

假药：为什么 on-dose 制剂防伪技术是最可行的解决方案

卡乐康作为全球领先的薄膜包衣制造商，现已开发出一种帮助遏制假药问题的解决方案，即通过将标签剂植入到单个片剂之上，然后利用智能阅读器来跟踪以及验证品牌/正品药片。



鉴于 COVID-19 新冠病毒影响，假药问题在制药行业中越来越被重视；仍在肆虐的疫情正在急剧加速非法网站在线销售假药的速度。

例如，在英国，当我们脱离欧盟并且《反伪造药品指令》不再适用时，假药问题只会变得更加严重。日前，Manufacturing Chemist 公司 Kevin Robinson 博士与卡乐康公司首席科学官 Ali Rajabi-Siahboomi 博士以及卡乐康全球产品防伪验证负责人 Gary Pond 进行了会面，就药品防伪验证的最新进展展开探讨。

KSR: 现在，全球各地都在广泛实施药品追溯立法以及序列化，不正是为了遏制假药问题吗？



Dr Ali Rajabi-Siahboomi
卡乐康首席科学官

ARS: 不可否认，制药企业已经投入了大量资源来满足序列化的法律要求，并且也在药品追溯方面收效甚佳，但是，假药供给仍在不断增加。

例如，据美国药物安全研究所估计，在过去 5 年中，假药供给增长大约 70%。由于许多药品的生产供应链十分复杂，极易导致药品受到假冒伪造和转移的影响，因此，任何仅仅只注重包装层面的安全系统很容易遭到滥用。

对犯罪分子而言，假冒伪造药品，是一种低风险/高回报的活动，量刑从轻，有可能在成功的操作中获利数百万美元。有例为证，去年意大利警方缴获了 8,400 万片芬乃他林，据称，这种药物是 ISIS 组织在叙利亚生产的一种高度上瘾性药物，含有安非他命，价值超过 10 亿美元。中国一直在努力限制合成芬太尼的化学原料 (用于非法产品) 生产，这就可能促使印度成为芬太尼和芬太尼原料的供应商，而且墨西哥卡特尔贩毒组织也参与了这一行动。2019 年，一系列治疗领域的 2000 多种药物成为犯罪分子的目标。

KSR: 新冠疫情对此有何影响?



Gary Pond

卡乐康全球产品防伪验证负责人

GFP: 普遍认为，互联网是假冒伪造药品销售的主要市场。据世界卫生组织报道，从网上药店购买的所有药品中，超过一半涉嫌假冒伪造，100%的网上搜索购买药品的退货链接均为非法网站。

自疫情开始以来，假药网上销售急剧增加，令人感到震惊的是，种种迹象显示，合法的网上药店网站通常落后诈骗网站几个星期，而且每天都有数以千计的人注册诈骗网站。每种类型的药物都存在被假冒伪造的风险，虽然假冒伪造目标以改善生活方式类的药物为目标，但是救生类药物是假冒伪造药物中增长最快的一类。

英国皇家制药协会发出警告称，2021年1月1日英国脱欧过渡期结束后，届时英国可能会面临“大量假药涌入”。犯罪分子将英国脱欧和 COVID-19 新冠病毒大流行视为扩大其业务的大好机会。而压片机的广泛使用意味着我们现在就要积极应对能够迅速改变生产和成分以满足市场需求的药品假冒伪造组织。同时，犯罪分子还使用了先进的印刷技术，能够很容易地复制大部分正在实施序列化的包装。

我们认为，序列化非常重要，随着它的成熟，它将作为一种有价值的药品追溯手段；但是，我们需要不断扩展我们的药品安全解决方案，继续提高患者服药的安全性。

COVID 新冠疫情导致了人们对数字交互的依赖越来越大，缺乏的人与人之间的交流损害了消费者的信任感。我们的目标是供应链合作伙伴、护理人员甚至患者提供技术，用以证明他们的药物是真药，而不是假药。

KSR: 我常常感到疑虑，就是在世界上较为偏远的地方实施序列化是否切实可行，on-dose 制剂防伪技术和智能手机的利用似乎是一个不错的解决方案。不过，究竟能不能成为现实，而 COVID 新冠疫情导致的新常态下的预后又会如何呢？

GFP: 幸运的是，这不再仅仅是一个概念验证的问题—我们已经超越了范畴。这项技术现在已经可以使用，并且可以很容易地在世界各地实施。我们研究了两种不同类型的标签剂，一种是由非生物 DNA 制成的，另一种是由二氧化硅制成的。这些标签剂的使用量的很小，无法用人类的感官检测，但是可以通过现场仪器轻易检测到。目前，我们正在开发一款用于实时检测二氧化硅标签剂的智能手机应用程序。

这两种标签剂技术都是非活性的，使用安全而且易于应用和检测。DNA 标签剂的结构意味着相同 DNA 分子的不同序列可以使这个产品具有特异性。实际上，您可以对其进行编码，使其与公司、特定区域或单个制造地点进行标识，然后可以使用特定的试剂(就好比锁钥机理)来检测这些编码。将 DNA 或二氧化硅标签剂添加到片剂和胶囊是很简单，只需将它们植入到制剂的薄膜包衣中，或用于片剂或胶囊表面上打印的油墨中即可。这是一个非常简单的操作过程。

ARS: 从应用的角度来看，我们可以通过利用当前的薄膜包衣和印刷技术来使其尽可能简单。这就意味着不需要新的资本投入，而且生产过程也可以保持不变；无论如何，片剂包衣或胶囊印刷照旧进行，所以这只是一个添加标签剂的问题。

二氧化硅标签技术不同于 DNA 技术，它使用的是光谱编码的微粒，可以通过微粒反射光线的方式进行检测。

二氧化硅值得关注之处在于，它已经被用于大多数的片剂和胶囊制剂配方中。通常，二氧化硅可以用作片芯配方以及在薄膜包衣中的助流剂成分。目前，利用欧巴代薄膜包衣的加入标签剂的研发在稳定性、应用工艺和检测方法等方面都已取得了突破性进展；并且，通过 SoteriaRx® on-dose 制剂防伪验证平台，我们已经准备将这些解决方案推向市场。

KSR: 那么 DNA 技术，它的稳定性又如何，能够维持多久？

ARS: 众所周知，DNA 分子是由核苷酸组成的复杂结构，它们对环境条件极为敏感。大量数据证明 DNA 在很长一段时间内保持稳定，并且 DNA 技术被法院用于处理法律案件已经很多年了。我们已经对包衣片剂进行了测试，结果证明 DNA 的可检测性和完整性在产品的整个保质期内始终保持一致，并且我们有支持性数据证实标准的生产程序不会损坏 DNA。此外，我们已经研发出了应用程序和清洁程序方面的专业技术，确保不会留下任何 DNA 标签剂残留物，因为这些残留物可能会污染生产线中的下一个产品。二氧化硅标签剂也是如此，它们在整个标准制造过程中同样稳定。



KSR: 那么我是否可以做个假设，因为你没有对生产过程进行任何根本性的改变，所以使用植入标签剂包衣的制造商不需要重新验证其工艺才进行使用。是否也可以肯定地认为标签剂的植入不会影响片剂本身的脆碎度或溶解度和崩解度？

ARS: 标签剂在包衣或油墨中的应用从产品生产开始到结束都是无缝衔接的。制造商唯一需要做的就是确认其清洁程序是否有效完成，以确保每批次生产结束时不会留下标签剂残留物，卡乐康可以为此提供帮助。或者有些公司可能不想让他们生产工厂中的每个人都知道产品已植入标签剂，我们可以为如何最好地管理这一方面提供相关指导。

“即使标签剂的使用不属于安全问题，但是制造商也必须告知法规部门产品已植入标签剂，将此作为其年度信息展示的一部分。”

我们有一个 DMF(药物主文件)，已经在与美国 FDA 讨论，所以从法规的角度来看，我们认为 DNA 或二氧化硅技术不存在任何重大障碍。我们可以为客户的法规部门提供全面的咨询支持，以确保顺利实施。

毫无疑问，制造商可能会提出的问题肯定围绕标签剂的使用是否会影响包衣的应用，是否会影响产品的稳定性和/或崩解度或溶解度。

因为添加到薄膜包衣或油墨中的标签剂的数量很少，所以不会产生任何影响。还有一个随时间变化的问题：是否有任何不稳定性；它是否会导致任何降解或杂质吗？同样，答案就是对稳定性没有任何影响，而且我们也没有看到任何降解或杂质的现象。

ARS: 最近，我们听到很多有关PCR(聚合酶链反应)用于检测标签剂存在诸多局限性的一些信息，其中媒体可能对此有所夸大。DNA十分坚固，用于制剂标签剂是毫无疑问的；如果没有DNA标签剂和相应试剂，那在片剂检测时不可能获得阳性信号。您需要使用PCR来检测它……而且，最新的机器都是自动化的、便携式的、质量可靠的，识别标签只需一个分子即可。

但是，不仅仅如此！我们的目标是全力以赴，确保患者充分相信他们服用的是真药。这在一定程度上也是我们开始研究其他技术的原因。我们已经证明，可以使用移动式实验室级别的阅读器和智能手机应用程序来检测二氧化硅标签剂。目前正处于研发的最后阶段，这款应用程序可在整个分销网络中进行现场使用，包括供应链，执法机构以及患者或护理人员。

KSR: 标签剂的植入对包衣成本有何影响？

GFP: 应用到每个片剂上的成本不到一美分。这些标签剂采用的是高级复杂的技术，所以产品成本会略有增加，但是包衣工艺没有改变。综合而言，其成本是可控的。而且对于制造商而言，相比于产品成本和假药的有害后果，最终制剂的总体成本完全可以忽略不计。

KSR: 全球药品供应链是否足够安全到可以使用您的包衣系统处理丸剂，片剂和胶囊剂吗？

ARS: 幸运的是，大多数药品转移是不涉及原材料……因为这对犯罪分子而言价值不高。制药企业在生产工厂和分销中心内都有安全设施，但是，在运输过程中始是会存在风险，供应链和分销网络的安全是制造商必须尽可能做到无懈可击。

同样，卡乐康也制定了相应的流程，以确保标签剂以及植入标签剂的欧巴代生产和供应期间的安全。此外，用于DNA标签检测和用于支持二氧化硅标签剂代码的试剂是不会被一起运输或存储。实际上，无论是单独检测还是在欧巴代薄膜包衣中，是几乎不可能检测到标签剂，更不可能对标签剂中的代码或算法进行逆向破解。

KSR: 您可以按照客户的具体要求和/或数量来量身定制包衣吗？

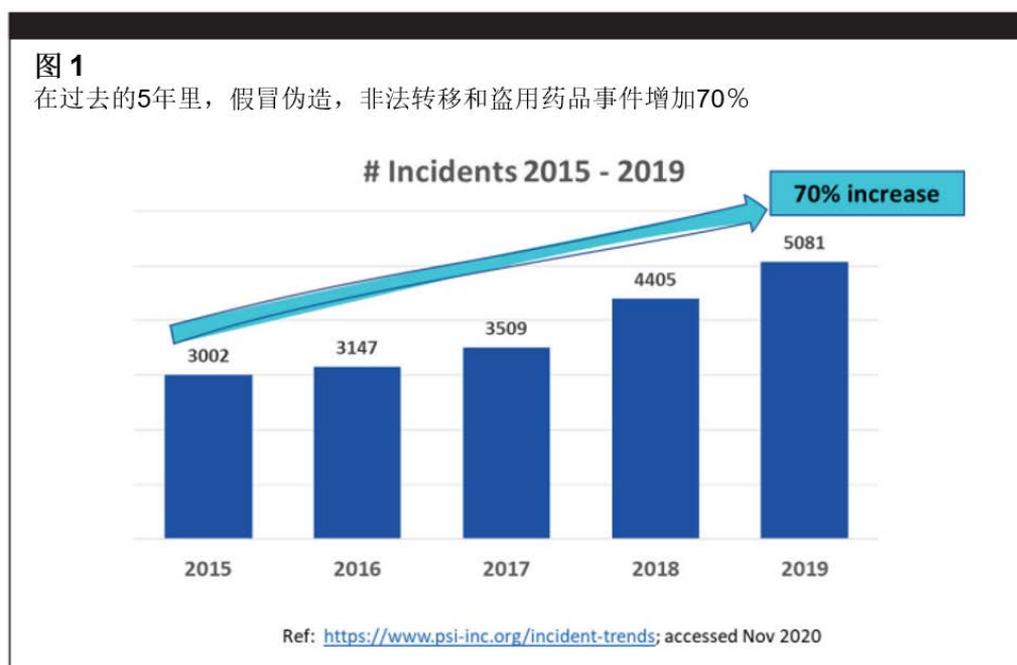
GFP: 我们通过SoteriaRx®平台为客户提供一流的产品和服务，同时以卡乐康的强大技术和资金投入为后盾，开发可行的解决方案。对于这两种类型的标签剂，我们已经做了大量的研究工作，创建的解决方案，有效地与我们的薄膜包衣系统和油墨结合。卡乐康作为薄膜包衣的全球领导者，以及作为制药行业有价值 and 值得信赖的合作伙伴的声誉对我们的成功至关重要。我们的客户相信我们能够为他们提供成熟可靠的解决方案，有效地满足他们的需求。我们与客户紧密合作，了解他们的意愿，从开发到商业生产，我们将提供一流的服务与支持。与此同时我们也将会全面测试我们的新产品，确保为客户提供正确的解决方案。目前，我们正在继续进行稳定性和概念验证研究，确保我们推荐的解决方案在使用过程中稳定可靠。

KSR: 我们现在正处于一个“新常态”的世界，在这个世界里，诸如此类的技术将变得越来越重要。这是全球药品供应链管理的未来吗？

ARS: 这项技术最令人兴奋的是当我们查看手机应用程序及其潜在应用程序时；除了可以验证产品，我们还可以考虑它可以链接到哪些类型的信息。通过概念验证，我们向您展示了如何利用当前的序列化技术在全球范围内跟踪产品，并将信息收集到中央单元。但是，您也可以从另一个角度来看：这些与药物有关的信息如何直接影响患者？手机应用程序可以利用数据来建立一个提醒系统，提醒患者在正确的时间服用正确的药物，从而提高服药依从性。

新冠疫情的一个意想不到的影响是它对临床试验的影响；受试者很难进入试验中心。研究单位如何确保在家服用临床试验药物的患者遵守正确的药物治疗方案呢？如果不遵守方案将会造成误导性结果，这可能给制药企业造成巨大的损失，并且会严重延误试验结果。

使用智能手机对片剂进行验证，对受试者服药进行录像，使用智能手表来监测生命体征，这些很快就会成为可能。目前，人们对这项技术的临床试验非常感兴趣。虽然我们还没有完全做到这一点，但是距离这个激动人心的未来已经越来越近，COVID 新冠疫情已经促进了很多技术的发展。无论何时何地，只要有需求，创新速度就会加快。



KSR: 您提到这项研究和开发已经进行很多年了。现在已经到达了一个阶段，听起来很有希望很实用。是否有下一阶段，或许，或者您预期到达的新阶段？

ARS: 就是现在，这是商业化进程的开始。我们正在和多家公司探讨，分享理念并讨论实用性和价值观。与任何新技术一样，人们需要一些时间来了解这个平台，并考虑如何与此平台整合支持他们现有的多层安全策略。

这同样也适用那些在商业和以患者为中心的领域的伙伴。它提供了一种创新的方式，让患者在服药时参与其中。On-dose制剂防伪技术是对序列化技术的强力补充。但我们相信，这种技术通过保护实际产品的安全，将患者和品牌保护提升到一个新阶段。

这是一项新技术，制药企业的跨职能团队正聚集在一起讨论它的影响。我们也正在与制药企业展开合作，帮助他们探索如何将这个产品与他们当前的产品安全策略进行整合，了解他们面临的挑战，然后协作开发和实施有效的解决方案。此外，还有很多令人兴奋的选择需要公司进行考量，例如患者在验证其药物时所扮演的角色(公开与秘密)，以及如何更好地利用智能手机应用程序来支持患者参与，建立更强的品牌忠诚度。

图 2

关于假药的严酷事实



通常，当卡乐康开发一个新产品时，我们的目标是在各种条件下将其一致地应用于每个片剂。在这种情况下，我们会因不同的产品而采用不同的方法，而且每个客户都有自己的需求和不同的安全级别。对于某些公司而言，可能需要在任何地点都可以识别每一批次的产品；而其他一些公司可能只需要一个在全球范围内都有的带标签的产品。所以，我们花了大量的时间和客户一起讨论，了解他们的需要。这并不简单……而且推出这种技术要比将一种新的薄膜包衣系统推向市场复杂得多。所以只有不断学习以及了解客户期望的目标和实践，我们才能持续创新。

在产品安全方面，我们需要回答的主要问题是该产品是真的还是假的，以及它的来源。而在商业领域方面，患者安全是至关重要的。制药企业渴望更好地吸引患者，帮助他们管理自己的疾病并改善病情。因此，在这样两个不同的领域中，我们将产品安全与患者安全以及品牌意识结合起来。我们已经取得了很大的进展，消除了主要技术障碍；此外，我们还可以共享数据来展示解决方案的稳定性。我们不必展望未来——未来已在。

根据我司所知及所信，本文包含的信息真实、准确，但由于方法、条件以及产品设备的差异，故不对产品任何推荐的数据或者建议提供明示或暗示性担保。在贵方的任何用途上，也不作同样的产品适用性担保。我司对意外的利润损失、特殊或相应的损失或损害不承担责任。

卡乐康公司不作任何明示或暗示性担保。即不担保客户在应用卡乐康产品的过程中不会侵犯任何第三方或实体持有的任何商标、商品名称、版权、专利或其他权利。

更多信息请与卡乐康中国联系，电话:+86-21-61982300/4001009611·传真:+86-21-54422229

www.colorcon.com.cn · marketing_cn@colorcon.com

北美
+1-215-699-7733

欧洲/中东/非洲
+44-(0)-1322-293000

拉丁美洲
+54-11-5556-7700

印度
+91-832-6727373

中国
+86-21-61982300

www.colorcon.com



© BPSI, 2021.

本文所包含信息归卡乐康所有，未经许可不得使用。

除了特别指出外，所有商标均属 BPSI 实公司所有