA FALSIFICAZIONE DEI MEDICINALI DELL'OMCL ITALIANO

L'OMCL italiano è parte dell'ISS. In particolare, il CNCF è, attualmente, la struttura dell'ISS deputata, con i Reparti “Farmaci Chimici” e “Farmaci Biologici e Biotecnologici”, al controllo dei medicinali di origine chimica e biologica.

Dal 2005, anno in cui l'OMCL chimico italiano dell'ISS ha effettuato le analisi sui campioni del primo sequestro di farmaci falsificati sul territorio nazionale, sono stati numerosi i campioni analizzati e le analisi effettuate su farmaci potenzialmente falsificati, illegali, o su prodotti denominati “medicinali sotto mentite spoglie”. All'interno di questa ultima categoria rientrano gli integratori alimentari che reclamizzano un'attività terapeutica “naturale” e che in realtà contengono principi attivi farmaceutici.

Le richieste di analisi sono, in genere, pervenute dall'AIFA o dall'Autorità Giudiziaria a seguito di sequestri.

Nel periodo 2008-2010 l'OMCL italiano ha partecipato ad uno studio sul campionamento e analisi di medicinali sospetti da reti illegali (Internet) insieme ad AIFA, WHO, NAS e all'Istituto Mario Negri, analizzando campioni di medicinali acquistati in Internet. Lo studio ha evidenziato numerosi casi di farmaci falsificati, substandard e illegali (32).

Nel 2015-2016 il laboratorio ha partecipato al Progetto EUROPOL “Tackling Illegal Food Supplements containing forbidden substances” nell'ambito dell'allora *Priority crime area-Counterfeit goods* dell'EMPACT (European Multidisciplinary Platform Against Criminal Threats). Tale studio prevedeva l'analisi da parte dell'OMCL italiano di tutti i campioni prelevati sul mercato reale europeo. In totale sono stati analizzati 99 campioni provenienti da Portogallo, Francia, Slovenia, Belgio, Romania, Ungheria, Spagna, Bulgaria, Germania, Regno Unito, Grecia, Finlandia e Irlanda. I risultati dello studio hanno evidenziato alcuni casi di falsificazione e la presenza di sostanze non ammesse negli integratori (25).

Contemporaneamente alle analisi richieste dalle Autorità competenti o agli specifici studi già menzionati, il laboratorio italiano ha cercato di implementare le proprie capacità analitiche sviluppando specifici metodi di analisi per migliorare l'attività di controllo non routinario su questa tipologia di prodotti.

Sono stati, pertanto, sviluppati metodi di screening rapido per medicinali falsificati in cromatografia liquida-spettrometria di massa (*Liquid Chromatography – Mass Spectrometry*. LC-MS) ad alta risoluzione, sono state messe a punto anche dati LC-MS su sostanze dimagranti illegali, anche dati LC-MS e NMR sugli analoghi del sildenafil, sostanze non registrate, ma utilizzate illegalmente in prodotti di interesse sanitario (33).

Sono state sviluppate e convalidate metodiche di quantificazione con l'NMR nei casi in cui lo standard di riferimento di una sostanza non sia commercialmente disponibile. Sono state messe a punto metodiche in spettroscopia a infrarosso (IR) e in *Near-IR* (NIR) per ottenere una “impronta digitale” (*fingerprinting*) di campioni legali di marca e poterla confrontare con quella di campioni sospetti.

Gli studi sullo sviluppo di metodiche analitiche per l'analisi di farmaci falsificati e alcuni case-studies particolarmente interessanti sono stati oggetto di pubblicazioni *peer-reviewed* su riviste scientifiche internazionali (32-39).

## Approcci analitici per l'individuazione di farmaci falsificati

Dal primo caso di falsificazione di un medicinale analizzato, l'OMCL italiano ha dovuto sviluppare metodi di screening per l'analisi di campioni potenzialmente falsificati/illegali o incogniti e dotarsi di strumentazioni sempre più sofisticate. Sono state elaborate procedure operative sia per l'analisi strumentale che per l'analisi visuale.

### Analisi del confezionamento e del medicinale

Nell'analisi di un farmaco potenzialmente falsificato il primo passo è l'analisi dell'aspetto del confezionamento e del medicinale. Tale analisi può essere visuale, anche condotta con l'utilizzo di ausili (lenti, strumenti fotografici, microscopio) o strumentale, per esempio mediante colorimetri o lettori ottici. L'esame dettagliato dell'aspetto viene documentato da fotografie del confezionamento secondario e primario, del foglietto illustrativo e del medicinale, mettendo in evidenza eventuali incongruenze. L'analisi dell'aspetto del confezionamento parte dalla sua integrità, dalla presenza dei dispositivi antimanomissione previsti dalla Direttiva 2011/62/UE e dal confronto dei dati riportati sulla confezione con quelli desumibili dal Datamatrix.

Spesso, già dall'analisi visuale, è possibile ipotizzare una falsificazione. L'analisi visuale dell'imballaggio del campione sospetto (colore, carattere e dimensione del testo, lotto, scadenza, codice a barre ecc.) dovrebbe essere effettuata per confronto con una confezione del farmaco originale, ove possibile.

Ove non presente il medicinale di riferimento, si può comunque verificare la coerenza delle informazioni tra i due confezionamenti (primario e secondario) e la presenza di eventuali errori ortografici nell'etichettatura e nel foglio illustrativo o cercare immagini di riferimento del farmaco originale.

È importante evidenziare che da Paese a Paese le informazioni riportate sui fogli illustrativi possono differire, in base alle specifiche normative; inoltre, possono cambiare frequentemente le versioni degli stessi. Di seguito si riportano alcune indicazioni per effettuare una preliminare analisi visuale di un campione sospetto:

- Osservare il confezionamento secondario in tutti i dettagli: i colori della confezione, il tipo di materiale (es. il cartone della scatola), le dimensioni della scatola, l'integrità, la modalità di apertura e presenza del sigillo.
- Verificare le scritte riportate sulla scatola o all'interno e il logo della Ditta (carattere, dimensione, colore).
- Verificare che le informazioni riportate sulla confezione esterna (numero di lotto, scadenza, dosaggi, numero di unità di dosaggio) siano coerenti con le informazioni riportate all'interno (confezionamento primario).
- Osservare il tipo di carta (finitura, colore) del foglio illustrativo.
- Osservare l'eventuale presenza di errori ortografici, nelle unità di misura o errori nei nomi scientifici.
- Osservare se è riportato il nome e indirizzo del Titolare di AIC, il numero di AIC (NB: nel caso di farmaci di importazione parallela è presente il numero di AIP - Autorizzazione all'Importazione Parallela, e ci possono essere differenze nel confezionamento).
- Osservare l'eventuale presenza di errori ortografici o di termini scientifici scritti in modo errato (Figura 6).

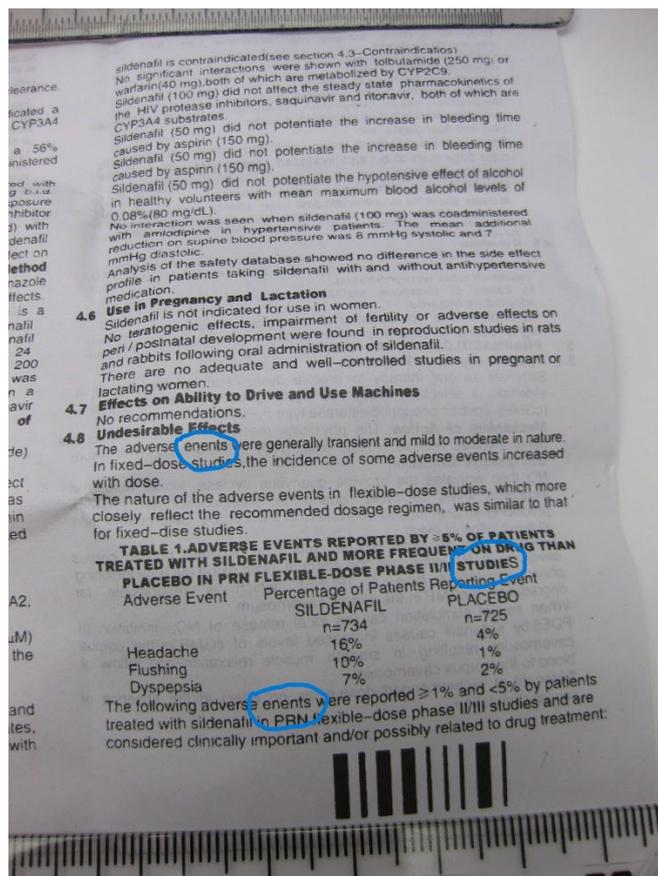


Figura 6. Esempio di errori nel foglio illustrativo di un farmaco falsificato (events anziché events e la S di carattere diverso)

Osservare il confezionamento a diretto contatto con il medicinale dettagliatamente, possibilmente in confronto con l'originale. *In caso di blister*: osservare, anche con l'aiuto di una lente d'ingrandimento, il materiale, i colori, le dimensioni del blister, il logo della Ditta se riportato, la coerenza e correttezza delle informazioni rispetto al confezionamento secondario (numero di lotto, scadenza, numero di unità di dosaggio).

### Fiale

È importante osservare l'etichettatura della fiala e la sua coerenza con il confezionamento secondario, la correttezza di quanto riportato (unità di misura, nome del medicinale, numero di lotto e scadenza). Osservare il logo riportato sull'etichetta della fiala, l'uniformità di riempimento (ampia disomogeneità nel riempimento delle fiale potrebbe essere legata ad una produzione non secondo GMP) e la posizione delle etichette (le etichette devono essere giustapposte, non sovrapposte) (Figura 7).

Le Aziende farmaceutiche modificano frequentemente il progetto grafico del confezionamento; pertanto, nei casi dubbi è necessario comunque verificare con la Ditta se eventuali differenze non siano legate a cambiamenti introdotti dalla Ditta stessa.



**Figura 7. Esempio di fiale di un prodotto falsificato. Anche in assenza del confronto con un campione originale si può notare la differenza di riempimento tra una fiala e l'altra indicativa di una produzione non secondo GMP**

### **Comprese o capsule**

È opportuno osservare la compressa o capsula, le dimensioni, il colore, la rugosità della superficie (anche con lente di ingrandimento o ingrandimento digitale di una fotografia), le scritte o incisioni riportate (carattere, colore, dimensioni), linee di incisione sulla compressa, l'aspetto della compressa spaccata o l'aspetto della polvere contenuta all'interno di una capsula (Figura 8).



**Figura 8. Esempi con ingrandimento digitale di compresse falsificate (sinistra) a confronto con gli originali (destra). Si notino le differenze nel colore delle compresse, nella rugosità della superficie e nell'incisione "C 20" (A) e "VGR 100" (B)**

## Forme liquide/creme

Bisogna osservare il colore e la densità del liquido o della crema.

## Analisi strumentale

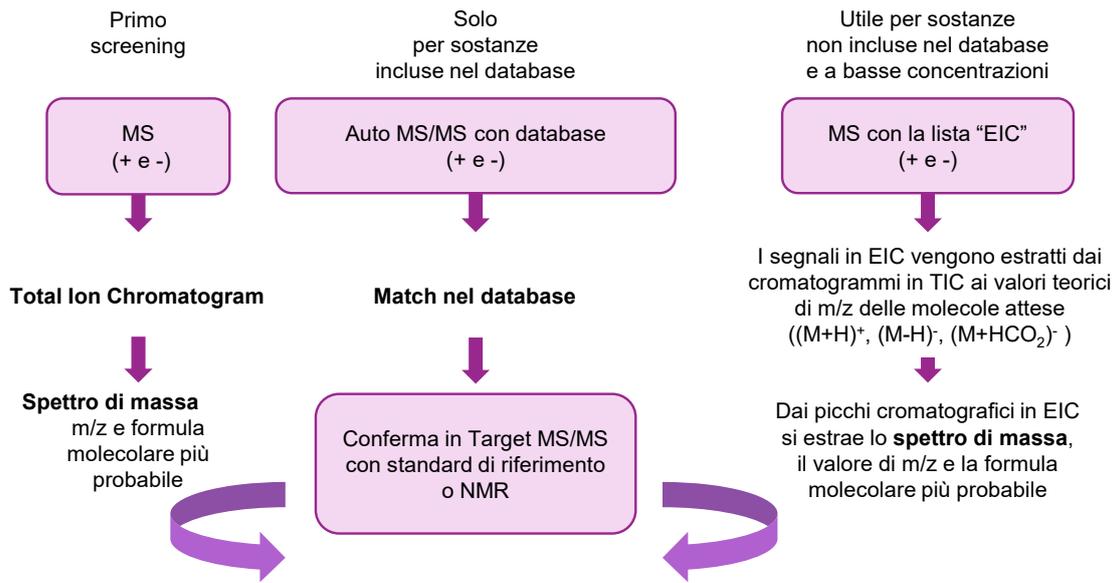
### Screening in LC-MS

Il primo punto imprescindibile da cui bisogna partire nell'analisi di un medicinale potenzialmente falsificato è cercare di rispondere alla domanda: *Cosa contiene il medicinale?* Nessun medicinale può essere classificato come falsificato senza l'analisi chimica. Solo l'analisi chimica può dirci se il principio attivo dichiarato sull'etichetta è effettivamente presente o se sono presenti altri principi attivi non dichiarati o altre sostanze potenzialmente tossiche.

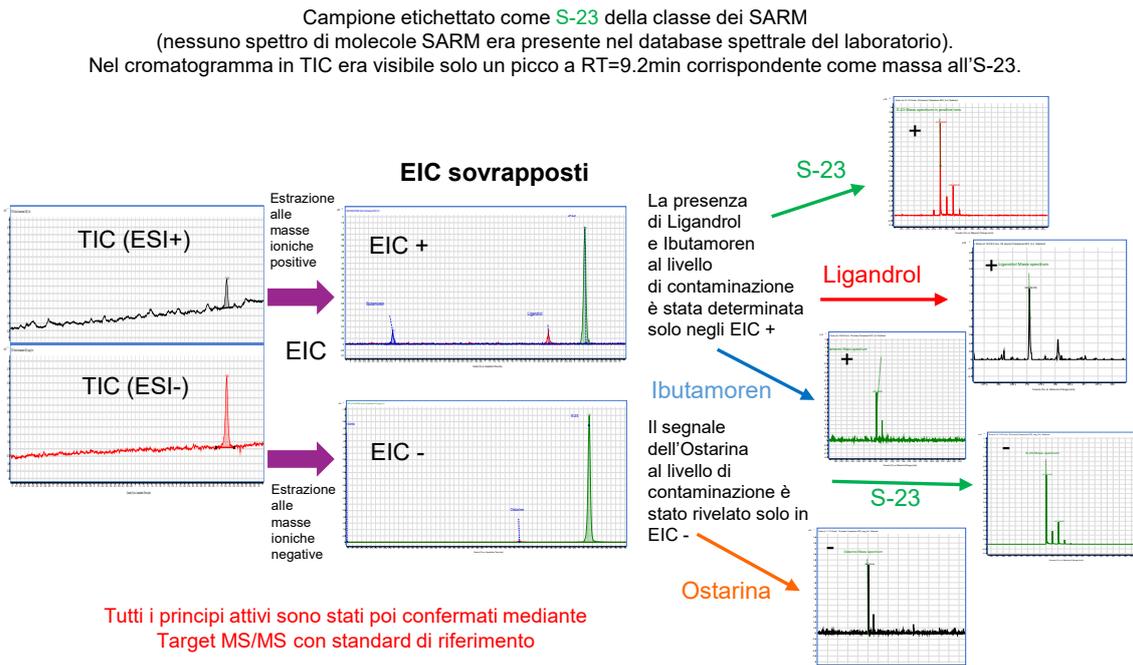
Il primo approccio analitico seguito dall'OMCL italiano è pertanto uno screening in LC-MS *Quadrupole-Time-of-Flight* (Q-TOF) con sorgente Dual ESI (*ElectroSpray Ionization*). Tale cromatografo liquido ad alta risoluzione, in modalità MS, permette di ottenere il valore della massa ionica monoisotopica delle principali molecole presenti nel campione e, mediante un software di elaborazione dei dati che si basa sia sul valore di massa ionica accurata della molecola ionizzata sia sull'abbondanza e spaziatura isotopica, di ipotizzare la formula chimica della molecola incognita. Nel caso di molecola "attesa", in quanto dichiarata o ipotizzata sulla base di quanto riportato sulla confezione del prodotto, una volta ottenuta la formula si procederà con l'acquisizione dello spettro di frammentazione in modalità target MS/MS per confronto con lo spettro di frammentazione di uno standard di riferimento. L'approccio target è particolarmente utile e veloce quando lo screening in MS individua la formula chimica di una molecola attesa o ipotizzata; mentre, molto utile risulta l'approccio *untarget* in Auto MS/MS con la frammentazione di tutti i picchi sopra una determinata soglia e l'ausilio identificativo di un database spettrale, per le molecole "non attese" o presenti in piccole quantità che non sono visibili nel cromatogramma della corrente ionica totale (*Total Ion Chromatogram*, TIC). Un ulteriore approccio può essere seguito nei casi in cui determinate molecole non sono presenti nel database spettrale, ma potrebbero essere presenti nel campione sulla base delle informazioni collaterali (ad es. per un prodotto che reclamizza proprietà dimagranti ci si aspetterebbe la presenza di sostanze anoressizzanti). In questo caso si può stilare una lista di molecole da "attenzione", per le quali, mediante software, è possibile calcolare la massa ionica molecolare monoisotopica e cercarle nel cromatogramma estraendo la corrente ionica dello specifico ione (*Extracted Ion Chromatogram*, EIC). Tale approccio può essere eseguito sia sui cromatogrammi in positivo che in negativo cercando gli ioni protonati e deprotonati della molecola di massa monoisotopica M,  $(M+H)^+$  in positivo e  $(M-H)^-$  in negativo, o possibili addotti (ad es. in negativo frequentemente si osserva l'addotto con il formiato quando si lavora aggiungendo acido formico alle fasi mobili). La lista delle masse ioniche calcolate (alla quarta cifra decimale) viene chiamata nel laboratorio *lista "EIC"* e può essere fatta sia per gli ioni positivi (+) che negativi (-) per un elenco di molecole. Normalmente nell'analisi di un campione potenzialmente falsificato/illegale o incognito l'OMCL italiano segue tutti e tre gli approcci, effettuando l'analisi sia in modalità "ioni positivi" che "ioni negativi".

Per la preparazione del campione, in caso di capsule o compresse, generalmente viene effettuata una estrazione in metanolo, ma in determinati casi sono state eseguite estrazioni con diversi solventi. I campioni liofilici o in soluzione vengono normalmente solubilizzati o diluiti in acqua. La diluizione del campione viene approssimativamente scelta, ove possibile, sulla base della presunta concentrazione dell'analita di interesse e poi ottimizzata dopo le prime analisi di screening.

Si riportano di seguito lo schema (Figura 9) e un esempio (Figura 10) che presentano l'approccio analitico in LC-MS che viene seguito nel caso di un campione falsificato/illegale o incognito e la sua applicazione ad un caso reale, analizzato nel 2023, di un campione della classe dei SARM.



**Figura 9. Schema degli approcci in MS, Auto MS/MS e in MS con la lista "EIC" per l'analisi qualitativa di campioni falsificati/illegali o incogniti**



**Figura 10. Esempio di analisi mediante approccio MS con elaborazione mediante "EIC" in ioni positivi (EIC+) e negativi (EIC-) che ha permesso di evidenziare in un campione la presenza di tre principi attivi contaminanti, oltre al principio attivo dichiarato, che non erano visibili nel cromatogramma in TIC e nel database spettrale non erano presenti gli spettri di riferimento**

Il limite dei diversi approcci analitici nell'identificazione di sostanze incognite è legato alla possibile presenza di molecole attive nuove, di cui non si conosce la struttura (es. analoghi di principi attivi farmaceutici) non ancora registrati come farmaci, a struttura simile ad altre molecole già note, ma non identica, di cui manca in letteratura scientifica la caratterizzazione strutturale. Tali molecole sono assenti nei database commerciali e non sono molecole "attese" o molecole facilmente identificabili sulla base della loro formula chimica o spettro di frammentazione. In questi casi ricostruire la struttura molecolare può essere un lavoro lungo e laborioso e spesso è fondamentale la collaborazione del network degli OMCL per avere informazioni su campioni analoghi che possono essere stati analizzati dagli altri laboratori del network.

Uno degli scopi del già citato *Falsified Medicines Working Group* è lo scambio di informazioni anche sulle nuove molecole attive illegali identificate o sui prodotti farmaceutici o non da attenzionare. È fondamentale anche lo studio delle informazioni che si possono ottenere dai *social* e dagli specifici forum in Internet per scoprire la diffusione di nuove molecole o l'uso *off-label* di principi attivi farmaceutici autorizzati per determinate patologie ma impiegati illecitamente per altri scopi.

### **Altre tecniche analitiche**

Oltre all'identificazione mediante spettrometria di massa, altre tecniche analitiche possono essere impiegate per l'identificazione e caratterizzazione dei campioni falsificati/illegali o incogniti (quantificazione del principio attivo, profilo di impurezze, solventi residui, identificazione eccipienti, profilo di dissoluzione). Spesso la scelta dipende dalla richiesta di analisi del committente (AIFA, Autorità Giudiziaria) e dall'interesse ad approfondire una determinata problematica (es. la determinazione delle impurezze di un campione illegale che contiene il principio attivo dichiarato). La Tabella 2 riporta le principali tecniche impiegate nell'analisi di medicinali falsificati/illegali o incogniti o di *medicines in disguise*, a seconda del quesito analitico a cui si vuole rispondere. Tra le tecniche citate nella Tabella 2, è importante evidenziare l'analisi quantitativa mediante NMR (q-NMR) in quanto è una tecnica molto utile in tutti i casi in cui non si ha a disposizione lo standard della sostanza da quantificare (o perché non esiste, come nel caso delle nuove sostanze o è difficile da reperire). In questi casi una valida alternativa può essere la q-NMR che utilizza un altro standard non strutturalmente correlato. Analisi quantitative all'NMR possono essere fatte sfruttando l'integrale di determinati segnali dello spettro NMR, ad esempio del protone.

### **Authenticity test**

Una menzione particolare meritano i test di autenticità richiesti dall'EDQM ai laboratori ufficiali di controllo europei e che sono effettuati su campioni reperiti nella catena di distribuzione legale. Tali test sono effettuati allo scopo di garantire l'autenticità dei prodotti commercializzati nella rete legale e prevenire l'entrata di medicinali falsificati nel mercato legale.

In questi casi è necessario applicare diverse tecniche per dimostrare l'autenticità del prodotto, poiché se il medicinale non è autentico molto probabilmente le differenze rispetto al campione autentico saranno minime. Pertanto, solamente mediante un accurato lavoro di confronto tra il campione su cui si vuole fare il test di autenticità e il medicinale sicuramente autentico è possibile capire se si evidenziano differenze significative o meno. Pertanto, si esamineranno per confronto i profili di impurezze in HPLC, i profili GC-MS per le sostanze volatili, i profili LC-MS, gli spettri IR e NIR, ecc. È importante, tuttavia, evidenziare che piccole differenze possono dipendere anche dalle diverse officine di produzione dello stesso medicinale o dalla variabilità inter-lotto, per cui è necessario avere molta cautela nell'analisi dei dati e nelle conclusioni che se ne traggono. Spesso è necessario contattare la Ditta produttrice del medicinale per classificare definitivamente un medicinale come autentico o no.

**Tabella 2. Principali tecniche analitiche impiegate nell'analisi di medicinali falsificati/illegali o incogniti utilizzate in base allo scopo dell'analisi con bibliografia di riferimento**

Scopo dell'analisi	Tecniche analitiche (rif.)
Identificazione del principio attivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LC-MS (40) e/o GC-MS (41, 42)</li> <li>• NMR (41)</li> <li>• IR* (43, 44)</li> </ul>
Quantificazione	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HPLC e/o LC-MS e/o GC-MS con standard di riferimento (45)</li> <li>• q-NMR senza standard di riferimento della sostanza (40, 46)</li> </ul>
Identificazione degli eccipienti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IR* (47)</li> <li>• DSC (39)</li> <li>• TG (39)</li> </ul>
Determinazione quali-quantitativa dei solventi residui	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GC-FID (48) e/o GC-MS (49)</li> </ul>
Profilo delle impurezze	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HPLC (50)</li> <li>• GC-MS e/o LC-MS (48, 51)</li> </ul>
Profilo di dissoluzione (per valutare il rilascio del principio attivo)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test di dissoluzione (50, 52)</li> </ul>
Altre proprietà tecnologiche del farmaco (durezza delle compresse, disgregazione, peso medio)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test di durezza (53)</li> <li>• Test di disgregazione (53)</li> <li>• Peso medio delle compresse (53)</li> </ul>
Qualità microbiologica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test di sterilità e altri test di purezza microbiologica (54)</li> </ul>
<i>Fingerprinting</i> delle materie prime farmaceutiche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NIR e/o HPLC e/o NMR e/o MS (impurezze) (55-57)</li> <li>• ICP-MS (determinazione metalli pesanti) (58)</li> </ul>
Analisi dell'aspetto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fotografie con apparecchi fotografici con ingrandimenti digitali</li> <li>• Uso di colorimetro (per la misura del colore delle compresse o delle confezioni) (59)</li> </ul>

\* particolarmente utile per discriminare tra sostanze strutturalmente simili con uguale formula bruta

**DSC:** *Differential Scanning Calorimetry*

**GC-FID:** *Gas Chromatography - Flame Ionization Detector*

**GC-MS:** *Gas Chromatography – Mass Spectrometry*

**HPLC:** *High Performance Liquid Chromatography*

**ICP-MS:** *Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry*

**IR:** *InfraRed Spectroscopy*

**LC-MS:** *Liquid Chromatography – Mass Spectrometry*

**NMR:** *Nuclear Magnetic Resonance*

**q-NMR:** *quantitative Nuclear Magnetic Resonance*

**TG:** Termogravimetria

## Case-study analizzati

### Campioni imitazione di farmaci di marca e le copie illegali

Per alcuni anni il mercato del farmaco falsificato e illegale ha riguardato principalmente l'imitazione di medicinali di marca, in particolare quelli per la cura delle disfunzioni erettili. Tali campioni sono pervenuti al laboratorio o a seguito di acquisti in Internet – nell'ambito del già citato studio sul campionamento e analisi di medicinali sospetti da reti illegali (Internet) (60) – o a seguito di sequestri disposti dall'Autorità Giudiziaria. In molti casi tali prodotti non contenevano affatto il principio attivo dichiarato in etichetta o contenevano miscele di più principi attivi ad attività farmacologica simile. Ad esempio, sono stati analizzati campioni che imitavano medicinali di marca per la terapia delle disfunzioni erettili che dichiaravano di contenere tadalafil, ma che in realtà contenevano sildenafil. A titolo esemplificativo si può annoverare il caso di un campione che dichiarava di contenere tadalafil in dosaggio di 20 mg ma, in realtà, conteneva principalmente sildenafil (30 mg) e piccole quantità di tadalafil (2 mg). Tali campioni apparentemente erano simili agli originali, ma una attenta analisi visuale già evidenziava numerose differenze nel colore delle compresse, nelle dimensioni, nelle scritte incise sulla superficie delle compresse stesse e nei confezionamenti (Figura 11). Oltre ai falsi medicinali di marca, numerosi sono stati anche i sequestri delle copie illegali, in genere provenienti dall'India e non autorizzate per la vendita in Italia (Figura 12). Tali campioni spesso erano substandard, ovvero non contenevano la quantità corretta del principio attivo dichiarato. In genere sono stati determinati sottodosaggi dei principi attivi ma, in qualche caso, anche pericolosi sovradosaggi o una notevole variabilità di dosaggio tra una compressa e l'altra.



Figura 11. Campioni falsificati che imitano farmaci di marca.

Un'attenta analisi del confezionamento (A-C) ha evidenziato differenze nel materiale dei blister, nei loghi, nei colori e nelle scritte rispetto agli originali. In D è riportato l'ingrandimento di un logo falsificato stampato sulla fiala di un campione



Figura 12. Campioni importati illegalmente in Italia (acquistati in Internet da privati cittadini), copie illegali di medicinali di marca

## Anabolizzanti

Il mercato dei farmaci falsi ha riguardato anche i farmaci utilizzati impropriamente per il doping, sequestrati in Italia sul mercato illegale. Tra questi possiamo annoverare casi di falsi steroidi anabolizzanti, che non contenevano il principio attivo dichiarato; il caso di un falso medicinale a base di ormone della crescita, che conteneva solo piccole quantità di eccipiente e non conteneva né il principio attivo né il conservante impiegato per evitare la proliferazione batterica, cosa particolarmente grave dal momento che si trattava di una formulazione iniettabile. La Figura 13 riporta alcune immagini di campioni analizzati dall'ISS.



Figura 13. Medicinali falsificati e illegali a base di somatotropina e altri anabolizzanti

## Creme ad attività schiarente

Tra i farmaci sequestrati sul mercato illegale italiano vanno ricordate le creme a base di corticosteroidi utilizzate dalle popolazioni di origine africana per schiarire la pelle. Tali prodotti, venduti in confezioni con colori vivaci che facevano pensare ad un cosmetico, erano stati sequestrati su bancarelle o alla Dogana, portati da passeggeri in entrata in Italia. Oltre al dato preoccupante sull'uso *off-label* di tali prodotti e ai conseguenti problemi di tossicità locale e sistemica, i numerosi campioni sequestrati dall'Autorità Giudiziaria e analizzati dall'OMCL italiano hanno evidenziato, in generale, prodotti spesso degradati per non idonea conservazione e, in alcuni casi, il nome e/o indirizzo del Produttore riportati sul confezionamento erano falsi (34).

## Esempi su altre tipologie di farmaco

Purtroppo la falsificazione può riguardare qualunque tipologia di medicinale, da quelli usati per migliorare gli stili di vita ai farmaci salvavita. Tra i casi di falsificazione analizzati dal Laboratorio si possono citare il "Lusix" (Figura 14A), farmaco che imitava nel nome un noto diuretico e un farmaco a base di amfetamina, autorizzato negli USA per il trattamento dell'ADHD (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*), falsificato, che conteneva in realtà l'antinfiammatorio aceclofenac anziché amfetamina (Figura 14B) (46).

Durante l'emergenza pandemica, sono state sequestrate numerose confezioni di farmaci illegali provenienti dalla Cina ad attività antinfluenzale o antibiotica, in alcuni casi tali prodotti contenevano anche sostanze psicotrope vietate (Figura 15).

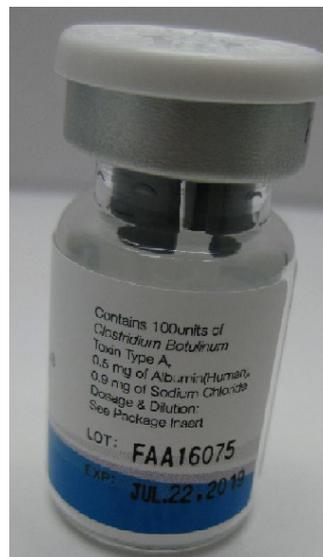


Figura 14. Campioni sequestrati durante le operazioni alle Dogane e analizzati dall'ISS. In A si può notare la modifica del nome rispetto al farmaco originale e in B le scritte sul blister sono illeggibili



**Figura 15. Medicinale cinese, illegale in Italia sequestrato sul territorio nazionale contenente sostanze psicotrope vietate**

Anche i farmaci peptidici o quelli a base di proteine non sono esenti dalla falsificazione. In Italia sono stati sequestrati e analizzati dall'OMCL prodotti a base di tossina botulinica (Figura 16), peptidi illegalmente impiegati nel doping (GHRP) (40) o come abbronzanti per la pelle (Melanotan).



**Figura 16. Medicinale a base di tossina botulinica sequestrato e analizzato dall'OMCL italiano**

## Farmaci illegali in Europa

In Italia, così come in molti Paesi europei, si è osservato il fenomeno della importazione e vendita illegale di medicinali non autorizzati all'immissione in commercio a livello nazionale o europeo. Tali medicinali, spesso riportano etichette scritte solo in lingua straniera e sono importati illegalmente per il mercato della popolazione migrante/comunità straniere in Italia. È il caso già annoverato delle creme schiarenti per la pelle per le popolazioni africane o dei prodotti medicinali cinesi per la comunità cinese in Italia (34, 60). In alcuni casi tali medicinali, importati illegalmente, vengono venduti anche alla popolazione italiana, come rimedi miracolosi della

medicina tradizionale. Durante l'emergenza pandemica, ad esempio, è stato osservato un notevole interesse per il farmaco Parvulan autorizzato in Brasile ma non nella UE che veniva acquistato illegalmente su Internet (61). Questi medicinali pur essendo autorizzati in paesi extraeuropei, sono medicinali illegali in Italia e in Europa in quanto i produttori non hanno ottenuto una autorizzazione all'immissione in commercio valida a livello europeo, pertanto poiché le normative autorizzative non sono sovrapponibili non è garantito che tali prodotti siano di qualità adeguata e rispettino le norme GMP.

In generale, le normative in termini di qualità e sicurezza di un farmaco, armonizzate all'interno dei Paesi del Consiglio d'Europa e con gli USA, sono spesso molto più stringenti rispetto alle normative di Paesi extra-Europa. Inoltre, per tali medicinali è molto difficile verificare l'effettivo stato autorizzativo nel Paese di produzione.

L'OMCL italiano ha analizzato alcuni di questi campioni illegali identificando le sostanze attive presenti (Figura 17).



Figura 17. Medicinali importati illegalmente in Italia e analizzati dall'ISS

### Medicinali sotto mentite spoglie (*medicines in disguise*)

Un caso particolare di falsificazione è quello che riguarda i già citati prodotti di interesse sanitario (integratori alimentari, dispositivi medici, cosmetici) che contengono illegalmente principi attivi farmaceutici o sostanze farmacologicamente attive non autorizzate. Numerosi sono stati i casi, analizzati dall'OMCL italiano, di integratori alimentari che vantavano attività dimagrante naturale e che in realtà contenevano sibutramina (sostanza anoressizzante ritirata dal mercato), fenoltaleina (lassativo) e sostanze analoghe della sibutramina non autorizzate (es. benzil-sibutramina o altre molecole a struttura simile) che tolgono lo stimolo della fame. Numerose sono state anche le analisi effettuate su prodotti presentati come integratori alimentari per aumentare la potenza sessuale in modo naturale che contenevano sildenafil o i suoi analoghi strutturali (molti dei quali non autorizzati e su cui non si hanno informazioni tossicologiche) oppure per favorire le capacità intellettive mediante sostanze nootrope o per migliorare le prestazioni sportive che contenevano sostanze anabolizzanti.

Altri casi studiati dall'OMCL italiano sono stati alcuni cerotti antinausea da viaggio venduti in Internet come dispositivi medici ad attività naturale e che in realtà contenevano la difenidramina, un principio attivo farmaceutico (35).

Un pericoloso caso di "medicinale sotto mentite spoglie" è stato quello relativo ad un sequestro di inchiostri per tatuaggi che contenevano anestetici locali in quantità terapeutiche. Lo studio condotto dall'OMCL italiano ha evidenziato che tali prodotti erano potenzialmente pericolosi,

non solo per l'alto dosaggio degli anestetici trovati nei campioni di inchiostri, ma anche per le possibili interazioni non note tra le sostanze anestetiche trovate e i pigmenti dell'inchiostro (38).

## Nuove sostanze

Tra i campioni analizzati dall'OMCL italiano vanno menzionati quei prodotti illegali che contengono sostanze farmacologicamente attive ancora in fase di sperimentazione clinica, cioè non ancora approvate per uso umano. Per tali sostanze, pertanto, il rapporto rischio/beneficio non è stato ancora valutato adeguatamente e non sono stati ancora delucidati i possibili effetti collaterali a breve, medio e lungo termine.

Tra questi vanno annoverati i prodotti a base di SARM, sostanze che, nonostante non abbiano superato la fase di sperimentazione clinica, vengono largamente utilizzate illegalmente nel doping per migliorare le prestazioni, in particolare nel bodybuilding. Un recente studio svolto dall'OMCL italiano (62) ha evidenziato che tali prodotti (Figura 18), oltre ad essere illegali, in molti casi sono anche falsificati e contengono sostanze attive differenti da quelle dichiarate o miscele di diverse sostanze (anabolizzanti, diversi SARM, altri principi attivi farmaceutici).



Figura 18. Prodotti contenenti SARM acquistati in Internet

## Falsificazione delle materie prime farmaceutiche

In base al DL.vo 17/2014 una sostanza attiva è “qualsiasi sostanza o miscela di sostanze destinata a essere utilizzata nella produzione di un medicinale e che, se impiegata nella produzione di quest’ultimo, diventa un principio attivo di detto medicinale inteso a esercitare un’azione farmacologica, immunologica o metabolica al fine di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, ovvero a stabilire una diagnosi medica” (13).

Nello stesso Decreto, si definisce come medicinale falsificato “qualsiasi medicinale che comporta una falsa rappresentazione rispetto a:

- 1) la sua identità, compresi l'imballaggio e l'etichettatura, la denominazione o la composizione, in relazione a uno qualsiasi dei componenti, compresi gli eccipienti, e il relativo dosaggio;
- 2) la sua origine, compresi il produttore, il Paese di produzione, il Paese di origine e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- 3) la sua tracciabilità, compresi i registri e i documenti relativi ai canali di distribuzione utilizzati”.

Tale definizione, pertanto, include nella falsificazione di un medicinale anche la falsificazione delle sostanze attive o degli eccipienti nella loro tracciabilità. Ad esempio, si configura come falsificazione di un medicinale se il produttore del medicinale acquista la materia prima da un produttore differente da quello dichiarato e autorizzato delle Autorità competenti. Il produttore non autorizzato potrebbe non lavorare secondo le norme GMP o seguire un processo sintetico differente da quello autorizzato producendo, potenzialmente, la stessa materia prima ma di qualità non idonea, per esempio con impurezze, solventi residui o impurezze elementali in quantità maggiore o qualitativamente differenti da quelle valutate al momento dell'autorizzazione. Rilevare tale falsificazione può essere spesso complesso e richiede l'impiego di numerose tecniche analitiche e anche l'uso di metodi statistici. Recentemente sono stati pubblicati alcuni studi Europei e del Laboratorio ufficiale dei medicinali dell'ISS sull'impiego di metodi chemiometrici per individuare l'origine (Paese di Produzione/Produttore) delle materie prime farmaceutiche (56, 57, 63). Altro caso, invece, è quello relativo alla sostituzione della materia prima dichiarata con una differente, anche se strutturalmente simile, come nel caso già citato dell'Eparina.

## CONCLUSIONI

La falsificazione dei medicinali rappresenta una seria minaccia per la salute pubblica e una sfida continua per le autorità regolatorie. Nessuna strategia di contrasto o approccio analitico può prescindere dallo studio dei nuovi trend della falsificazione, con il costante aggiornamento mediante la letteratura scientifica e con il continuo scambio di informazioni fra le istituzioni interessate (Autorità regolatorie, Forze di Polizia, Agenzie delle Dogane) e all'interno del network degli OMCL europei.

Nei Paesi industrializzati il mercato del farmaco illegale/falsificato e dei “medicinali sotto mentite spoglie” è diffuso essenzialmente tramite il web. Siti web non autorizzati alla vendita di medicinali propongono mediante pubblicità fraudolente prodotti di tutti i tipi, compresi i medicinali salvavita; vendono senza prescrizione medicinali che hanno obbligo di ricetta, oppure propongono all'acquirente la vendita o l'invio gratuito di una “prescrizione medica”. In alcuni casi i siti web riportano un falso logo comune, non cliccabile che non porta all'elenco dettagliato delle farmacie autorizzate per la vendita a distanza. In altri casi da una pagina web di informazione su una determinata classe di farmaci o di sostanze specifiche si viene reindirizzati su pagine web di acquisto. Questo mercato illegale produce un enorme giro di affari legato alla criminalità organizzata che coinvolge diversi Paesi.

Grazie all'attività di monitoraggio della Polizia Postale i siti illegali vengono continuamente chiusi ma, analoghi siti riaprono in breve tempo con nuovi indirizzi IP.

Per combattere efficacemente il fenomeno della vendita illegale di farmaci, è fondamentale sapere anticipare le tendenze, tenendo sotto controllo il mercato in internet di medicinali e prodotti di interesse sanitario spesso pubblicizzati da false pagine informative e i social network. Questi ultimi insieme ai Forum possono essere un potente veicolo di trasmissione di teorie pseudoscientifiche e di rimedi miracolosi, ma anche fornire molte indicazioni sulle tendenze del mercato illegale, in particolare per quanto riguarda le nuove sostanze anabolizzanti, nootrope e psicotrope. È necessario saper individuare le criticità del momento, ipotizzare che la carenza di un determinato medicinale sulla rete legale o un costo particolarmente elevato, possa portare ad una offerta online di prodotti falsificati che imitano il prodotto originale o di prodotti copia, non autorizzati, sul mercato illegale.

Le ragioni che spingono all'acquisto di medicinali o di prodotti di interesse sanitario da un sito online illegale possono essere diverse: per risparmiare, per acquistare senza ricetta medica, perché è possibile ottenere prodotti illegali o farmaci non autorizzati in Italia, per acquistare in anonimato, senza dover chiedere al medico o al farmacista. Qualsiasi sia la ragione, chi acquista farmaci on-line non sempre è consapevole di acquistare da un sito illegale; quasi mai è consapevole dei gravi rischi per la salute che corre assumendo un prodotto illegale. I passa-parola, i consigli di *influencer* e di sedicenti esperti sull'uso di nuove sostanze attive o sull'uso *off-label* di alcuni medicinali, costituiscono un substrato di informazioni non verificate scientificamente che spesso ha un impatto maggiore sui comportamenti di acquisto dei pazienti-consumatori rispetto all'informazione ufficiale.

È quindi evidente che è fondamentale promuovere una costante attività di informazione per la cittadinanza e di formazione per gli operatori sanitari (medici, infermieri, farmacisti) per intervenire in modo efficace sul fenomeno falsificazione.

Chi acquista farmaci o prodotti non autorizzati dai canali illegali deve avere la piena consapevolezza che facendolo mette a rischio la propria salute.

Questo Rapporto contiene un riesame aggiornato sul fenomeno della falsificazione dei medicinali per mantenere viva l'attenzione su tale problematica spesso poco conosciuta o sottostimata dai cittadini e informare sulle tendenze emergenti.

Lo scopo di questo Rapporto è comunicare il rischio per la salute legato all'acquisto da fonti illegali di farmaci attraverso l'analisi di casi storici e casi reali analizzati negli anni dall'OMCL italiano e delle strategie adottate per contrastare il fenomeno a tutela della salute pubblica.

## BIBLIOGRAFIA

1. WHO. *Access to medicines: making market forces serve the poor*. Geneva: World Health Organization; 2017. Disponibile all'indirizzo: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/essential-medicines/fair-price/chapter-medicines.pdf?sfvrsn=adcffc8f\\_4&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/essential-medicines/fair-price/chapter-medicines.pdf?sfvrsn=adcffc8f_4&download=true); ultima consultazione 20/03/2024.
2. WHO. *1 in 10 medical products in developing countries is substandard or falsified*. Geneva: World Health Organization; 2017. Disponibile all'indirizzo: <https://www.who.int/news/item/28-11-2017-1-in-10-medical-products-in-developing-countries-is-substandard-or-falsified>; ultima consultazione 20/03/2024.
3. WHO. *A study on the public health and socioeconomic impact of substandard and falsified medical products*. Geneva: World Health Organization; 2017. Disponibile all'indirizzo: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/331690/9789241513432-eng.pdf?sequence=1>; ultima consultazione 20/03/2024.
4. AIFA. Il contrasto alla contraffazione farmaceutica. *Bollettino d'informazione sui farmaci* 2019;16 (3):97-99.
5. EUIPO & Europol. *Intellectual Property Crime Threat Assessment 2022*. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2022. Disponibile all'indirizzo: [https://euiipo.europa.eu/tunnel-web/secure/webdav/guest/document\\_library/observatory/documents/reports/2022\\_IP\\_Crime\\_Threat\\_Assessment/IP\\_Crime\\_Threat\\_Assessment\\_2022\\_FullR\\_en.pdf](https://euiipo.europa.eu/tunnel-web/secure/webdav/guest/document_library/observatory/documents/reports/2022_IP_Crime_Threat_Assessment/IP_Crime_Threat_Assessment_2022_FullR_en.pdf); ultima consultazione 20/03/2024.
6. WHO. *The WHO Member State mechanism on substandard and falsified medical products*. Geneva: World Health Organization; 2019. Disponibile all'indirizzo: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/332635/WHO-MVP-EMP-SAV-2019.04-eng.pdf?sequence=1>; ultima consultazione 20/03/2024.
7. Gaudiano MC, Manna L, Bertocchi P, Bartolomei M, Rodomonte AL, Antoniella E, Alimonti S, Romanini L, Rufini L, Muleri N, Gallinella B, Mirra M, Lucattini S, Di Gregorio M, Fucili L, Valvo L. *Lotta alla contraffazione farmaceutica: le attività dell'Istituto Superiore di Sanità*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010. (Rapporti ISTISAN 10/20)
8. Di Giorgio D, Gramazio M. (Ed.). *Falsificazione farmaceutica: il fenomeno e le attività di contrasto*. *SSFA oggi* 2018;66:2-4.
9. Di Giorgio D (Ed.). *Farmaci contraffatti. Il fenomeno e le attività di contrasto*. Milano: Tecniche Nuove; 2010. Disponibile all'indirizzo: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Farmaci\\_Contraffatti\\_2010.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Farmaci_Contraffatti_2010.pdf); ultima consultazione 20/03/2024.
10. Bartolomei M, Gaudiano MC, Manna L, Bertocchi P, Antoniella E, Rodomonte A, Caprari P. *Indicazioni relative ai rischi di acquisto online o sul mercato illegale di medicinali per la prevenzione e terapia dell'infezione COVID-19: aggiornamento*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2022. (Rapporto ISS COVID-19, 15/2020 Rev.).
11. Di Giorgio D (Ed.). *IMPACT the handbook. facts, activities, documents developed by the Assembly and the Working Groups 2006-2011. IMPACT International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce*. Milano: Edizione Tecniche Nuove; 2011.
12. AIFA. *Convenzione Medicrime contro la contraffazione dei farmaci siglata oggi a Mosca alla presenza dell'AIFA e dei NAS*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco 2011. Disponibile all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/-/convenzione-medicrime-contro-la-contraffazione-dei-farmaci-siglata-oggi-a-mosca-alla-presenza-dell-aifa-e-dei-nas>; ultima consultazione 20/03/2024.
13. Italia. Decreto Legislativo 19 febbraio 2014. n. 17. Attuazione della direttiva 2011/62/UE, che modifica la direttiva 2001/83/CE, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano,

- al fine di impedire l'ingresso di medicinali falsificati nella catena di fornitura legale. (14G00027). *Gazzetta Ufficiale-Serie Generale* n.55, 07 marzo 2014.
14. WHO. *Report of the informal technical working group on draft working definitions of substandard/spurious/falsely-labelled/falsified/counterfeit (SSFFC) medical products*. Geneva: World Health Organization; 2016. (A/MSM/5/7). Disponibile all'indirizzo: [https://apps.who.int/gb/sf/pdf\\_files/MSM5/A\\_MSM5\\_7-en.pdf?search-result=true&query=A7023&scope=&rpp=10&sort\\_by=score&order=desc](https://apps.who.int/gb/sf/pdf_files/MSM5/A_MSM5_7-en.pdf?search-result=true&query=A7023&scope=&rpp=10&sort_by=score&order=desc); ultima consultazione 20/03/2024
  15. WHO. *Seventieth World Health Assembly update, 29 May 2017*. Geneva: World Health Organization; 2017. Disponibile all'indirizzo: <https://www.who.int/news/item/29-05-2017-seventieth-world-health-assembly-update-29-may-2017>; ultima consultazione 20/03/2024.
  16. Valvo L, Manna L. Farmaci contraffatti e fattori di rischio. Un progetto ISS per combattere la contraffazione. *Not Ist Super Sanità* 2002;15(10):3-9.
  17. Rahman MS, Yoshida N, Tsuboi H, Tomizu N, Endo J, Miyu O, Akimoto Y, Kimura K. The health consequences of falsified medicines- A study of the published literature. *Trop Med Int Health* 2018;23(12): 1294-1303.
  18. Schep LJ, Slaughter RJ, Temple WA, Beasley DMG. Diethylene glycol poisoning. *Clinical Toxicology* 2009;47(6):525-535.
  19. WHO. *Medical Product Alert No. 8/2023 Substandard (contaminated) syrup and suspension medicines identified in the WHO Regions of the Americas, Eastern Mediterranean, South-East Asia and Western Pacific*. Geneva: World Health Organization; 2023. Disponibile all'indirizzo: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/substandard-and-falsified/n8\\_2023\\_contaminated-pharmix-syrups\\_en.pdf?sfvrsn=6b8bb787\\_6](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/substandard-and-falsified/n8_2023_contaminated-pharmix-syrups_en.pdf?sfvrsn=6b8bb787_6); ultima consultazione 20/03/2024.
  20. WHO. *WHO urges action to protect children from contaminated medicines*. Geneva: World Health Organization; 2023. Disponibile all'indirizzo: <https://www.who.int/news/item/23-01-2023-who-urges-action-to-protect-children-from-contaminated-medicines>; ultima consultazione 20/03/2024.
  21. EDQM. Glycerol-Monograph 07/2022:0496. In: *European Pharmacopoeia 11.4*. Strasbourg: Council of Europe; 2023.
  22. Di Giorgio D, Derossi G, Gramazio M, Panicale S (Ed.). *Theft of medicines trend of the phenomenon over the years (Update 2019)*. Roma: Fakeshare/Agenzia Italiana del Farmaco; 2020. Disponibile all'indirizzo: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1267542/volume\\_furti\\_2019\\_EN\\_web\\_REV6.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1267542/volume_furti_2019_EN_web_REV6.pdf); ultima consultazione 20/03/2024.
  23. Saliou P, Duteil Q, Plotkin SA, Gentilini M. The scourge of vaccine falsification. *Vaccine* 2022;40(14):2126-2128.
  24. Pintus S. INTERPOL: falsi vaccini anti Covid-19 pericolosi sequestrati in Sudafrica e Cina. *Africa Express*, 22 aprile, 2021. Disponibile all'indirizzo: <https://www.africa-express.info/2021/04/21/interpol-falsi-vaccini-anti-covid-19-sequestrati-in-sudafrica-e-cina/>; ultima consultazione 31/05/2024.
  25. Bartolomei M, Gaudiano MC, Manna L, Caldarone C, Romanini L, Bertocchi P, De Orsi D, Alimonti S, Rufini L, Valvo L. *Integratori alimentari contraffatti nel mercato europeo: risultati del progetto europeo ASKLEPIOS*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2019. (Rapporti ISTISAN 19/10).
  26. Europa. Direttiva 2011/62/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio dell'8 giugno 2011 che modifica la Direttiva 2001/83/CE, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, al fine di impedire l'ingresso di medicinali falsificati nella catena di fornitura legale. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L174/4 del 1.7.2011.
  27. European Commission. Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use. *Official Journal of the European Union* C 343/1 del 23-11-2013.

28. AIFA. *Aggiornamento alla guida all'implementazione del Decreto Legislativo n. 17 del 19 Febbraio 2014*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2015. Disponibile all'indirizzo: [https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/guida\\_implementation\\_DL17-2014\\_acc.pdf](https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/guida_implementation_DL17-2014_acc.pdf); ultima consultazione 20/03/2024.
29. Europa. Regolamento di esecuzione (UE) N. 699/2014 della Commissione del 24 giugno 2014 relativo al disegno del logo comune per individuare le persone che mettono in vendita medicinali al pubblico a distanza e ai requisiti tecnici, elettronici e crittografici per la verifica della sua autenticità. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 184, 25.6.2014.
30. Italia. Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219. Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive Direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE. *Gazzetta Ufficiale-Serie Generale* n.142 - Suppl. Ordinario n. 153, 21 giugno 2006.
31. Gaudiano MC, Bartolomei M, Manna L, Antoniella E, De Orsi D, Bertocchi P, Sestili I, Caprari P. La falsificazione dei medicinali: evoluzione del fenomeno e attività di contrasto del Centro Nazionale per il Controllo e la Valutazione dei Farmaci. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2023;36(1):11-14.
32. Gaudiano MC, Manna L, Rodomonte AL, Bartolomei M, Bertocchi P, Gallinella B, Antoniella E, Muleri N, Civitelli G, Alimonti S, Romanini L, Rufini L, Valvo L. A survey on illegal and counterfeit medicines for the treatment of erectile dysfunctions in Italy. *J Sex Med* 2012;9(8):2130-2137.
33. Mustazza C, Borioni A, Rodomonte AL, Bartolomei M, Antoniella E, Di Martino P, Valvo L, Sestili I, Costantini E, Gaudiano MC. Characterization of Sildenafil analogs by MS/MS and NMR: a guidance for detection and structure elucidation of phosphodiesterase-5 inhibitors. *J Pharm Biomed Ana.* 2014;96:170-186.
34. Gaudiano MC, Lucente D, Antoniella E, Bertocchi P, Muleri N, Manna L, Bartolomei M, Alimonti S, Valvo L, Rodomonte AL. "For export only" medicines come back to Europe: A RP-LC method for the screening of six glucocorticoids in illegal and counterfeit anti-inflammatory and lightening creams. *J Pharm Biome. Anal* 2010;53(2):158-164.
35. Gaudiano MC, Bertocchi P, De Orsi D, Manna L, Antoniella E, Rodomonte A, Sorbo A, Aureli F, Bartolomei M. A case of medicine in disguise: motion sickness patches sold as medical devices containing active pharmaceutical substances. *Ann Ist Super Sanita* 2022;58(4):254-263.
36. Gaudiano MC, Antoniella E, Bertocchi P, Valvo L. Development and validation of a reversed-phase LC method for analysing potentially counterfeit antimalarial medicines. *J Pharm Biomed Anal* 2006;42(1):132-135.
37. Gaudiano MC, Di Maggio A, Antoniella E, Valvo L, Bertocchi P, Manna L, Bartolomei M, Alimonti S, Rodomonte AL. An LC method for the simultaneous screening of some common counterfeit and sub-standard antibiotics Validation and uncertainty estimation. *J Pharm Biomed Anal* 2008;48(2):303-309.
38. Manna L, Gaudiano MC, Bartolomei M, Valvo L, Bertocchi P, Antoniella E, Rodomonte AL. A special case of medicine in disguise: Tattoo inks containing anaesthetics. *Talanta* 2019;198:337-343.
39. Rodomonte AL, Civitelli G, Muleri N, Gaudiano MC. Identification and analysis of counterfeit and substandard pharmaceuticals: thermal analysis in the study of counterfeit medicines. In: Wang PG, Wertheimer AI (Ed.). *Counterfeit medicines. Detection, identification and analysis (Vol.II)*. ILM Publications; 2013. p. 177-205.
40. Gaudiano MC, Valvo L, Borioni A. Identification and quantification of the doping agent GHRP-2 in seized unlabelled vials by NMR and MS: a case-report. *Drug Testing and Analysis* 2014;6(3):295-300.
41. Bakker-'t Hart IME, Ohana D, Venhuis BJ. Current challenges in the detection and analysis of falsified medicines. *J Pharm Biomed Anal* 2021;197:113948.

42. Johansson M, Fransson D, Rundlöf T, Huynh NH, Arvidsson T. A general analytical platform and strategy in search for illegal drugs. *J Pharm Biomed Anal* 2014;100:215-229.
43. Dégardin K, Guillemain A, Guerreiro NV, Roggo Y. Near infrared spectroscopy for counterfeit detection using a large database of pharmaceutical tablets. *J Pharm Biomed Anal* 2016;128:89-97.
44. Roth L, Biggs K, Bempong, D). Substandard and falsified medicine screening technologies. *AAPS Open* 2019;5:2.
45. Whitehead HD, Hayes KL, Swartz JA, Prete E, Robison-Taylor L, Mackesy-Amiti ME, Jimenez AD, Lieberman M. Validated method for the analysis of 22 illicit drugs and their metabolites via liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) in illicit drug samples collected in Chicago, IL. *Forensic Chemistry* 2023;33:100475.
46. Gaudiano MC, Borioni A, Antoniella E, Valvo L. Counterfeit adderall containing aceclofenac from internet pharmacies. *J Forensic Sci* 2016;61(4):1126-1130
47. Candolfi A, De Maesschalck R, Massart DL, Hailey PA, Harrington AC. Identification of pharmaceutical excipients using NIR spectroscopy and SIMCA. *J Pharm Biomed Anal* 1999;19(6):923-935.
48. Santos M, Kahmann, A, Manica Caffarate L, Ribas Ucha L, Pereira Limberger R, Ortiz, SR. Counterfeit medicines: a pilot study for chemical profiling employing a different proposal of an usual technique. *Drug Analytical Research* 2020;4(2):19-23.
49. Deconinck E, Canfyn M, Sacré PY, Baudewyns S, Courselle P, De Beer JO. A validated GC-MS method for the determination and quantification of residual solvents in counterfeit tablets and capsules. *J Pharm Biomed Anal* 2012;70:64-70.
50. Tie Y, van Loock K, Deconinck E, Adams E. Evaluation of impurities and dissolution profiles of illegal antimicrobial drugs encountered in Belgium. *Drug Test Anal.* 2020;12:53–66.
51. Custers D, Krakowska B, De Beer JO, *et al.* Chromatographic impurity fingerprinting of genuine and counterfeit Cialis® as a means to compare the discriminating ability of PDA and MS detection. *Talanta* 2016;146:540-548. doi:10.1016/j.talanta.2015.09.029.
52. Gaudiano MC, Di Maggio A, Cocchieri E, Antoniella E, Bertocchi P, Alimonti S, Valvo L. Medicines informal market in Congo, Burundi and Angola: counterfeit and sub-standard antimalarials. *Malaria Journal* 2007;6(22):1-9.
53. Khurelbat D, Dorj G, Sunderland B, Sanjjav T, Bayarsaikhan E, Damdinjav D, Dorj G, Jigjidsuren A, Lkhagvasuren O, Erdenetsetseg B. A cross-sectional analysis of falsified, counterfeit and substandard medicines in a low-middle income country. *BMC Public Health* 2020;20:743.
54. Pullirsch D, Bellemare J, Hackl A, Trottier YL, Mayrhofer A, Schindl H, Taillon C, Gartner C, Hottowy B, Beck G, Gagnon J. Microbiological contamination in counterfeit and unapproved drugs. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014;15:34.
55. Raimondo M, Borioni A, Bartolomei M, Mosca A, Gostoli G. Classification of the ibuprofen active pharmaceutical ingredients by chemical patterns combining HPLC, 1 H-NMR spectroscopy and chemometrics: traceability of legal medicines. *Ann Ist Super Sanità* 2020;56(4): 403-408.
56. Raimondo M, Borioni A, Prestinaci F, Sestili I, Gaudiano MC. A NIR, 1H-NMR, LC-MS and chemometrics pilot study on the origin of carvedilol drug substances: a tool for discovering falsified active pharmaceutical ingredients. *Anal Methods* 2022; 14(14):1396-1405.
57. Deconinck E, Courselle P, Raimondo M, Grange Y, Rebière H, Mihailova A, Bøyum O, Maurin JK, Pioruńska-Sędkak K, Stengelshøj Olsen L, Acevska J, Brezovska K, Rundlöf T, Portela MJ, Bertrand M, GEONs API fingerprint project: Selection of analytical techniques for clustering of sildenafil citrate API samples. *Talanta* 2022;239:123123.
58. Santamaria-Fernandez R, Hearn R, Wolff JC. Detection of counterfeit antiviral drug Heptodin and classification of counterfeits using isotope amount ratio measurements by multicollector inductively

- coupled plasma mass spectrometry (MC-ICPMS) and isotope ratio mass spectrometry (IRMS). *Sci Justice* 2009;49(2):102-6.
59. Rodomonte AL, Gaudiano MC, Antoniella E, Lucente D, Crusco V, Bartolomei M, Bertocchi P, Manna L, Alhaique F, Muleri N. Counterfeit drugs detection by measurement of tablets and secondary packaging colour. *J Pharm Biomed Anal* 2010;53(2):215–220.
  60. Gaudiano MC, Manna L, Bartolomei M, Rodomonte AL, Bertocchi P, Antoniella E, Romanini L, Alimonti S, Rufini L, Valvo L. Health risks related to illegal and on-line sale of drugs and food supplements: results of a survey on marketed products in Italy from 2011 to 2013. *Ann Ist Super Sanità* 2016;52(1):128-132.
  61. AIFA. *Prevenzione delle infezioni da SARS-CoV-2 (COVID-19): segnalazioni riguardanti richieste di importazione di medicinali non autorizzati utilizzati in sostituzione dei vaccini approvati*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2021. Disponibile all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/-/prevenzione-delle-infezioni-da-sars-cov-2-covid-19-segnalazioni-riguardanti-richieste-di-importazione-di-medicinali-non-autorizzati-utilizzati-in-sostituzione-dei-vaccini-approvati>; ultima consultazione 20/03/2024.
  62. Gaudiano MC, Aureli F, Manna L, Borioni A, Maccelli A, Raimondo M, De Giorgi D, Bartolomei M. Illegal products containing selective androgen receptor modulators purchased online from Italy: health risks for consumers. *Sex Med* 2024;7;12(2):qfae018.
  63. Raimondo M, Prestinaci F, Aureli F, D’Ettorre G, Gaudiano MC. Investigating metformin-active substances from different manufacturing sources by NIR, NMR, high-resolution LC-MS, and chemometric analysis for the prospective classification of legal medicines. *Front Anal Sci* 2023;3:1091764.



*Serie Rapporti ISTISAN  
numero di settembre 2024, 1° Suppl.*

*Stampato in proprio  
Servizio Comunicazione Scientifica – Istituto Superiore di Sanità*

*Roma, settembre 2024*