

Adrian Häberli¹

Analyse von Arzneimittelfälschungen und illegalen Medikamenten im Labor OMCL der Swissmedic

Die Herstellung und der Vertrieb von illegalen Arzneimitteln ist ein wachsendes globales Problem. Es wird angenommen, dass der weltweite Umsatz mit gefälschten Medikamenten Dutzende Milliarden US-Dollar erreicht und jährlich im zweistelligen Bereich zunimmt [1]. Gründe für diese Steigerung sind unter anderem die hohen Gewinne und das im Vergleich zum Betäubungsmittelhandel geringe Strafmass.

Auch international agierende kriminelle Organisationen haben diese Einnahmequelle entdeckt und beteiligen sich am lukrativen Handel. Schätzungen gehen davon aus, dass in einigen Entwicklungsländern mehr als 30% der verkauften Medikamente gefälscht sind und weltweit jährlich mehrere 100 000 Personen an den Folgen qualitativ ungenügender Arzneimittel sterben [2].

In der Schweiz sind die offiziellen Vertriebskanäle relativ übersichtlich und werden durch die Firmen und die Behörden streng kontrolliert. Daher sind bei uns hauptsächlich Medikamente, die übers Internet bestellt werden, betroffen. Trotz der zahlreichen Präventionskampagnen und der grossen Gesundheitsgefährdung nimmt die Anzahl der vom Schweizer Zoll beschlagnahmten Sendungen mit illegalen Arzneimitteln stetig zu. Besonders betroffen sind sogenannte Lifestyle-Medikamente wie Schlankheitspräparate, Erektionsförderer, Muskelaufbaupräparate oder Haarwuchsmittel. Es wird aber beobachtet, dass zunehmend auch andere Klassen wie Schmerzmittel, Antibiotika oder antiretrovirale Präparate importiert werden [3].

Laboranalysen im OMCL Swissmedic

In den letzten Jahren hat sich im Labor OMCL (Official Medicines Control Laboratory) der Swissmedic die Anzahl der Analysen von illegalen Arzneimitteln vervielfacht. Deshalb wurden verschiedene neue Techniken und effiziente Prozesse zur Untersuchung dieser Proben eingeführt. Neben der Abklärung, ob es sich um eine Fälschung handelt, ist eine mögliche Ge-

sundheitsgefährdung, welche durch die Einnahme der illegalen Präparate verursacht wird, von grossem Interesse. Enthält das Arzneimittel den deklarierten Wirkstoff in der korrekten Dosierung? Werden Schwermetalle oder andere toxische Verunreinigungen detektiert? Stimmen Wirkstofffreisetzung und Gleichförmigkeit des Gehalts der einzelnen Tabletten?

Die Qualität der untersuchten Medikamente ist sehr unterschiedlich. Einige Fälschungen können wegen Mängeln wie brüchigen Tabletten, Verfärbungen oder sogar Schreibfehlern auf den Verpackungen schnell erkannt werden. Andere Präparate sind hochprofessionell hergestellt und werden teils sogar von den Herstellerfirmen des Originalpräparates nur schwer als Fälschung erkannt. Je nach Fragestellung kommen für die Analyse verschiedene Techniken zum Einsatz.

1. Optische Prüfungen

Der erste Schritt der Untersuchung einer vermeintlichen Fälschung ist immer ein optischer Vergleich mit dem Originalprodukt. Das Arzneimittel sowie die Primär- und Sekundärverpackungen werden von Auge oder unter dem Mikroskop verglichen. Häufig gefälschte Produkte wie Erektionsförderer weisen auf den Verpackungen zahlreiche Sicherheitsmerkmale auf, welche teilweise nur unter dem Mikroskop zu erkennen und schwer zu kopieren sind. Erschwerend für den optischen Vergleich ist, dass vom selben Originalprodukt verschiedene Ländervarianten bestehen und das Aussehen der Verpackungsmaterialien von den Herstellern auch erneuert wird. Im Zweifelsfall ist eine Zusammenarbeit mit der Zulassungsinhaberin wichtig.

Dépistage des médicaments contrefaits et des médicaments illégaux au laboratoire de Swissmedic

Le chiffre d'affaires annuel de la vente de médicaments contrefaits atteint vraisemblablement plusieurs dizaines de milliards de dollars US et il ne cesse d'augmenter. En Suisse, il est essentiellement généré par la vente sur Internet, car les canaux de distribution officiels sont strictement contrôlés. Ces dernières années, les envois confisqués par la douane suisse et concernant essentiellement des médicaments de confort se sont multipliés.

Le laboratoire OMCL de Swissmedic exerce la compétence de l'analyse des médicaments soupçonnés d'être contrefaits ou illégaux. Ce contrôle consiste à vérifier non seulement l'authenticité, mais aussi la composition des échantillons.

Les médicaments et leurs emballages primaires et secondaires sont analysés au moyen de méthodes optiques et spectroscopiques et comparés aux produits originaux. L'identité, le degré de pureté et la composition des principes actifs sont déterminés par des techniques chromatographiques. La détection d'infimes quantités de substances étrangères comme les métaux lourds ou les résidus de solvants permet de retracer l'origine d'un échantillon.

Un grand nombre d'échantillons analysés au laboratoire de Swissmedic (OMCL) présentent des défauts de qualité sérieux, et les fraudes détectées s'avèrent toujours plus sophistiquées. Les laboratoires de contrôle doivent donc disposer, aujourd'hui plus que jamais, de techniques d'analyse à la pointe du progrès.

¹ Dr. Adrian Häberli, Fachexperte OMCL Swissmedic

2. Spektroskopische Methoden

Der Vorteil spektroskopischer Methoden liegt darin, dass eine Messung schnell erfolgt und ohne zeitaufwendige vorgängige Probenaufbereitung, teils direkt mit der intakten Tablette oder Kapsel, möglich ist. Neben dem Produkt selbst werden auch Primär- und Sekundärverpackungen untersucht. Beispielsweise kann das Coating einer verdächtigen Filmtablette mit demjenigen des Originalprodukts mittels ATR-Infrarotspektroskopie (ATR-IR) verglichen werden.



Kapseln und Tabletten werden mit NIR-Spektroskopie direkt gemessen.

Die Nahinfrarotspektroskopie (NIR) eignet sich für die Analyse von häufig gefälschten Produkten wie Erektionsförderer unter Anwendung chemometrischer Verfahren. Die Struktur von unbekanntem Wirkstoffen kann mit Kernspinresonanzspektroskopie (NMR) aufgeklärt werden.

3. Chromatographische Techniken

Zur Identifizierung von Wirkstoffen und zur Bestimmung von Reinheit und Gehalt werden chromatographische Screening-Methoden eingesetzt. Die Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC), gekoppelt mit einem Diodenarray- und Massendetektor, kommt für schwerflüchtige oder thermisch labile Moleküle zur Anwendung. Detektoren neuester Generation sind in der Lage, die Masse von Molekülen mit einer Genauigkeit im Sub-ppm-Bereich zu messen und daraus die korrekte Summenformel einer unbekanntem Substanz zu berechnen. Da teilweise eine Vielzahl von Proben in kurzer Zeit analysiert werden müssen, wird im OMCL die klassische HPLC durch «schnelle HPLC» oder UHPLC (Ultra High Performance Liquid Chromatography) ersetzt. Dabei werden neuartige Säulenmaterialien mit geringer Korngrösse verwendet

und bei einem Druck von bis zu 1000 bar chromatographiert. Neben hoher Spezifität und Reproduzierbarkeit resultieren kürzere Analysenzeiten, was auch den Lösungsmittelverbrauch reduziert. Aus einer Kombination der Retentionszeit, des UV-Spektrums, der genauen Molekülmasse und typischer Fragmente kann eine Substanz mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit nachgewiesen werden.

Mit der Gaschromatographie (GC) können leichtflüchtige Wirkstoffe getrennt und durch den Vergleich des Massen-



Gelbe Kapseln, welche versteckt in einem Spielzeugflugzeug in die Schweiz geschickt wurden. Die Tabletten enthielten beträchtliche Mengen der hochtoxischen Substanz Dinitrophenol.

spektrums mit Datenbanken, welche mehrere zehntausend Referenzspektren enthalten, eindeutig identifiziert werden.

4. Forensische Methoden

Um die Herkunft eines Musters zu evaluieren, werden Spuren von organischen Verunreinigungen, Lösungsmittelrückständen oder Schwermetallen gemessen. Dadurch können Rückschlüsse auf Synthesewege, verwendete Hilfsstoffe oder die zur Herstellung eingesetzte Wasserqualität gezogen werden. Durch die Kombination dieser Techniken können illegale Produkte teils bis zur Herstellerfirma rückverfolgt werden.

Resultate

Die Resultate der Laboruntersuchungen sind oft alarmierend. In einer Schwerpunktaktion wurden im OMCL der Swissmedic im letzten Sommer 122 beschlagnahmte Schlankheitsmittel analysiert. Fast 90% der untersuchten Proben wurden aufgrund der Analysenergebnisse als gesundheitsgefährdend eingestuft. In zahlreichen als rein pflanzlich deklarierten Präpa-

raten wurden synthetische Wirkstoffe detektiert, welche schwerwiegende Nebenwirkungen aufweisen und weltweit nicht mehr zugelassen sind (u.a. Sibutramin) [4].

Fazit

Der Vertrieb illegaler Arzneimittel wird für die betroffenen Firmen und Behörden auch in Zukunft eine grosse Herausforderung darstellen. Die Fälschungen werden laufend professioneller und sind vom Patienten als solche kaum mehr erkennbar. Das OMCL der



Vom Schweizer Zoll beschlagnahmte illegale Erektionsförderer.

Swissmedic muss in der Lage sein, illegale Arzneimittel zu detektieren und die Fragestellungen, zum Beispiel zur Gesundheitsgefährdung eines Präparats, zuverlässig und effizient zu beantworten. Dafür stehen diverse moderne Analysetechniken zur Verfügung. Das nötige Know-how wird durch ständige Weiterbildung und die internationale Vernetzung sichergestellt.

Dr. Adrian Häberli
Abteilung Labor (OMCL)
Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut
Hallerstrasse 7
CH-3000 Bern 9
Tel. 031 322 02 11
adrian.haeberli@swissmedic.ch

Referenzen

- 1 Peter Pitts, Center for Medicines in the Public Interest: 21st Century Health Care Terrorism: The Perils of International Drug Counterfeiting. New York, 20.09.2005, Seite 4.
- 2 <http://www.who.int/impact/er/>
- 3 <http://www.swissmedic.ch/aktuell/00003/01487/index.html?lang=de>
- 4 <http://www.swissmedic.ch/aktuell/00003/01658/index.html?lang=de>