

## Padělky a nelegální přípravky z pohledu odboru laboratorní kontroly SÚKL

### Úvod do problematiky

V posledních letech se stále větším nebezpečím pro občany stávají padělaná léčiva. Zatímco na legálním trhu se vyskytují v Evropě pouze ojediněle (cca 0,002 – 0,01 % padělků, často originální léčivo v neoriginálním obalu), černý trh, zejména díky internetu, je jimi přímo zaplaven.

**Definice padělku podle WHO :** „Padělkem léčivého přípravku se rozumí takový přípravek, který je úmyslně a podvodně špatně označen se zřetelem na identitu a/nebo původ. Předmětem padělání jsou originální i generická léčiva a mohou obsahovat správnou nebo jinou účinnou látku nebo jí vůbec neobsahovat, případně neodpovídající množství nebo mají podvržené značení“ (WHO: Guidelines for the development of measures to combat counterfeit drugs, Ženeva 1999).

Podobně definuje tyto padělky německý zákon o léčivech z roku 2004 v § 8: „Padělkem léčivého přípravku se rozumí takový přípravek, který je úmyslně špatně označen se zřetelem na identitu a/nebo původ. Je zakázáno vyrábět nebo uvádět na trh přípravky falešně označené se zřetelem na identitu nebo původ“.

Jednoduše se dá říci, že padělek léčivého přípravku je nelegálně vyrobená kopie již existujícího, v některé zemi registrovaného přípravku. Nelegální přípravek je vyráběn a distribuován v rozporu s legislativou příslušného státu. Ačkoliv padělek/nelegální přípravek může obsahovat známou léčivou látku v terapeuticky odpovídající lékové formě a dávkování, nebezpečí pro zdraví uživatele spočívá zejména ve způsobu výroby, která nesplňuje mezinárodně uznávané podmínky Správné výrobní praxe, nedostatečně je kontrolována kvalita vstupních surovin i jednotlivých šarží konečných produktů.

Největším problémem jsou trhy s léčivy v rozvojových zemích. Všeobecně známý je případ z Haiti z roku 1990, kdy sirup proti kašli s paracetamolem obsahoval diethylenglykol a v důsledku jeho užívání zemřelo asi 100 dětí. V některých státech Afriky se vyskytuje až 50 % padělků a léčiv nestandardní jakosti (zejména antibiotika, anti-HIV léčiva ad.) a ve státech jihovýchodní Asie až 38 % antimalarik vydávaných v lékárnách neobsahovalo účinnou látku

### **Nejčastější padělky a nelegální přípravky s vážným zdravotním rizikem v Evropě:**

- anabolické steroidy
- růstový hormon a jeho deriváty
- „life-style“ přípravky – PDE5 inhibitory (sildenafil, vardenafil, tadalafil), přípravky na hubnutí (sibutramin)
- rostlinné přípravky (zejména tradiční čínské medicíny -TCM) jednak s obsahem nedeklarované účinné látky a jednak s obsahem toxických látek (syntetických nebo přírodních).

Kromě padělků známých léčivých látek se objevují nové analogy neobsažené v léčivech – např. acetylsildenafil, homosildenafil nebo hydroxyhomosildenafil. Léčivé látky i jejich analogy se vyskytují velmi často i v doplňcích stravy. Většina padělků pochází z Asie (Čína, Indie, Pákistán, Thajsko) a ze zemí bývalého Sovětského svazu.

## Úloha mezinárodní sítě OMCL

Mezinárodní síť Oficiálních laboratoří pro kontrolu léčiv (OMCL) řízená Evropským ústředím pro jakost léčiv (EDQM) ve Štrasburku spolupracuje formou vzájemné informovanosti o zjištěných padělcích. Zprávy na jednotném formuláři, kde jsou uvedeny všechny základní informace o přípravku, laboratoři a použitých metodách doplněné fotografiemi přípravku včetně obalu, jsou předávány elektronicky do EDQM, které jednak zasláný formulář uveřejní na extranetu OMCL a jednak e-mailem informuje členy sítě OMCL o jeho zveřejnění.

## Metody rozboru

Každý rozbor podezřelého přípravku začíná popisem obalu, příbalové informace (pokud jsou k dispozici, často z internetu se získá jenom např. ústřížek blistru) a popisem vzhledu přípravku – srovnáním s registrovaným přípravkem (pokud existuje). Totožnost látky deklarované na obalu se prokazuje nejvhodněji pomocí infračervené spektrometrie (IR) nebo spektrometrie v blízké infračervené oblasti (NIR), podmínkou však je srovnání s referenčním spektrem. Pro určení totožnosti látky neznámé, určení struktury a stanovení obsahu je primární technikou nukleární magnetická rezonance (identita a obsah) a doplňující jsou hmotnostní spektroskopie, IR a UV-spektrofotometrie (potvrzení a založení do knihovny spekter). Stanovit obsah pak lze metodou kapalinové nebo plynové chromatografie, případně kapilární elektroforézou. Podle zkušeností z jiných OMCL k identifikaci cca 70 % padělků stačí vybavení laboratoře plynovým chromatografem s hmotnostním detektorem (GC-MS).

Podezřelé přípravky analyzované v odboru laboratorní kontroly SÚKL byly zatím natolik zřejmými padělkami, že jsme dosud vystačili pro jejich rozbor s kombinací infračervené spektrometrie (totožnost) a kapalinové chromatografie (stanovení). Přípravky odbor analyzuje pro oddělení enforcementu a dozoru nad reklamou SÚKL, které pak o zjištěných informuje a současně varuje veřejnost na webových stránkách ústavu. Vzorky pocházely většinou z internetu, od Celní správy nebo Policie ČR. Jenom výjimečně se jednalo o kompletní balení přípravku (vnější, vnitřní obal, příbalová informace), velmi často jsme měli k analýze pouze jednotlivé tablety, blistry bez vnějšího obalu nebo části blistru.

## Některé z přípravků analyzovaných v odboru laboratorní kontroly SÚKL:

### *Anabolika:*

Název přípravku	balení	výrobce	deklarovaná účinná látka	zdroj	deklarovaný obsah účinné látky v jednotce	Skutečný obsah v jednotce	P – padělek NP- nelegální přípravek	Další informace
ANABOL tbl.,	100	British	methandienon	internet	5 mg	5 mg	NP	

	tbl	Dispensary, UK						
<b>ANDROLIC tbl.</b>	100 tbl	British Dispensary, UK	oxymetholon	internet	50 mg	50 mg	NP	
<b>SUPERANABOLON inj.</b>	5 x 1 ml	Spofa, a.s.	testosteron- propionát	internet	50 mg	50 mg	NP	Skládačka obsahovala 5 skleněných ampulí s protaženým krčkem označených v azbuce TESTOSTERONA PROPIONAT 5%. Dále byl prokázán benzyl-benzoát.
<b>T-PROPIN inj.</b>	1 x 20 ml	Roos Lion, Čína	testosteron- propionát	internet	100 mg	100 mg	NP	Prokázán i benzyl-benzoát rozpuštěný v oleji ve 20ml lahvičce (penicilinka) se štítkem
<b>TESTOSTERONA PROPINAT 5% inj</b>	10 x 1 ml	Zavod OOO Farmadon, Rostov na Donu	testosteron- propionát	internet	50 mg	žádná	P	Papírová skládačka s názvem přípravku a výrobce, s 10ti označenými skleněnými ampulemi s protaženým krčkem, které obsahovaly čirý žlutý roztok. Testosteron-propionát ani jiné anabolické steroidy neprokázány!
<b>NAPOSIM 5 mg tbl.</b>	10 tbl	Terapia, Rumunsko	methandienon	Policie ČR	5 mg	5 mg	NP	Bílé válcovité tablety na jedné straně s vyraženým trojúhelníkem

**„Life-style“ přípravky:**

Název přípravku	balení	výrobce	deklarovaná účinná látka	zdroj	deklarovaný obsah účinné látky v jednotce	Skutečný obsah v jednotce	P – padělek NP- nelegální přípravek	Další informace
<b>CIALIS 20 mg pot.tbl.</b>	4 tbl	Eli Lilly	tadalafil	internet	20 mg	18 mg tadalafilu, přes 5 mg	P	Papírová skládačka, 2 blistry po dvou tabl. a příbalová informace. Žluté potahované

						nečistoty trans-izomeru tadalafilu a 50 mg sildenafil-citrátu.		tablety mandlového tvaru, na jedné straně vyraženo C20-neshoda s originálním přípravkem (rozměr a hmotnost)
<b>VIRECTA pot.tbl.</b>	3 tbl	EVA Pharma, Egypt	sildenafil-citrát	internet	100 mg	100 mg	NP	Skládačka, jeden blistr se 3 tabletami a příbalová informace. Modré oválné potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně a kroužkem s dvěma vlnovkami uvnitř na opačné straně
<b>ErMax POWER PLUS Herbal Supplement cps.</b>	1 cps	Kunming Dali Industry and Trade Co	rostlinné extrakty	internet		50 mg tadalafilu	P	Pravděpodobně čínský výrobce – červené tobolky. Vzhled blistru, tobolek i obsah tadalafilu byly velmi podobné přípravku Herbal Viagra cps.
<b>HERBAL VIOGRA cps.</b>		neznámý	nedeklarováno	Celní správa		50 mg tadalafilu	P	K dispozici pouze blistr s označením Herbal Viagra, Herbal Supplement, 1 Capsule/Time/Day – červené tobolky. Obsah tadalafilu 2,5x vyšší než největší síla originálního přípravku Cialis.
<b>CAVERTA pot.tbl.</b>	4 tbl	Ranbaxy, Indie	sildenafil-citrát	internet	50 mg	50 mg	NP	
<b>ASIA pot.tbl.</b>		neznámý	sildenafil-citrát	internet	100 mg	50 mg	P	5 tablet v plastovém sáčku – oválné modré potahované tablety Obdobný přípravek zachycen na černém trhu v Rakousku názv- ASIA COOPER VEGA.
<b>SILAGRA tbl.</b>		Cipla Ltd., Indie	sildenafil-citrát	internet	100 mg	100 mg	NP	Modré kosočtvercové tablety s půlicí rýhou
<b>VEGA 100 pot.tbl.</b>	4 tbl	neznámý	sildenafil-citrát	internet	100 mg	60 mg	NP	Blistr se 4 tabletami (originální balení nebylo k dispozici)

								O stejně pojmenovaném přípravku informovala rakouská OMCL s uvedením - výrobce Vee Excel Drugs and Pharmaceuticals, Co., Belize.
<b>VIAGRA 100 pot.tbl.</b>	4 tbl	Pfizer	sildenafil-citrát	internet	100 mg	61 mg	P	Zdařilé padělky vnějšího a vnitřního obalu (blistr se 4 tabletami). Bez porovnání s originálním přípravkem na pohled se padělek nepoznal. Modré kosočtvercové potahované tablety se skosenými hranami, na jedné straně vyraženo Pfizer, na opačné straně VGR100. Tablety o cca 0,1 g vyšší hmotnosti než originální přípravek. Lze usuzovat, že se jedná o stejného výrobce.
<b>VIAGRA 100 pot.tbl.</b>	4 tbl	Pfizer	sildenafil-citrát	internet	100 mg	58 mg	P	
<b>VIAGRA 100 pot.tbl.</b>	4 tbl	Pfizer	sildenafil-citrát	internet	100 mg	66 mg	P	
<b>VIAGRA 100 pot.tbl.</b>	4 tbl	Pfizer	sildenafil-citrát	internet	100 mg	145 mg	P	
<b>VIAGRA 100 pot.tbl.</b>	4 tbl	Pfizer	sildenafil-citrát	internet	100 mg	113mg	P	
<b>KAMAGRA pot.tbl.</b>		Ajantha Pharma, Indie	sildenafil-citrát	internet	100 mg	97 mg	NP	Zeleno-modré potahované tablety kosočtvercového tvaru s označením KGR100 na jedné straně a 2 kroužky na straně opačné.
<b>KAMAGRA-100 GOLD pot.tbl.</b>	4 tbl	Cheminnova Pharmaceuticals, Indie	sildenafil-citrát	internet	100 mg	96 mg	NP	Zelené potahované tablety kosočtvercového tvaru s označením KGR100 na jedné straně a 2 kroužky na straně opačné, blistry označeny různými výrobci.
<b>KAMAGRA-100 GOLD pot.tbl.</b>	4 tbl	Ajantha Pharma, Indie	sildenafil-citrát	internet	100 mg	97 mg	NP	
<b>VASOGEN tbl.</b>	3 tbl	Ultra Health Products Inc., Arizona, USA (dovozce P.A.A. Agency s.r.o., Praha,	rostlinné extrakty	Legální trh – doplněk stravy		pouze totožnost	P	Informace na obalu - 500 mg různých rostlin většinou čínských. O rozbor požádala SZPI, V jedné šarži prokázán sildenafil-citrát. SZPI přípravek stáhla z oběhu.

		CZ)						
--	--	-----	--	--	--	--	--	--

**Jiné:**

Název přípravku	balení	výrobce	deklarovaná účinná látka	zdroj	deklarovaný obsah účinné látky v jednotce	Skutečný obsah v jednotce	P – padělek NP- nelegální přípravek	Další informace
<b>EPHEDRIN HCL USP tbl.</b>	50 x 8 mg	Kaizen Nutrition, USA	efedrin-hydrochlorid	Celní správa	8 mg	8 mg	NP	Přípravek zadržený CS - bílé válcovité tablety s půlicí rýhou na jedné straně.

**Nelegální distribuce:**

Odbor laboratorní kontroly analyzoval pro oddělení enforcementu a dozoru nad reklamou i vzorky přípravků získaných z internetu, u kterých se prokazatelně nejednalo o padělek, ale nelegálně distribuovaný originální přípravek:

**ADIPEX RETARD cps.**, 100 x 15 mg, Gerot Pharmazeutika – porovnáním obalů, příbalové informace, vzhledu, průměrné hmotnosti a rozbořem přípravku byl učiněn závěr, že se nejedná o padělek.

**LINDAXA 10 cps.**, 90 x 10 mg, Zentiva – stejným způsobem byl hodnocen další přípravek z farmakologické skupiny Anorektika, padělek nebyl prokázán.

**MERIDIA 15 mg cps.**, 98 x 15 mg, Abbott – také u tohoto přípravku na hubnutí rozbořem nebyl padělek prokázán.

Odbor provedl také rozbořby řady kosmetických přípravků z produkce Gaston Hounbedji a Neto & Nestorio-Phytopharmacon s.r.o. a Adinocosmetic s podezřením na přítomnost léčivých látek – kortikosteroidů. Žadatelem kromě výše zmíněného oddělení ústavu byla Policie ČR, Ministerstvo zdravotnictví i zdravotní ústavy. Většina zkoušených přípravků tyto látky neobsahovala, v některých přípravcích byla prokázána přítomnost betamethason-dipropionátu, resp. triamcinolon-acetonidu ve stopovém, terapeuticky neúčinném množství.

Závěrem je třeba poděkovat zástupcům držitelů registračního rozhodnutí za spolupráci při získávání potřebných referenčních látek a srovnávacích vzorků.

Odbor LAB, 10.10.2008