

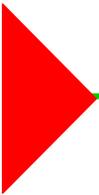


Illegale Arzneimittel

Verdachtsproben und ihre Bearbeitung

Erfahrungen aus Sicht einer Arzneimitteluntersuchungsstelle

**Dr. F. Jung,
Landesinstitut für den öffentlichen Gesundheitsdienst NRW,
Arzneimitteluntersuchungsstelle
frank.jung@loegd.nrw.de**



Inhalt

1. Einführung – Arzneimitteluntersuchungsstellen
2. Einführung – Arzneimittelfälschungen
3. Untersuchung von Verdachtsproben
4. Beispiele aus der Untersuchungspraxis
5. Trends bei gefälschten und illegalen Arzneimitteln
6. Zusammenfassung

Arzneimittelüberwachung in Deutschland

Grundgesetz

Bund

Länder

Bundesministerien
BMG/ BMELV

Länderministerien

BfArM

PEI

BVL

Bezirksregierungen

Untersuchungs-
stellen (OMCLs)

ZLG

Arzneimittel,
Medizinprodukte

Blut, Sera, Impfstoffe

Tierarzneimittel

GMP-Inspektorate

Koordination

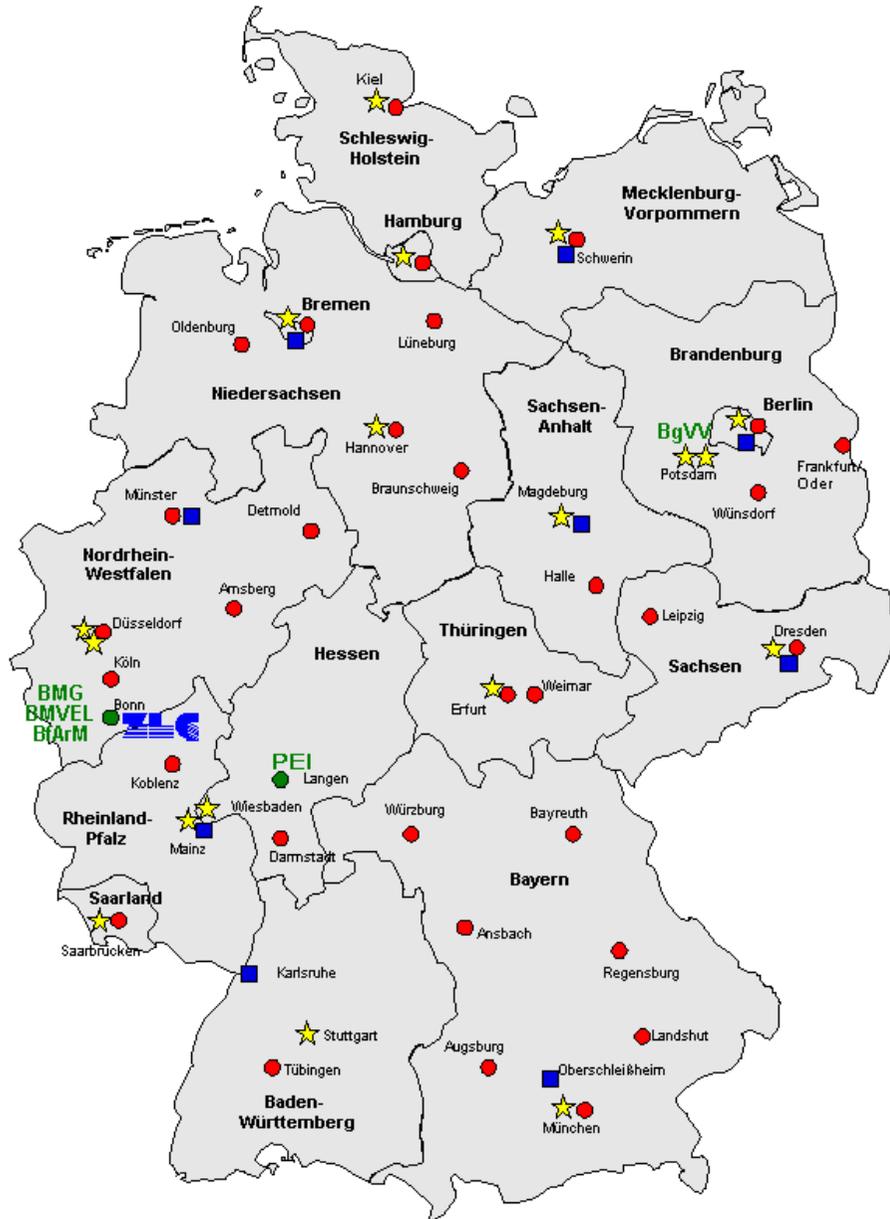
- **Arzneimittelzulassung**
- zulassungsbezogene Inspektionen
- Pharmakovigilanz

- **GXP-Überwachung / Inspektionen**
- Herstellungserlaubnis
- Großhandelserlaubnis
- Import- und Exportgenehmigungen
- **Arzneimitteluntersuchung**

1.2

www.zlg.de

Arzneimittelüberwachung in Deutschland



-  Gesundheitsministerium
-  GMP-Inspektorat (Landesbehörde)
-  OMCL

- 2 Bundesministerien
- 3 Bundesoberbehörden
- 16 Länderministerien
- 32 GMP Inspektorate
- 9 OMCLs (Untersuchungsstellen)

- **zentrale Einrichtung des Landes NRW für die Untersuchung und Begutachtung von Arzneimitteln** („Arzneimittel-TÜV“ , Überprüfung der pharmazeutischen Qualität)
- **amtliche Arzneimitteluntersuchungsstelle** im Sinne der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes
(AMG VwV § 8, Abs. 1; Anlage 3)

Aufgaben

- Regelmäßige Untersuchung und Begutachtung von **Planproben** aller Arzneimittelhersteller in NRW (AMG, AMG VwV) (Human- und Tierarzneimittel)
- Untersuchungen von **Verdachtsproben**
 - Verbraucherschutz/Patientenschutz
 - Ermittlungen von Kripo, Staatsanwaltschaft, Zoll
- Sachverständige nehmen an **Betriebsinspektionen** teil
 - GMP
 - GLP

2.1

Einteilung

Arzneimittelfälschungen

	Sekundär- verpackung (z.B. Umkarton)	Primärverpackung (z.B. Blister)	Formulierung (z.B. Tablette)
Typ 1	Gefälscht	Authentisch	Authentisch
Typ 2	Gefälscht	Gefälscht	Authentisch
Typ 3 (Totalfälschung)	Gefälscht	Gefälscht	Gefälscht

Nur ein Problem der Entwicklungsländer ?

Haiti 1990s

Paracetamol Hustensaft mit Diethylenglykol führt zum Tod von ca. 100 Kindern

Afrika

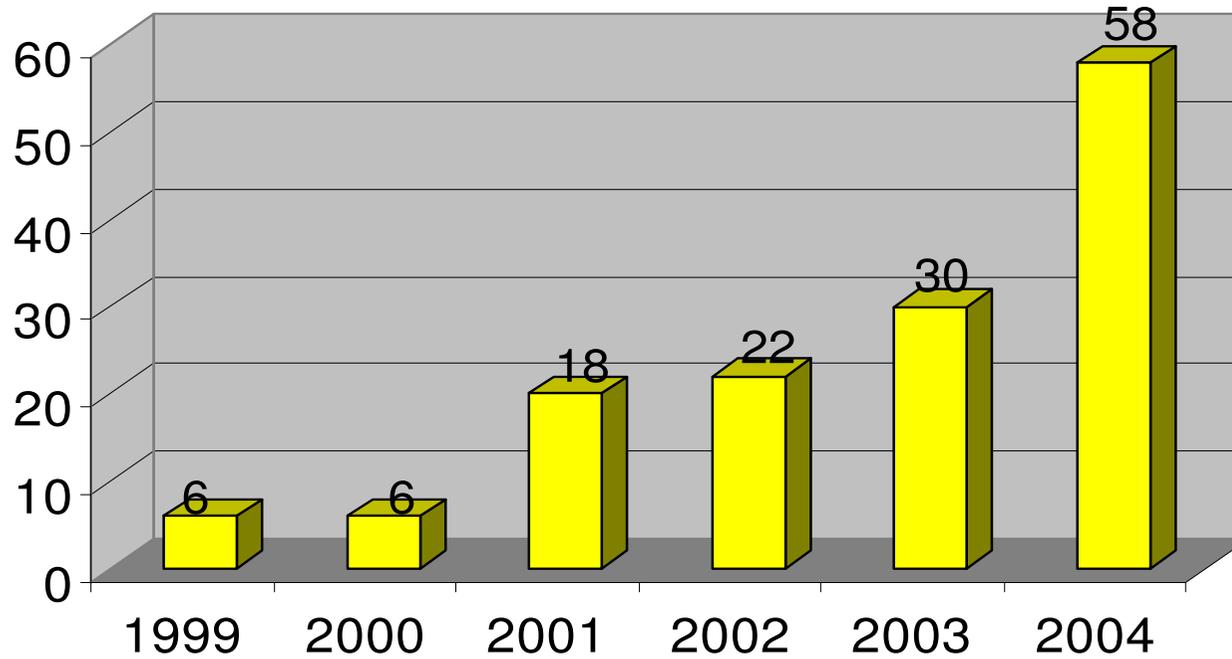
10-50 % gefälschte und qualitätsgeminderte Arzneimittel in einigen afrikanischen Ländern (z.B. Antibiotika, HIV-Medikamente)

Südostasien 2001

38% der in Apotheken verkauften Antimalaria-Mittel enthielten keinen Wirkstoff !



Counterfeit
Finished Dosage Cases
USA





CHARGENRÜCKRUF

aufgrund gefälschter Arzneimitteln in der legalen Vertriebskette

02.05.2004	Reductil® 15 mg capsules	Sibutramin	Lot 65542
23.08.2004	Cialis® 20 mg tablets	Tadalafil	Lot A031410 Lot A041410
28.07.2005	Lipitor® 20 mg tablets	Lovastatin !!!	Lot 004405K1
19.07.2006	Lipitor® 20 mg tablets	Lovastatin !!!	Lot 004405K1
03.08.2006	Lipitor® 20 mg tablets	Atorvastatin	Lot 067404K3



In den Jahren 2003-2004 bekannt gewordene Fälle von Arzneimittelfälschungen:

- **Produkte von ~ 15 verschiedenen Herstellern betroffen**
- **~ 40 verschiedene Fertigarzneimittel betroffen**
- **Schwarzmarktwert einer einzigen Charge gefälschter Arzneimittel bis zu 2,7 Mio €**



1996:

Typ 3 Fälschungen (Totalfälschung)

- **Corynfar[®]**
(Nifedipin, Fälschung mit erheblichem Mindergehalt)
- **Zerit[®]**
(Stavudin, Reverse Transkriptase Hemmer, AIDS-Behandlung)

2003:

Typ 2 Fälschungen (Umverpackung + Primärverpackung)

- **Locol[®]** (Atorvastatin, CSE-Hemmer)
- **Sandimmun[®]** (Ciclosporin, Immunosuppressivum)

- Kennzeichnung und Verpackung
- Visueller Vergleich, Bildanalyse
- **Physiko-chemische Analyse**
 - **Identität und Gehalt** der enthaltenen Wirkstoffe (HPLC-PDA, GC-MS, LC-MS, ggf. NMR)
 - **Verunreinigungsprofil** (HPLC-PDA, GC)
 - **Hilfsstoffe**, Formulierung (FT-IR, NIR)
 - **Farbstoffe** (HPLC-PDA)

Gefälschte und illegale Arzneimittel mit schwerwiegenden Gesundheitsgefährdungen:

- **Anabolika**
- **illegale Wachstumshormonpräparate**
- **Nahrungsergänzungsmittel und ethnische pflanzliche Arzneimittel** (TCM, Ayurveda)
 - angereichert mit nicht deklarierten synthetischen Wirkstoffen
 - mit toxischen und/oder kanzerogenen Inhaltsstoffen (Schwermetalle, Aristolochiasäuren)
- **‘life-style‘ drugs**, dubiose Schlankheitsmittel, PDE5-Inhibitoren

4.2

OMCL NRW 1999 „Endokrininai“



®Dr. F. Jung, Iögd NRW, Germany

DAZ 142 (45) p. 50-61, 2002

Wirkstoff: Hypophysenextrakt ! CJD-Gefahr !

4.3

OMCL NRW 2002

Totalfälschung Corpormon[®] (Nikken)



identifizierter Wirkstoff: **HCG (Schwangerschaftshormon)**

Viagra Klone (illegale Generika) und Fälschungen:**1) "*Sildenafil 50 mg Soft Tabs*"**

- vermutlich aus Indien

Cialis Klone (*Tadalafil*):**2) "*Tadalafil Tablet 20 mg*"**

- Unicure Remedies Pvt. Ltd, Baroda, India

3) "*TadaRich Tadalafil Tablets*"

- Richie Laboratories, Mumbai, India

Levitra Fälschung:**4) "*Levitra 20 mg tablets*"**

Homosildenafil ~ 30 mg / tablet

Wachstumshormon (rHGH) aus China:

5) nicht gekennzeichnete Vials

- Fa. Anhui Minmetals Development I/ECO., LTD

Anabole Steroide als Nahrungsergänzungsmittel:6) “*Stanozolon-S*”

Stanozolol ~ 14.5 mg / tablet

9-nor-4-Androsten-3,17-dion ~ 9.6 mg/tablet

7) “*Parabolon-S*”

- **Metandienon ~ 17 mg / tablet**

9-nor-4-Androsten-3,17-dion ~ 9.6 mg/tablet

Illegale Nahrungsergänzungsmittel mit hohen Dosen von nicht deklariertem Sibutramin oder Sibutramin-Derivaten

8) ***“Evolution slim and slender”***

“LiDa Dai Dai Hua Jiao Nang” (RLP, He, NRW)

“QingQing” (BY, BaWü): **Desmethylsibutramin**

9) **Sildenafil-Struktur analog Acetildenafil** in illegalen Nahrungsergänzungsmitteln

10) **Tamiflu-Fälschungen**

in Österreich, NL, Australien, UK, USA, Schweiz

11) ‘Generic’ **Rimonabant** (Schweden)

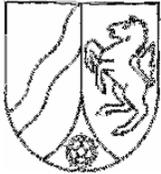
Aktuelle Trends

- **Strukturanaloga** von hochwirksamen Arzneistoffen („designer drugs“) in gefälschten Arzneimitteln, illegalen Generika, Nahrungsergänzungsmitteln und ethnischen pflanzlichen Arzneimitteln
- Arzneimittelfälschungen optisch kaum noch vom Original zu unterscheiden, Trend zu besserer „Qualität“ bei Fälschungen
- **zunehmender Internethandel** von gefälschten und illegalen Arzneimitteln

Aktuelle Trends

- Hauptziele von Arzneimittelfälschungen in den Industrieländern:
hochpreisige ‚life-style‘ Medikamente, z.B. PDE5-Inhibitoren, Schlankheitsmittel
- **Tamiflu**
- **Rimonabant**
- Umgehung der Zulassung durch „**Tarnung**“ von **Arzneimitteln als Nahrungsergänzungsmittel**

Aktuelle Warnmeldung



Ministerium für **Arbeit,**
Gesundheit und **Soziales**
des Landes
Nordrhein-Westfalen

H:\1 - Presse 2007/Gesundheit/bwo_2007-03-08-warnung.doc

Verteiler: Landesweit, Gesundheit

Düsseldorf, 9. März 2007

Gesundheitsministerium warnt vor illegalen Schlankheitsmitteln im Internet **NRW-Gesundheitsminister Laumann: „Verbraucher werden über die Gefahren im Unklaren gelassen und betrogen“**

Das Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Nordrhein-Westfalen teilt mit:

„Schlankheit ist für viele Menschen ein wünschenswertes Ziel. Dennoch sollte man dafür nicht seine Gesundheit aufs Spiel setzen“, sagte heute (9. März) der nordrhein-westfälische Gesundheitsminister Karl-Josef Laumann. Dabei warnte er vor illegalen Schlankheitsmitteln, die im Internet als Nahrungsergänzungsmittel angeboten werden. Vor allem Herz-Kreislauf-Gefahren wie Blutdruckanstieg und Herzrasen können bei diesen Mitteln häufig auftreten. Auch Schwindelattacken, Schlaflosigkeit, Angstgefühle und Übelkeit können den Anwendern von illegalen Schlankheitsmitteln drohen. „Die Verbraucher sollten hier den falschen Verlockungen des Internets widerstehen“, betonte Laumann...

Schwarzmarkt:

hoher Anteil gefälschter
und/oder
gesundheitsgefährdender
Arzneimittel

Grauer Markt:

illegale Importe,
Diversions, Internet

Legal Market:

Einzelfälle
hauptsächlich Typ 1
and 2 (diversions)

~ 10 % !

? %

Anteil gefälschter Arzneimittel (grobe Schätzung)