



CENTRO NAZIONALE
DIPENDENZE E DOPING

SCHEDA TECNICA

Dicembre 2025

LE ORFINE

OPPIOIDI SINTETICI DI NUOVA GENERAZIONE

Paolo Berretta, Manuela Pellegrini, Silvia Graziano, Adele Minuttillo e Maria Rosaria Vari.

Centro Nazionale Dipendenze e Doping – Istituto Superiore di Sanità, Roma.

Introduzione

La recente comparsa nel contesto dei Nuovi Oppioidi Sintetici dei Benzimidazoloni Piperidinici meglio noti come Orfine, (Brorfina e dei suoi analoghi strutturali), rappresenta un fenomeno di rilevante interesse farmacotossicologico.

L'elevatissima potenza di questi composti rende necessaria una tempestiva rivalutazione dei protocolli di sorveglianza tossicologica, delle metodiche analitico-forensi e delle procedure cliniche per la gestione delle intossicazioni acute e delle overdose

Il presente documento offre un'analisi integrata dell'origine chimica, delle dinamiche di diffusione illecita e del profilo di rischio farmacologico di queste sostanze.

L'obiettivo è fornire un supporto informativo avanzato per le attività di monitoraggio, prevenzione e intervento dei professionisti della sanità pubblica, dei laboratori di analisi e degli organi di contrasto.

Basandosi sulle più recenti evidenze tossicologiche e sulle notifiche dei Sistemi di Allerta Precoce (Early Warning Systems), il documento mira a fornire un quadro operativo chiaro per comprendere la chimica e mitigare la letalità di questa sfida emergente.

Per definire strategie di contrasto efficaci, è indispensabile analizzare il contesto storico che ha portato alla ricomparsa di queste molecole dagli archivi della chimica farmaceutica, trasformandole in agenti illeciti fatali nel mercato delle droghe.

Origine e contesto storico

La storia delle Orfine (di cui la Brorfina è il rappresentante più noto), non inizia con il mercato delle droghe, ma nei laboratori di ricerca farmaceutica, riflettendo un percorso comune a molti oppioidi sintetici.

Le Orfine sono nate nei laboratori della Janssen Pharmaceuticals in Belgio, negli anni '60, durante un periodo di intensa ricerca da parte di diverse aziende farmaceutiche di oppioidi che presentassero un profilo farmacologico migliore rispetto ai composti naturali (Morfina) o sintetici (Meperidina) già conosciuti in ambito terapeutico.

L'obiettivo comune era esplorare variazioni strutturali di queste molecole per identificare nuove molecole con una elevata potenza analgesica e una rapida insorgenza d'azione.

Le Orfine, difatti, sono strettamente legate ad altri oppioidi sviluppati nello stesso periodo, come la sostanza Bezitramide o il Fentanil, quest'ultimo ad oggi utilizzato per il trattamento del dolore severo.

Fin dai primi studi, molti derivati dell'oppioide benzimidazolone piperidinico mostrarono una potenza farmacologica significativa, tuttavia il loro sviluppo clinico fu interrotto, a causa di un profilo terapeutico non ideale e di effetti collaterali difficilmente gestibili, soprattutto in confronto a farmaci di successo come il Fentanil, anch'esso sviluppato da Janssen.

Per circa cinquant'anni, i Benzimidazoloni Piperidinici (Orfine) sono rimasti confinati a brevetti e *paper* scientifici, senza alcun impiego terapeutico o presenza nel mercato illecito.

Questa classe è stata "riscoperta" dalla comunità scientifica moderna nell'ambito della ricerca sugli oppioidi di nuova generazione; l'attenzione si è concentrata sulla possibilità di sintetizzare oppioidi con un meccanismo d'azione "sbilanciato", cioè in grado di attivare selettivamente le vie di segnalazione

intracellulari (proteine G) responsabili dell'analgesia, riducendo l'attivazione della “ β -Arrestina” ritenuta maggiormente responsabile della depressione respiratoria.

Tra le Orfine, la Brorfina prometteva di essere un candidato interessante per questo approccio “sbilanciato”, grazie alla sua alta affinità per il recettore oppioide e alla buona potenza analgesica.

Ben presto però la chimica descritta nella letteratura accademica venne sfruttata dai laboratori clandestini per produrre sostanze psicoattive a basso costo e ad alta potenza da immettere nel mercato della droga:

- Prima identificazione (2019): La Brorfina è stata segnalata per la prima volta ai sistemi di allerta tossicologica (come il Sistema di Allerta Rapida dell'UNODC) nel 2019, principalmente negli Stati Uniti.
- Intervento Regolatorio Internazionale (2022): A causa della sua grave minaccia per la salute pubblica globale, la Brorfina è stata sottoposta a controllo internazionale nel 2022, venendo inserita nella Tabella I della Convenzione unica sugli stupefacenti del 1961 delle Nazioni Unite.

Analisi delle dinamiche di mercato e dei fattori di diffusione

La diffusione delle Orfine sul mercato illecito è guidata da una combinazione di fattori chimici, economici e di mercato clandestino.

Questi fattori le rendono altamente competitive rispetto agli oppioidi tradizionali e ne accelerano la diffusione nel mercato illecito.

L'elevata efficacia farmacologica della sostanza è il principale fattore che ne alimenta la domanda nei mercati illeciti ed è anche un elemento che ne favorisce la sua rapida introduzione in maniera illegale.

Fattore	Descrizione	Impatto sulla Diffusione
Potenza farmacologica	Le Orfine, in particolare la Brorfina, presentano un'affinità e una potenza al recettore μ -oppioidi comparabili o superiori a quelle del Fentanil.	Efficienza Economica: Consente ai trafficanti di spedire e vendere quantità minime di sostanza ottenendo comunque migliaia di dosi; il volume ridotto abbassa significativamente il rischio di intercettazione.
Status Giuridico Iniziale	Al momento della loro comparsa nel mercato della droga (2019), le Orfine non erano ancora incluse nelle tabelle internazionali di controllo. Dal 2021 la Brorfina è stata inserita nelle tabelle ministeriali del DPR 309/90 e dal 2022 è sotto controllo internazionale (Tabella I CU 1961)	Elusione Legale: Sfruttano il "gap legale" (o <i>loophole</i>) tra la sintesi e la regolamentazione per essere vendute liberamente come "chemical research", "legal highs" o per adulterare altre sostanze (es. eroina)
Difficoltà di Rilevamento	La struttura chimica dei Benzimidazoloni Piperidinici è distinta da quella dei Fentanili o degli oppioidi tradizionali. Inoltre l'elevata potenza fa sì che nei campioni da analizzare possano essere presenti in minimi quantitativi.	Sfida Forense: I test antidroga rapidi e gli <i>screening</i> tossicologici standard (immunoassorbenti) potrebbero non rilevarle, ritardando l'identificazione e la risposta da parte delle forze dell'ordine e dei laboratori clinici.

La produzione illecita è concentrata in laboratori clandestini che operano in Stati con regolamentazioni legislative meno severe.

- Facilità di produzione: Sebbene la sintesi richieda competenze chimiche, le materie prime (precursori chimici) sono spesso relativamente economiche e non ancora controllate a livello internazionale. Questo garantisce un margine di profitto eccezionalmente elevato.

- **Produzione in larga scala e trasporto:** I laboratori clandestini, spesso localizzati in aree dell'Asia, lavorano su commissione e producono grandi quantitativi (lotti) di queste sostanze sotto forma di polvere. Data l'elevata potenza di queste molecole, lotti più piccoli, a minor rischio di intercettazione, vengono successivamente movimentati a livello globale tramite servizi postali o corrieri internazionali sotto forma di "research chemicals" cioè sostanze chimiche progettate principalmente per uso sperimentale o di ricerca scientifica.
- **Vantaggio logistico:** Un chilo di Brorfina pura vale milioni di dosi. Il costo del trasporto è minimo in rapporto al valore del carico.

La diffusione delle Orfine non è omogenea, ma tende a concentrarsi in aree in cui il mercato degli oppioidi risulta già saturo e in cui è presente una domanda specifica per composti a maggiore potenza farmacologica.

L'introduzione di queste sostanze nei circuiti di vendita avviene prevalentemente attraverso piattaforme di commercio illecito online, ed è facilitata da due fattori chiave:

- **Anonimizzazione delle transazioni e uso di criptovalute.** Il Dark Web favorisce l'anonimato e consente l'impiego di criptovalute, riducendo l'esposizione al rischio per i venditori e rendendo più complessa l'attività di tracciamento da parte delle autorità.
- **Modelli logistici.** La distribuzione è caratterizzata dall'invio di piccoli pacchi confezionati in modo da risultare poco riconoscibili, destinati direttamente ai consumatori finali o a intermediari locali. Tale modello, permette di eludere più agevolmente i controlli applicati ai carichi di maggiori dimensioni lungo le frontiere.

Oltre ad essere vendute come "research chemicals", le Orfine vengono utilizzate anche come adulteranti o sostitutivi di altre sostanze (es. eroina); l'adulterazione e la contaminazione dei prodotti rappresentano i principali fattori di letalità associati alle Orfine, contribuendo in modo significativo all'elevato numero di overdose non intenzionali.

Sostituzione e adulterazione dei prodotti. Le Orfine vengono frequentemente impiegate come sostituti o adulteranti all'interno delle filiere illecite.

Possono essere miscelate con agenti da taglio per rimpiazzare oppioidi più costosi, come l'eroina, oppure compresse in forme farmaceutiche contraffatte che imitano medicinali soggetti a prescrizione (in particolare analgesici oppioidi o benzodiazepine). Il consumatore può non essere consapevole della presenza delle orfine nel prodotto che assume e quindi, andare incontro a overdose non intenzionale.

Eterogeneità della miscelazione. I processi di miscelazione artigianale non garantiscono un'omogenea distribuzione del principio attivo nel prodotto finale, in cui quindi è possibile ritrovare la sostanza con concentrazioni molto elevate, la cui assunzione accidentale può indurre rapidamente un'intossicazione acuta potenzialmente fatale, anche in individui con elevata tolleranza agli oppioidi.

La diffusione rapida delle Orfine nel mercato della droga ha messo in evidenza due aspetti di particolare rilievo nella tutela della la salute pubblica:

- **Ritardo Regolatorio:** Il processo legislativo e regolatorio per Tabellare un nuovo oppioide è intrinsecamente più lento della capacità di sintesi dei chimici. Non appena la Brorfina è stata regolamentata, i laboratori hanno immediatamente introdotto sostanze analoghe non tabellate (ad esempio, Clorfina) per mantenere il vantaggio di mercato.
- **Necessità di Allerta:** per contrastare efficacemente la dinamica del mercato di queste sostanze è necessario rafforzare i Sistemi di Allerta Precoce (Early Warning Systems), la capacità di analisi forense e la diffusione rapida delle informazioni utili a tutelare la salute pubblica, come l'efficacia ridotta del Naloxone nel contrastare gli effetti causati da questi composti potentissimi.

Presenza geografica e diffusione nel contesto europeo

Le Orfine sono entrate nel mercato europeo con dinamiche diverse rispetto alle droghe classiche (come l'eroina o la cocaina), caratterizzate da rapidi cambiamenti e un'elevata letalità inattesa.

La Brorfina è stata il primo composto di questa classe a essere rilevato in Europa, agendo come "sostanza sentinella" per l'intera famiglia dei Benzimidazoloni Piperidinici.

- **Prima segnalazione:** La Brorfina è stata notificata per la prima volta dal Sistema di Allerta Rapida (EWS) dell'Unione Europea nel 2019, subito dopo la sua comparsa in Nord America.
- **Distribuzione iniziale e casi di tossicità:** I primi sequestri e le prime evidenze di tossicità acuta si sono concentrate in diversi Stati membri, con rapporti iniziali provenienti da Paesi in cui il monitoraggio dei Nuovi Oppioidi Sintetici (NOS) è particolarmente attivo. La sostanza è stata associata a diversi casi di intossicazione e decesso *post-mortem*, confermando la sua estrema potenza e il grave rischio per la salute.
- **Contesto di rilevamento:** In questa fase, la Brorfina non veniva venduta necessariamente come tale, ma spesso come contaminante o come sostituto non dichiarato di altri oppioidi, come l'eroina, o trovata in compresse contraffatte, rendendo la diffusione spesso "silenziosa" e rilevabile solo tramite analisi forensi approfondite.

A seguito dell'intervento internazionale di regolamentazione sulla Brorfina (2022), il mercato illecito ha mostrato un rapido adattamento, orientandosi verso l'immissione di analoghi strutturali ma non ancora sottoposti a controllo.

Questo fenomeno, noto come *displacement*, descrive il processo per cui, quando una sostanza viene regolamentata, il mercato illecito reagisce introducendo rapidamente composti analoghi ma non ancora controllati.

In pratica, la pressione normativa non elimina la domanda, ma la sposta verso nuove molecole con proprietà farmacologiche affini ma temporaneamente fuori dal quadro legislativo.

- **Emergenza di nuove Orfine:** I recenti rapporti (2024-2025) evidenziano la comparsa e la diffusione di altri Benzimidazoloni Piperidinici nel continente oltre che di una sostanza strutturalmente correlata come l'oppioide sintetico triaza-spirodecanone noto come spiroclorfina. Recentemente, sono stati segnalati in diversi Stati dell'UE:
 - Ciclorfina (Cyclorphine)
 - Spiroclorfina (Spirochlorphine)

- **Diffusione geografica aumentata:** I dati recenti del 2025 (EMCDDA) indicano che, per esempio, 5 paesi dell'UE hanno segnalato il rilevamento di Ciclorfina e 2 paesi hanno rilevato la Spirociclorfina. Questo aumento, sebbene "lieve ma significativo" in termini di numero di Stati coinvolti, indica una progressiva penetrazione in diverse aree geografiche del mercato europeo.
- **Aree di rischio:** Gli Stati dell'Europa del Nord e dell'Est, con un mercato degli oppioidi iniettabili storicamente consolidato, sono spesso tra i primi a registrare la presenza di NOS. Tuttavia, la natura di contaminante e la facilità di spedizione via *dark web* fanno sì che il rischio sia ormai distribuito in tutta l'Unione Europea.

La diffusione delle Orfine e delle sostanze strutturalmente correlate è facilitata da meccanismi operativi specifici del mercato europeo:

- **Catena di approvvigionamento digitale:** La maggior parte di questi composti viene acquistata online, spesso da fornitori con sede in Asia, e spedita in piccoli pacchi. L'Europa, con il suo elevato tasso di penetrazione internet e la sua vasta rete postale, facilita questo tipo di distribuzione.
- **Miscela di sostanze:** La diffusione è spesso legata all'adulterazione di forniture di droghe più comuni. Un oppioide sintetico potente come la Brorfina può essere aggiunto a prodotti a base di eroina o venduto come oppiaceo da prescrizione contraffatto in qualsiasi Stato membro, rendendo il rischio geograficamente ubiquo.
- **Monitoraggio:** La continua evoluzione chimica (il passaggio dalla Brorfina alla Ciclorfina, ecc.) pone una sfida costante ai sistemi di sorveglianza europei, che devono costantemente aggiornare i protocolli analitici per rilevare i nuovi analoghi prima che causino focolai di *overdose* di massa.

Profilo di rischio: tossicità elevata e pericoli per la salute

Le Orfine possiedono un profilo tossicologico caratterizzato da un indice terapeutico estremamente sfavorevole, rendendo il confine tra una dose "ricreativa" e una dose letale pericolosamente sottile.

Il pericolo primario delle Orfine deriva dalla loro elevatissima potenza farmacologica, che è la conseguenza della loro alta affinità per i recettori μ -oppioidi (MU).

- **Potenza comparata:** Sebbene manchino dati clinici diretti e completi, i dati forensi e pre-clinici suggeriscono che composti come la Brorfina presentano una potenza che si avvicina o supera quella di alcuni analoghi del Fentanil. Ciò significa che la dose effettiva è misurabile in microgrammi (milionesimi di grammo).
- **Margine terapeutico stretto:** Nei farmaci, l'indice terapeutico misura il rapporto tra la dose tossica e la dose efficace. Nelle Orfine e in molti NOS, questo indice è estremamente ristretto. L'errore di misurazione o una piccola impurità possono facilmente trasformare una dose non fatale in una dose mortale.

Come tutti gli oppioidi agonisti (MU), l'effetto più grave e fatale è l'azione sul sistema respiratorio.

- **Meccanismo:** L'attivazione massiccia dei recettori μ -oppioidi nel tronco encefalico sopprime i centri di controllo che regolano il ritmo respiratorio.
- **Conseguenza:** La respirazione rallenta progressivamente (Bradipnea) e diventa superficiale, portando rapidamente all'arresto respiratorio (Apnea). La vittima perde coscienza e, in assenza di intervento immediato, il decesso avviene per anossia cerebrale e insufficienza respiratoria.
- **Rapidità:** A causa della potenza, l'insorgenza della depressione respiratoria può essere estremamente rapida, riducendo il tempo disponibile per l'intervento di soccorso.

Il profilo di rischio delle Orfine è esponenzialmente aumentato dal contesto in cui vengono consumate.

Rischio	Descrizione	Tossicità
Dosaggio Impreciso	Le sostanze sono prodotte in laboratori clandestini senza standard di qualità. Non è possibile garantire l'omogeneità della miscelazione.	La polvere distribuita può contenere aggregati di sostanza pura, portando a <i>overdose</i> accidentali a causa dell'assunzione involontaria di dosi massicce.
Policonsumo	Le Orfine sono spesso consumate in combinazione con altri depressori del sistema nervoso centrale (SNC), come alcool, benzodiazepine o altri oppioidi.	Sinergia Fatale: L'effetto depressivo sul SNC si somma in modo sinergico. La combinazione aumenta drasticamente la probabilità e la gravità della depressione respiratoria.
Adulterazione e/o Sostituzione	Vengono vendute come eroina, come oppioidi da prescrizione contraffatti o come contaminanti in altre droghe.	Consumo Inconsapevole: I consumatori non sono consapevoli di assumere una sostanza estremamente potente, non regolano il dosaggio in base alla potenza reale e quindi rischiano un' <i>overdose</i> immediata.

L'intervento d'urgenza primario per l'*overdose* da oppioidi è la somministrazione di Naloxone, un antagonista che blocca rapidamente i recettori MU-MOR.

- **Resistenza potenziale:** L'altissima affinità di legame delle Orfine (come la Brorfina) ai recettori può richiedere dosi più elevate e/o ripetute di Naloxone rispetto a quanto necessario per invertire l'*overdose* da eroina o oppioidi meno potenti.
- **Tempo di reazione:** A causa della rapida insorgenza degli effetti, è essenziale che il Naloxone sia disponibile e somministrato immediatamente, prima che l'arresto respiratorio sia irreversibile.

In sintesi, il profilo di rischio associato alle Orfine è determinato dalla loro elevata potenza farmacologica.

Tale caratteristica, combinata con la totale mancanza di regolamentazione nella produzione e con l'uso frequente in contesti di poliuso, colloca questa classe di nuovi oppioidi sintetici (NOS) tra quelle a **potenziale letale estremamente elevato**.

Sfide nella rilevazione e nel monitoraggio sanitario

L'efficacia del contrasto alla diffusione delle Orfine dipende dalla capacità dei sistemi sanitari e forensi di identificare rapidamente queste molecole.

Le caratteristiche chimiche dei nuovi oppioidi sintetici (NOS) pongono significative sfide metodologiche.

In particolare, il rilevamento in matrici biologiche (sangue, urine) o in campioni sottoposti a sequestro risulta complesso a causa dell'assenza di protocolli standardizzati e dell'elevata variabilità strutturale tra i diversi composti.

Numerosi ospedali e laboratori impiegano test di screening immunochimici finalizzati all'identificazione di molecole specifiche o classi di sostanze tradizionali.

Questi metodi sono progettati per rilevare target noti, ma presentano limitazioni nell'individuazione di nuovi oppioidi sintetici emergenti.

Pertanto sostanze come le Orfine possono non essere rilevate o possono mostrare una reattività crociata inattesa, rendendo difficile l'identificazione specifica della classe di sostanze.

La conferma analitica della presenza di Orfine richiede l'impiego di tecniche analitiche avanzate, quali la cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa tandem (LC-MS/MS).

L'identificazione corretta di sostanze come Brorfina o Ciclorfina, nonché dei loro principali metaboliti, dipende dalla disponibilità di spettri di riferimento all'interno di specifici database analitici ma soprattutto dalla disponibilità di standard analitici certificati.

Poiché le Orfine costituiscono sostanze emergenti nel mercato illecito, la loro integrazione nei database spettrali avviene generalmente con un ritardo rispetto alla comparsa effettiva sul territorio.

A ciò si aggiunge che gli standard analitici certificati necessari per una corretta identificazione non risultano sempre immediatamente disponibili.

Ciò limita ulteriormente la capacità dei laboratori di effettuare analisi di conferma accurate.

Inoltre i metaboliti delle Orfine sono spesso sconosciuti, rendendo difficile la loro ricerca e rilevazione a distanza di ore o giorni dall'assunzione.

Le sfide analitiche si traducono direttamente in problemi per la sorveglianza epidemiologica e la risposta clinica.

Sfida	Monitoraggio	Conseguenza per la sanità pubblica
"Cecità Analitica"	L'assenza di test immunochimici specifici per questa classe di sostanze impedisce al personale medico di identificare la causa reale dell'overdose.	Ritardo o inefficacia nel trattamento (es. dose errata di Naloxone), aumento del tasso di morbilità e mortalità.
Rapporto Falsato sull'Incidenza	I decessi e le <i>overdosi</i> non attribuite alla corretta sostanza (perché non rilevata) distorcono le statistiche epidemiologiche.	Sottovalutazione della reale diffusione e gravità della minaccia Orfine, rallentando l'intervento politico e regolatorio.
Aspetti Chimici	Rapida introduzione di un nuovo analogo (es. il passaggio da Brorfina a ciclorfina) non appena il precedente viene tabellato.	Il sistema di allerta è sempre reattivo (risponde a posteriori) e non proattivo, costringendo i laboratori a una corsa continua per aggiornare le metodologie.

In conclusione, la rilevazione delle Orfine è resa complessa dalla loro struttura chimica innovativa e dalla rapidità con cui i produttori illeciti introducono nuove molecole.

Per affrontare queste sfide è necessario investire in laboratori forensi specializzati, condividere rapidamente i dati spettrali a livello internazionale e coordinare i sistemi di allerta precoce con le strutture sanitarie d'emergenza.

Conclusioni e implicazioni strategiche

L'emergere delle Orfine, con la Brorfina come esempio più noto, costituisce una minaccia tossicologica di particolare rilevanza nell'ambito dei nuovi oppioidi sintetici.

Per contrastare efficacemente tale fenomeno è necessaria una strategia proattiva, che superi l'approccio puramente reattivo della regolamentazione.

Ciò comporta:

- Il potenziamento degli Early Warning Systems per il monitoraggio e l'intelligence digitale delle nuove sostanze;
- Investimenti in laboratori forensi capaci di identificare rapidamente nuovi analoghi;
- L'aggiornamento dei protocolli clinici per la gestione delle overdose, con particolare attenzione alla possibile necessità di somministrare dosi più elevate o ripetute di Naloxone per invertire gli effetti dei composti ultra-potenti;
- L'adozione di misure normative basate sul controllo di intere classi strutturali, piuttosto che sulla singola molecola, al fine di prevenire il fenomeno dello scambio chimico di sostanze e contenere la diffusione di nuovi analoghi.