



Københavns Universitet



Nu kan forfalskede lægemidler afsløres

Kesting, Julie Regitze; Adsersen, Anne; Gudiksen, Lene

Published in:
Lægemedelforskning

Publication date:
2010

Document Version
Også kaldet Forlagets PDF

Citation for published version (APA):
Kesting, J. R., Adsersen, A., & Gudiksen, L. (2010). Nu kan forfalskede lægemidler afsløres. Lægemedelforskning, 2010, 4-6.

Nu kan forfalskede lægemidler afsløres



I takt med den voksende internethandel er der sket en stigning i antallet af forfalskede lægemidler, naturlægemidler og kosttilskud, som i værste fald kan medføre alvorlige bivirkninger. En sammenkobling af avancerede analysemetoder kan afsløre forfalskningerne til gavn for både forbrugerne og myndighederne.

Af Julie Kesting, Anne Adsersen og Lene Gudiksen

Med den voksende internethandel og øgede rejseaktivitet er køb af forfalskede lægemidler, naturlægemidler og kosttilskud blevet et stort problem, som giver sundhedsmyndighederne alvorlige bekymringer. Forfalskede lægemidler er i nogle tilfælde uvirksomme, men i værste fald kan de være farlige og medføre alvorlige og uoprettelige bivirkninger, som det er svært at opdage årsagen til, fordi folk ikke ved, hvad de har indtaget.

Et forfalsket lægemiddel defineres af WHO som et lægemiddel, der har en forsættelig og ulovlig mærkning med hensyn til indhold og oprindelse med det formål at narre køberen. Det kan fx være medicin, som indeholder et korrekt angivet ak-

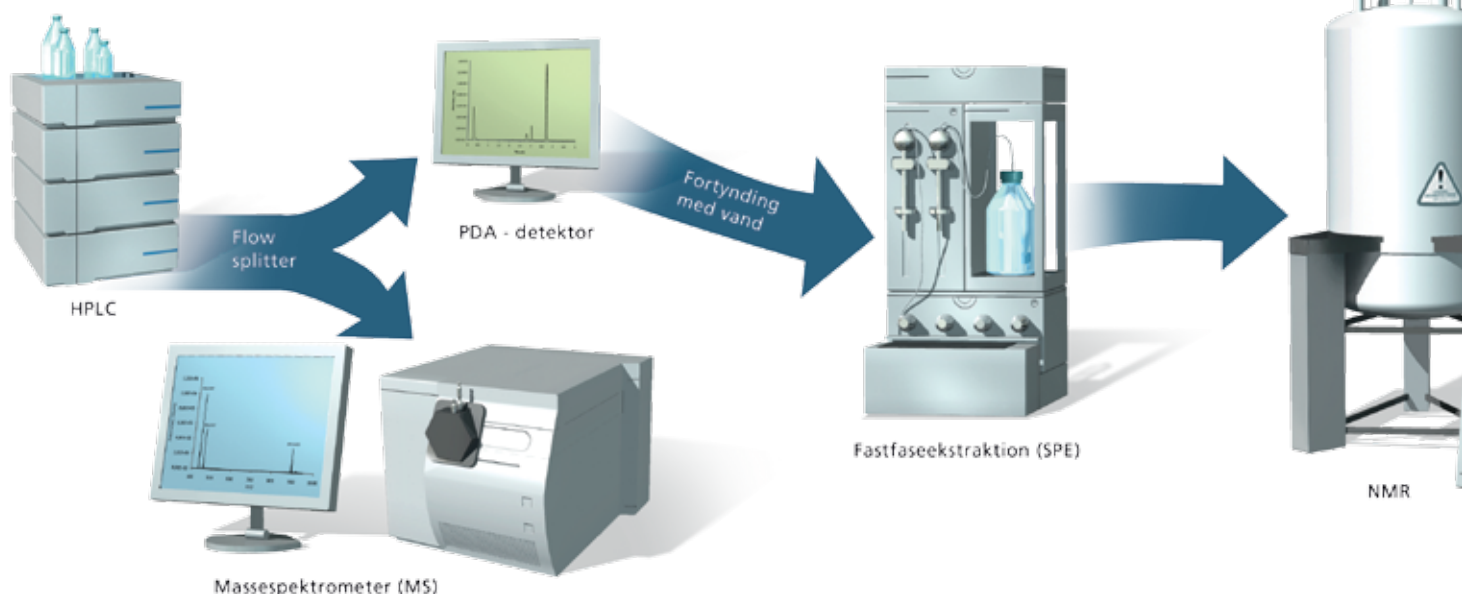
tivt stof, men i for høj eller for lav dosis. Der kan også være tale om lægemidler uden aktive indholdsstoffer, medicin, som indeholder andre aktive stoffer end de angivne, eller lægemidler, som er tilsat ikke-deklarerede indholdsstoffer. Mange typer medicin forfalskes, men de lægemidler, der oftest snydes med, er slankemidler og potensmidler. Det er baggrunden for Lægemiddelstyrelsens kampagner: *Pas på dig selv – køb godkendte slankemidler og Jagten på et bedre sexliv kan skade dit helbred.*

Naturmedicin, lægemidler og kosttilskud

Naturlægemidler og kosttilskud markedsføres ofte som sunde, naturlige alternativer til de almindelige syntetiske præparater. Naturprodukter fra Mellempøsten og Asien har imidlertid ofte vist sig langt fra at leve op til europæisk kvalitet og i mange tilfælde at være direkte forfalskede.

Der er afsløret præparater med et meget højt indhold af tungmetaller, og man har fundet adskillige "naturlige" potenspræparater, der udover – eller i stedet for – det deklarerede plantemateriale indeholder store doser af de samme virksomme stoffer, som indgår i de receptpligtige lægemidler

Skematisk oversigt over HPLC-MS-PDA-SPE-NMR. Kromatogrammerne og spektrene stammer fra studiet af det kinesiske naturpræparat.



Falsk deklaration: Disse kapsler indeholder angiveligt et kinesisk naturpræparat til behandling af forhøjet blodtryk. Præparatet virker, men kun fordi det indeholder tre kendte, syntetiske blodtrykssænkende lægemiddelstoffer. Der er ingen aktive naturstoffer i præparatet.



– eller virksomme stoffer, som anvendes til behandling af helt andre lidelser. Det samme gør sig gældende for slankepræparater, gigtpreparater, præparater mod forhøjet kolesterolindhold i blodet og præparater mod forhøjet blodtryk. Ifølge den danske Lægemiddelstyrelse har tolden i et andet EU-land sågar fundet et forfalsket lægemiddel mod hjertekar-sygdomme, som indeholdt støv fra mursten overtrukket med gul maling og møbellak!

En undersøgelse foretaget af Lægemiddelstyrelsen har vist, at mindre end halvdelen af de personer, som har købt medicin over internettet, kender reglerne for køb af medicin på nettet, og at mindre end halvdelen har overvejet, om der kunne være bivirkninger ved det købte. Lidt over en fjerdedel af køberne angiver, at medicinen ikke virkede som forventet.

En cocktail af stoffer

Et naturlægemiddel er ofte et ekstrakt af plantedele og indeholder derfor i modsætning til de fleste syntetiske lægemidler ikke ét enkelt aktivt indholdsstof, men adskillige stoffer – ligesom en kop te, som også er et planteekstrakt. For at afgøre, om et naturlægemiddel indeholder andet end det

deklarerede, er det nødvendigt, at alle indholdsstofferne adskilles og identificeres.

Adskillelsen foregår som oftest ved hjælp af væskrokromatografi, baseret på stoffernes elektriske ladning og polaritet. En detektionsmetode, der hyppigt anvendes til kontrol af naturlægemidler og andre lægemidler, er massespektrometri, hvor indholdsstofferne identificeres ud fra deres eksakte masse via en sammenligning med databaser, som indeholder referencedata for kendte indholdsstoffer. Hvis et naturlægemiddel indeholder et kendt stof, vil stoffet således blive genkendt, når der er adgang til referencedata. Imidlertid er der desværre observeret en stigende tendens til, at producenter af forfalskede lægemidler ændrer på den kemiske struktur af de indholdsstoffer, de tilsætter, så en sammenligning med kendte stoffer i en database ikke giver nogen hits. Dette er en meget alvorlig situation, fordi det normalt er umuligt at forudsige, hvilken effekt en ændring af et molekyles sammensætning har på virkning og bivirkninger.

En moderne sammenkobling af flere analysemetoder kan imidlertid afsløre forfalskede lægemidler ved at vise, hvilke stoffer de indeholder. Her anvendes kromatografi til

MODERNE ANALYSEMETODER – HURTIG OG SIKKER IDENTIFIKATION AF INDHOLDSTOFFER

Vores metode til at afsløre forfalskede lægemidlers indholdsstoffer kaldes HPLC-MS-PDA-SPE-NMR. Først adskilles indholdsstofferne i lægemidlet ved hjælp af væskrokromatografi (HPLC). Efter separationen ledes en lille del af hvert af indholdsstofferne ind i et massespektrometer (MS), som har en meget høj følsomhed, hvorved det er muligt at opnå gode data baseret på en lille mængde stof. MS måler molekylvægten af stoffet, hvilket gør det muligt at bestemme bruttoformlen. Derudover kan molekylet fragmenteres i massespektrometret, og ud fra fragmenteringsmønstret opnår man information om strukturen af stoffet.

Den øvrige del af indholdsstofferne ledes videre til en enhed for fastfaseekstraktion (SPE). I denne enhed sidder der en række små kolonner, som fastholder stoffer på samme måde som en HPLC-kolonne. Når en kromatografisk top kommer til SPE-enheden, fortyndes den med vand og ledes igennem en af disse kolonner, hvor indholdsstoffet bindes, mens væsken skylles bort. På denne måde kan et vilkårligt antal kromato-

grafiske toppe tilbageholdes på hver sin kolonne. Det er endvidere muligt at gentage den kromatografiske separation så mange gange som ønskeligt for derved at øge mængden af stof på hver kolonne. Til sidst tørres kolonnerne med nitrogengas for at fjerne HPLC-opløsningsmidlet.

Herefter er det muligt med en lille mængde opløsningsmiddel at skylle det opsamlede stof fra en kolonne ud i et rør, som er beregnet til optagelse af NMR-spektre. Følsomheden ved NMR er langt mindre end ved MS, men spektrene giver til gengæld information om alle hydrogenatomer og carbonatomer i det analyserede stof samt om deres indbyrdes placering i molekylet, hvilket gør det muligt at identificere stoffet. Desuden giver NMR information om den tredimensionelle struktur af det undersøgte molekyle.

Ved kombinationen af de anvendte metoder er det således muligt hurtigt at afklare, hvorvidt et naturlægemiddel eller almindeligt lægemiddel er forfalsket, uanset hvilke stoffer producenten har tilsat uden deklaration.



HVAD ER ALMINDELIGE LÆGEMIDLER?

- Lægemedler er produkter, som anvendes til behandling eller forebyggelse af sygdomme.
- De aktive stoffer er syntetiske stoffer, semisyntetiske stoffer eller isolerede rene naturstoffer.
- Lægemedler er godkendt af Lægemeddelstyrelsen, som stiller krav til fremstilling, kvalitet, virkning og sikkerhed af produkterne.

HVAD ER FORFALSKEDE LÆGEMIDLER?

- Et forfalsket lægemiddel defineres af WHO som et lægemiddel, som har en forsættelig og ulovlig mærkning med hensyn til indhold og oprindelse med det formål at narre køberen.
- Det kan fx være medicin, som indeholder et korrekt angivet aktivt stof, men i for høj eller for lav dosis.
- Der kan også være lægemidler uden aktive indholdsstoffer, medicin som indeholder andre aktive stoffer end de angivne eller lægemidler, som er tilsat ikke deklarerede indholdsstoffer.

HVAD ER NATURLÆGEMIDLER?

- Naturlægemedler er produkter, som er beregnet til at behandle lettere sygdomme, dvs. sygdomme, hvortil det ikke er almindeligt at søge læge.
- De aktive stoffer er pulveriserede plantedele eller planteekstrakter.
- Naturlægemedler er godkendt af Lægemeddelstyrelsen.
- Lægemeddelstyrelsen stiller krav til fremstilling, kvalitet, virkning og sikkerhed af produkterne.

HVAD ER KOSTTILSKUD?

- Kosttilskud er produkter, der supplerer den normale kost, og som påvirker kroppen ernæringsmæssigt og/eller fysiologisk.
- De aktive stoffer kan fx være vitaminer, mineraler, pulveriserede planter eller planteekstrakter.
- Kosttilskud skal anmeldes til fødevarermyndighederne, hvilket ikke er ensbetydende med at produktet er godkendt.
- Kosttilskud markedsføres i dosisform, fx kapsler eller tabletter.
- Kosttilskud er ikke lægemidler og må ikke markedsføres som egnede til behandling eller forebyggelse af sygdomme.

HVILKE REGLER GÆLDER FOR INDKØB AF LÆGEMIDLER OVER INTERNETTET?

- Lægemedlerne skal være købt eller afsendt fra et land inden for EU eller EØS.
- De skal være godkendt af myndighederne.
- Medicinen skal være til eget brug.
- Lægemedlerne må ikke være doping eller indeholde euforiserende stoffer.

Reglerne findes på www.laegemeddelstyrelsen.dk "Før du handler på nettet"

adskillelse, mens identifikationen af indholdsstofferne opnås ved at kombinere massespektrometri, fastfaseekstraktion og magnetisk resonans spektroskopi.

Naturlægemedel med syntetiske stoffer

Vi anvender denne sammenkobling af metoder til hurtigt at identificere kendte såvel som ukendte stoffer i planteekstrakter og svampeekstrakter, men teknikken er også oplagt til kvalitetskontrol af både naturlægemedler og almindelige lægemidler.

I samarbejde med forskere på Merck Frosst Ltd. har vi undersøgt et kinesisk naturpræparat til behandling af forhøjet blodtryk. Præparatet, som ifølge deklARATIONEN indeholder forskellige dele fra dyr og planter, viste sig at være særdeles effektivt til behandling af forhøjet blodtryk. Derfor undersøgte vi præparatet i håb om at finde et ukendt naturstof, som måske kunne danne grundlag for udvikling af et nyt lægemiddel. Det viste sig dog hurtigt, at kapslerne ikke indeholdt, hvad der var deklareret. En kromatografisk undersøgelse afslørede nemlig, at der kun var tre indholdsstoffer og ikke den mangfoldighed af naturstoffer, der kunne forventes ud fra deklARATIONEN.

Under anvendelse af HPLC-MS-SPE-NMR blev det hurtigt tydeligt, at de tre stoffer i kapslerne var amlodipin, indapamid og valsartan, som alle er registrerede aktive lægemiddelstoffer til behandling af forhøjet blodtryk. For at eliminere enhver tvivl om at virkningen af præparatet kun skyldtes disse tre stoffer, blev indholdet i kapslerne kvantificeret. Herefter blev der foretaget et dyreforsøg, hvor rotter med forhøjet blodtryk fik doseret enten kapsler eller en blanding af de tre stoffer svarende til indholdet i kapslerne. Forsøget viste, at den observerede effekt af kapslerne svarede fuldstændig til effekten af blandingen af de tre stoffer. Det kunne derfor konkluderes, at der ikke var noget naturstof, som bidrog til effekten af kapslerne.

Undersøgelsen viser, hvordan den anvendte kombination af moderne analysemetoder vil kunne afsløre forfalskede lægemidler til gavn for både forbrugerne og myndighederne.

*Cand.pharm. Julie Kesting er ph.d.-studerende på Institut for Medicinalkemi
Cand.pharm. Anne Adersen er lektor på Institut for Medicinalkemi
Cand.pharm. Lene Gudiksen er lektor på Institut for Medicinalkemi*

