

Zerstörungsfreie Identifikation gefälschter Arzneimittel im Blisterpack

Detlef Beckers¹, Uli Riedl¹, Harald Schweim², Dorith Stauch-Steffens², Klaus-Jürgen Steffens²

¹ PANalytical, Almelo (Niederlande)

² Pharmazeutisches Institut, Rheinische-Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn

Korrespondenz: Prof. Dr. Klaus-Jürgen Steffens, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Pharmazeutisches Institut, Pharmazeutische Technologie, Gerhard-Domagk-Str. 3, 53121 Bonn (Germany), e-mail: steffens@uni-bonn.de

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird eine auf der Röntgendiffraktometrie (XRD) basierende Methode zur Unterscheidung gefälschter Arzneimittel von den Originalen vorgestellt. Die Röntgenspektren stellen charakteristische „Fingerabdrücke“ der Fertigarzneimittel (Tabletten, Kapseln, Pulver) dar und lassen sich ohne Beeinträchtigung auch durch die geschlossene Blisterpackung erhalten. Somit ist eine einfache, schnelle Analyse auch durch nicht fachlich gebildetes Personal ohne dessen Gefährdung durch z. B. Zytostatika oder Hormone möglich.

ABSTRACT

Identification of Counterfeit Drugs in Blisters without Damage

X-ray diffractometry allows to distinguish original medications from counterfeit products. The X-ray spectra are characteristic „fingerprints“ of tablets, capsules or powders and can be measured without a loss of information through the closed blister package.

Hence a fast and easy analysis can be performed even by non-qualified personnel without the risk of contact with possibly hazardous drugs like hormones or anticancer drugs.

1. Einleitung

Die Fälschung von Arzneimitteln (vorzugsweise Tabletten und Kapseln) und das Inverkehrbringen hat in den letzten Jahren ein Ausmaß erreicht, das inzwischen nahezu dem weltweiten Handel mit illegalen Drogen wie Heroin oder Kokain entspricht (Linz 2008, Diefenbach 2008). Der analytische Aufwand zur Unterscheidung dieser Fälsficate von den Originalen ist im gleichen Maß gewachsen, zumal die optische Qualität vieler Fälschungen inklusive der Packmittel inzwischen derart perfekt ist, dass eine visuelle Kontrolle nicht mehr ausreicht. Weltweit werden daher schnelle analytische Methoden gesucht, die ohne Nasschemie eine eindeutige Identifizierung gefälschter Arzneimittel gestatten.

Spektroskopische Verfahren, wie die Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) oder Kernresonanz-Spektroskopie (NMR) wurden bereits erfolgreich angewendet (Oxa-

na 2005, Holzgrave 2005). Sie können zwar Tabletten und Kapseln zerstörungsfrei analysieren, aber dazu müssen diese ausgeblister und eventuell weiter aufbereitet werden.

Eine Methode aber fehlt bislang, die die Fälsficate im ungeöffneten Blister identifiziert, somit eventuelle Originale nicht entwertet und auch von chemisch-pharmazeutisch nicht ausgebildetem Personal auf Flughäfen und in Zoll- und Kriminalbehörden ohne Kontakt zu gefährlichen Stoffen wie Hormonen, Antibiotika oder Zytostatika angewendet werden kann.

Zusammen mit der Firma PANalytical (Almelo, Niederlande) wurde eine auf Röntgenbeugung (XRD, X-ray diffractometry) basierende Methode entwickelt, die eine spektroskopische Analyse von Arzneimitteln im ungeöffneten Blister gestattet; natürlich auch von einzelnen Tabletten, die z. B. aus einer Schraubfläsche entnommen wurden.

KEY WORDS

- Arzneimittelfälschungen, Identifikation
- Röntgendiffraktometrie

Pharm. Ind. 71, 852–855 (2009)

2. Methode

Bei der Röntgendiffraktometrie untersucht man auf der Basis der Bragg-Gleichung die Struktureigenschaften kristalliner Materie. Hierzu wird eine Probe mit dem Röntgenlicht einer speziellen Wellenlänge unter einem bestimmten Winkel bestrahlt. Die Probe beugt nach dem Modell der Strahlenoptik die eintreffende Strahlung an den vorhandenen kristallinen Strukturen (Gitterebenen oder auch Elektronendichten), und der gebeugte Strahl kann abstandsgleich zur Röntgenröhre auf dem Goniometerkreis gemessen werden (Abb. 1). Hierbei sind die gemessenen Intensitäten an spezifischen Winkellagen Kristallstruktur- und damit Phasen-abhängig.

Um es einfach auszudrücken, ein Röntgendiagramm ist der Fingerabdruck einer kristallinen oder amorphen Substanz. Dies gilt auch für Mischungen von mehreren Phasen, sog. Phasen-Gemischen.

Für eine Tablette soll dies anhand der Abb. 2 bis 4 erläutert werden. Abb. 2 zeigt schematisch den inneren Aufbau einer Tablette, bestehend aus 3 Stoffen. Diese 3 Stoffe bilden kristallographisch 3 Phasen. Phase A sei der Wirkstoff (kristallin), Phase B der Füllstoff (kristallin) und

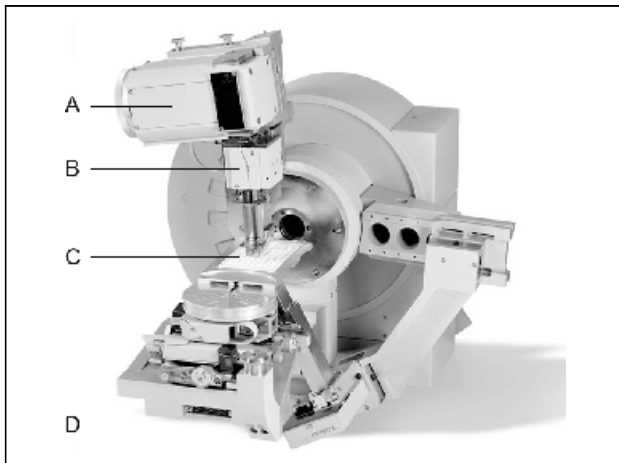


Abb. 1: Für die Untersuchungen verwendetes Diffraktometer. A: Röntgenröhre, B: Fokussiersystem, C: x-y-scanning-Tisch für die Befestigung des Bilsters, D: X'Celerator-Detektor.

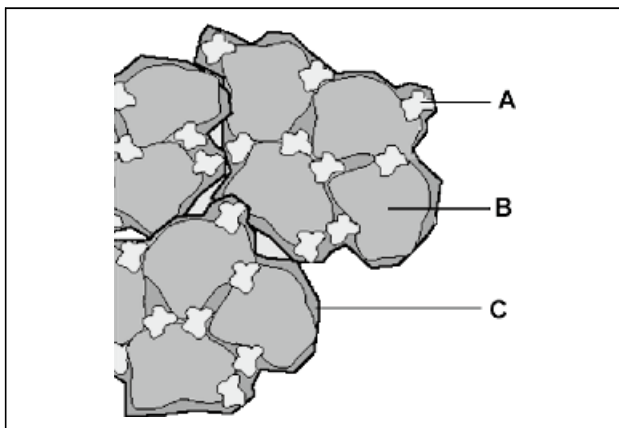


Abb. 2: Schematische Darstellung des inneren Aufbaus einer Tablette aus 3 Stoffen (Phasen). A: kristalliner Wirkstoff, B: kristalliner Füllstoff, C: amorphes Bindemittel.

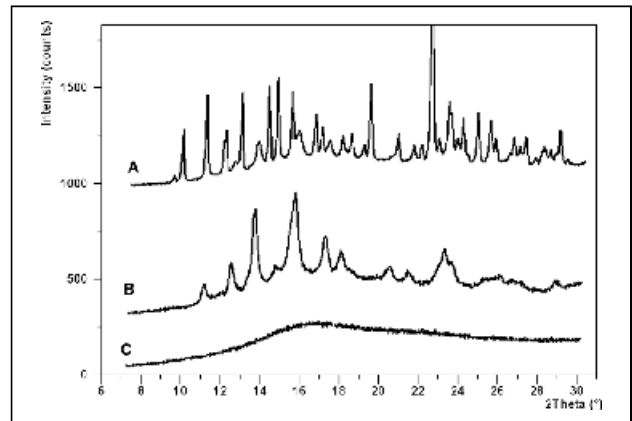


Abb. 3: Röntgenspektren der 3 Stoffe A, B und C aus Abb. 2, jeweils allein vermessen.

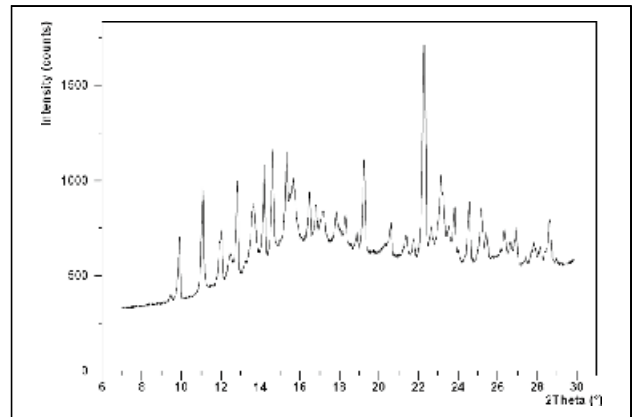


Abb. 4: Gemeinsames Röntgenspektrum der Stoffe aus Abb. 3; das Spektrum setzt sich additiv aus den 3 Spektren der Abb. 3 zusammen.

Phase C das polymere Bindemittel (amorph). In Abb. 3 sind die Röntgendiffraktogramme dieser 3 Phasen einzeln dargestellt, wenn jede Phase allein vermessen wird. Im 3-Phasen-System Tablette überlagern sich diese 3 Spektren zu dem Spektrum der Abb. 4. In den Spektren wird gewöhnlich die Peak-Intensität über dem doppelten Beugungswinkel 2θ aufgetragen.

Kristalline Substanzen zeigen diskrete Intensitäten (Peaks) bei spezifischen Winkeln 2θ , während amorphe Substanzen nur einen breiten Halo erzeugen (Anhebung der Basislinie).

Die im Diagramm gemessene Intensität eines Reflexes ist proportional zur Menge der im Gemisch enthaltenen Substanz; somit ist es auch sehr einfach, neben einer qualitativen Aussage über die enthaltenen Phasen eine quantitative Aussage über diese zu machen. Dank moderner Halbleiter-Detektoren sind komplette Spektren in wenigen Minuten zu erhalten.

Für die vorliegende Untersuchung wurde folgende Gerätekombination verwendet:

Röntgendiffraktometer:	PANalytical X'Pert Pro MPD
Röntgenröhre:	PW3373/10 Cu LFF
Spannung:	45 kV
Strom:	40 mA
Focus:	Linie; 12 mm Länge; 0,4 mm Weite

Blende: Soller; 0,04 rad
 Detektor: X'Celerator Scientific
 Type: RTMS detector

3. Ergebnisse

Abb. 5 und 6 belegen, dass die Blisterpackungen die Auswertung der Spektren nicht stören (hier als Beispiel das Fertigarzneimittel Fluoretten®). Abb. 5 zeigt das Spektrum der Polymerfolie (A), das nur leicht die Basislinie anhebt, und das Spektrum der Aluminiumfolie zusammen mit der Polymerfolie (B), das nur 2 Peaks im Winkelbereich 40–45° hat, was sich nicht störend auswirkt, da sich die wichtigen Signale pharmazeutischer Substanzen im Bereich von 10 bis 30° befinden. Dies ist auf Abb. 6 zu erkennen, wo die Übereinstimmung der Spektren der Tablette im Blister (B) und der ausgeblisterten Tablette (A) gut zu erkennen ist.

Auch eine relativ dicke Doppel-Aluminium-Blisterpackung (Beispiel: Orelox®) stört nicht, wie auf Abb. 7 zu erkennen ist. Spektrum A entspricht dem leeren Dop-

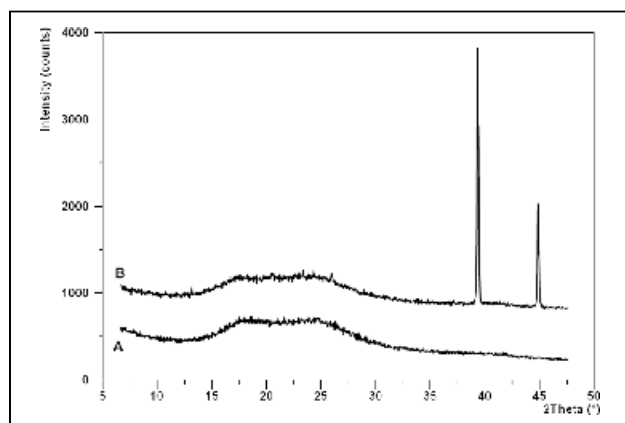


Abb. 5: Spektrum der Polymerfolie (A) und Gesamtspektrum der leeren Blisterverpackung Polymer plus Aluminium (B).

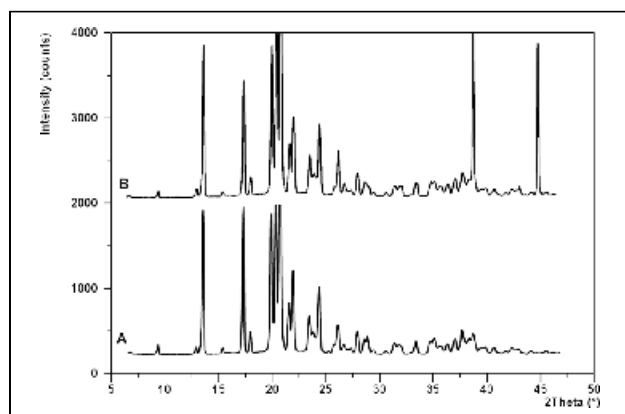


Abb. 6: Unverpackte Tablette (Spektrum A) und Tablette in der Blisterverpackung (Spektrum B).

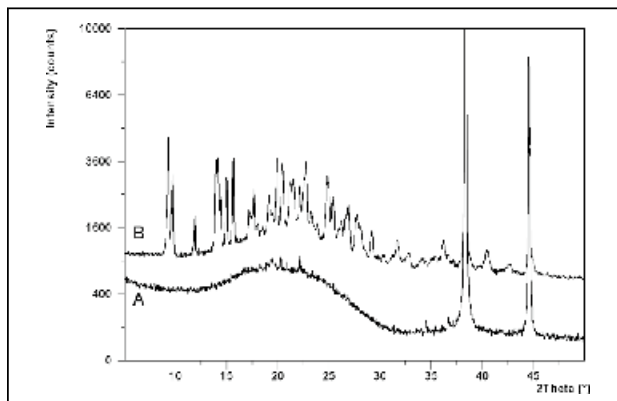


Abb. 7: Spektrum eines leeren, relativ starken Doppel-Aluminium-Blisters (A) und der Tablette im Blister (B), Fertigarzneimittel Orelox.

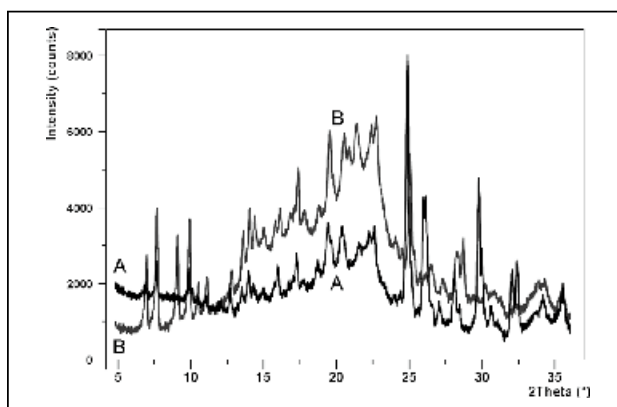


Abb. 8: Spektren des Fertigarzneimittels Viagra, Original (A) und einer Fälschung (B).

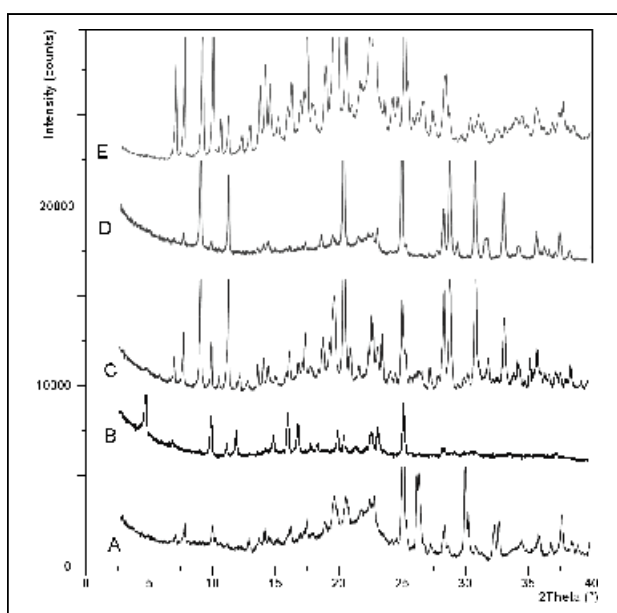


Abb. 9: Spektren des Fertigarzneimittels Viagra und Fälschungen (B bis E). Die starken Unterschiede zwischen den Fälschungen sind auf unterschiedliche Zusammensetzungen der gefälschten Tabletten zurückzuführen.

pel-Aluminium-Blister, Spektrum B der Tablette in der geschlossenen Packung.

Viagra® gehört sicherlich zu den zur Zeit am häufigsten gefälschten Arzneimitteln. Abb. 8 und Abb. 9 belegen die ausgezeichnete Differenzierung zwischen Original und Fälschungen.

Es wurden natürlich bislang nicht nur Viagra-Tabletten vermessen, sondern bereits eine ganze Reihe von Fertigarzneimitteln und der uns zur Verfügung stehenden Fälschungen, wie aus Tab. 1 hervorgeht.

■ Tabelle 1

Bislang untersuchte Fertigarzneimittel.

Fertigarzneimittel	Dosierung	Hersteller
Actonel	35 mg	Procter&Gamble (DE) / Sanofi-Aventis (DE)
Casodex	50 mg	AstraZeneca (DE)
Celebrex	100 mg	Pfizer (DE) / H. Mack Nachf. (DE)
Cialis	20 mg	Lilly (ESP)
Diovan	80 mg	Novartis (DE)
Diovan	160 mg	Novartis (DE)
Fluctin	20 mg	Lilly (ESP)
Levitra	20 mg	Bayer (DE)
Lorzaar Protect	50 mg	MSD (GB)
Lorzaar Protect	100 mg	MSD (GB)
Nexium mups	40 mg	AstraZeneca (DE)
Nexium mups	20 mg	AstraZeneca (DE)
Plavix	75 mg	Sanofi-Synthelabo (GB)
Propecia	1 mg	MSD (DE)
Sortis	20 mg	Pfizer (DE) / Goedecke (DE)
Tamiflu	75 mg	Roche (DE)
Valium	10 mg	Roche (DE)
Viagra	100 mg	Pfizer (FR)
Zyprexa	5 mg	Lilly (ESP)

In allen Fällen konnten die Fälschungen sicher vom Original unterschieden werden.

Über eine rechnergestützte multivariate Datenanalyse (PCA) und die Verwendung von 3 Hauptkomponenten (PC) lassen sich die Spektren als Punkte in einem 3-dimensionalen Raum darstellen (siehe Abb. 10). Spektren, die als Punkte nahe beieinander liegen, zeigen so hohe Übereinstimmungen, dass mit großer Sicherheit anzunehmen ist, dass die Tabletten aus derselben Produktionsstätte stammen, auch wenn deren Verpackungen unterschiedlich sein mögen. Wie zu erkennen ist, liegen die Originale (A) ebenso eng beieinander wie die Fälschungen der Gruppe D, während die Gruppen B und C kleinere Abweichungen zeigen, aber immer noch deutlich von den anderen Gruppen zu unterscheiden sind.

Die hier vorgestellte Methode ist im übrigen auch geeignet, die verwendeten Hilfsstoffe qualitativ und quanti-

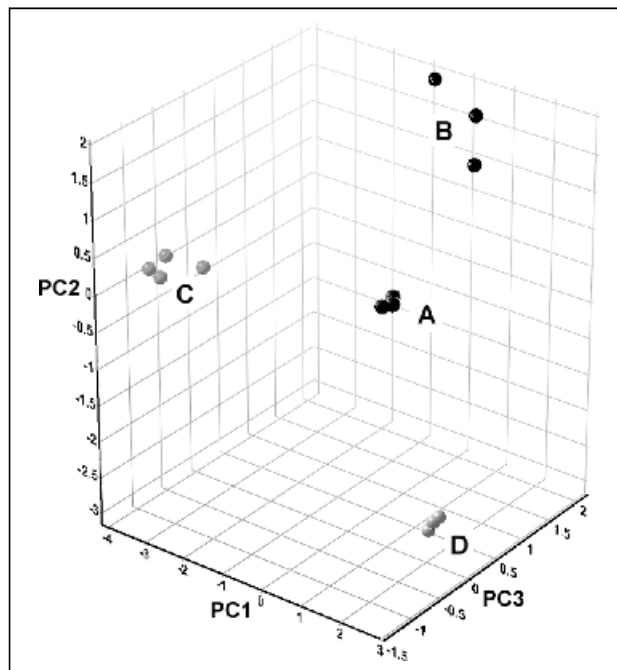


Abb. 10: Multivariate Datenanalyse (PCA) von Viagra-Tabletten und Clustering der Spektren als Punkte im 3-dimensionalen Raum; PC1, PC2, PC3: Hauptkomponenten 1 bis 3.

tativ zu analysieren, worauf hier aber nicht eingegangen wird.

4. Ausblick

Ziel des gesamten Projektes ist die Entwicklung einer kleinen, relativ mobilen Röntgenanlage, die – reduziert auf das technisch Notwendige – die Analyse von Blistern und einzelnen Tabletten und Kapseln aus Mehrdosenbehältern schnell, einfach und sicher ermöglicht. Dazu ist die Integration einer Bibliothek notwendig, die die Spektren der Originale enthält und eine automatische Zuordnung zu Original oder Fälschung vornimmt. Die Bibliothek wird im Betrieb durch die Spektren der Fälskate erweitert, um deren eventuelle Herkunft anhand der beschriebenen Gruppierung (Clustering) eingrenzen zu können.

■ LITERATUR

- [1] Diefenbach 2008: <http://www.bdi.de/allgemeine-infos/aktuelle-meldungen/ansicht/browse/8/article/arzneimittelfaelschungen-sind-lukrativer-als-kokain/135.html>
- [2] Holzgrabe U, Deubner R, Schollmayer C, Waibel B. Quantitative NMR spectroscopy. Applications in drug analysis. *J Pharm Biomed Anal.* 2005;38:806 – 812.
- [3] Linz 2008: <http://news.netpro.de/2008/06/arzneimittelfaelschungen-lukrativer-als-kokain/>
- [4] Oxana YR et al. NIR spectrometry for counterfeit drug detection: A feasibility study. *Analytica Chimica Acta.* 2005;549:151 – 158.