

# 固体制剂产品的 新型防伪技术

白皮书

2019

## 验证问题

全球化，业务外包以及日渐普遍的互联网销售导致药品生产的供应链变得十分复杂。这就导致药品越来越容易受到假冒和转移的影响，从而给品牌所有者造成巨大的财产损失和名誉损失，同时也给消费者造成健康风险和信任损失。

尤为重要的是，品牌所有者必须制定强有力的策略，以保护其供应链免受外部威胁。如今，创新的解决方案，比如制剂上微型标签，已经被用于缓解药品假冒和药品转移现象，同时也有助于退货监控，质量控制和产品召回。

## 问题的严重性

据估计，全球处方药市场价值高达9000亿美元每年，其中发达国家约占世界药品市场的85%。据世界卫生组织最新研究显示，在低收入和中等收入国家流通的医疗产品中，估计有十分之一是不合格或伪劣的。<sup>1</sup> 2016年，公共利益医学中心预估，违禁药物供应非法产业价值950亿美元。而据其他商业调查显示，这一数字约为2000亿美元，预计互联网销售的假冒药品金额占整个市场的750亿美元。



据世界卫生组织估计，16%的假冒药品含有不符合标准的成分，而17%含有错误标准的有效成分。目前，超过30%的市售假冒药品不含任何有效成分。而且，假冒药品还可能含有能够危及生命的有毒化合物。据美国有线电视新闻网(CNN)报道，每年大概有10万至100万人死于假冒药品，其中包括30万儿童。<sup>2</sup>

比假冒药品更有挑战以及更为复杂的一个问题是药品转移。当中间商通过一个较低的价格渠道购得待售的药品，然后再以较高的价格在市场重新销售时，可能会发生这种情况。这种情况一般来说是违法的，但是在欧盟，重新包装再销售是合法的，而且还允许企业

利用差别定价。

产品转移的另一种形式是未经批准的产品退货；产品经常置于破损的包装中或未置于原始包装中。这就很难确定此类产品是否符合退货条件。有报道称，一些药瓶里竟然装满假冒材料，然后重新密封再退还。许多退货监控手段无法查实包装里的内容，从而存在这种滥用形式的可能性。

“街头”转移是一种特别隐蔽的药物转移形式，在这种形式下，令人上瘾的处方药未经控制就被转移，导致危险使用以及服药过量的风险。美国阿片类药物危机就是一个例子，消费者得到的处方并非针对终端用户。

## 立法

过去十年中，各国政府已经通过法律来执行包装序列化，要求在每个包装上贴上产品标识，以便在整个分销供应链中提供产品可追溯性。在欧盟，2011年7月颁布《反伪造药品指令》(FMD)<sup>3</sup>；紧随其后在2013年11月颁布《药品供应链安全法案》(DSCSA)<sup>4</sup>，要求在2017年11月之前实施，并在2018年之前缓期一年执行。需要追踪和记录所有交易信息(TI)，交易历史(TH)和交易对帐单(TS)。到2020年底，受影响的各方将会包括制造商，重新包装商，批发商，第三方物流和配药人员。到2023年，需要完整单位层面可追溯性。

然而，仅仅针对包装层面的可追溯性和安全措施还不足以保护患者。即使包装是可靠的，但是也可能无法确定其中的药物是真药还是假药，以及是否已被转移。

## 验证措施

为了实现真正的供应链安全，必须采取单个剂型即可验证的措施。这些措施可能包括难以复制的包衣，或者添加到药物配方和/或包衣中的化学或分子标记。微型标签或标签剂是唯一的编码材料，几乎不可能复制或反向工程。它们可用于成品上，也可用于产品制造所需的成分或材料上，以及包装上。

当在样品中(使用手持设备)检测到它们的存在时，直接验证其真实性。最有用的标签剂是那些可以携带信息或包含“指纹”的标签，这些标签能够完善包装安全性和可追溯性系统，防止产品转移。



2011年，美国食品药品监督管理局颁布关于口服固体制剂(SODFs)中使用物理化学标识(PCID)的指南，自此以后，标签剂的使用变得越来越普遍。<sup>5</sup>管理局为制药企业发布了两套相关的指导方针，考量使用基于植物或二氧化硅的分子标记。这些指导方针使得药物制造商无需重复临床试验就可加入PCID。该文件将分子标签定义为一种PCID，并指出，当PCID不具有药物活性并被加入新药或现有药物中时，可以将它们视为辅料。这就使得它们可以加入已经上市的药物中。

## 创新技术

当前，多家企业已经研发出一系列利用惰性材料的创新技术，制药商可以利用这些惰性材料来保护单个剂型和相关供应链。这些创新技术可分类为公开技术或保密技术。

**公开技术**是指消费者能够看得见的特征，已经加入到产品或其包装中。随着造假者变得越来越难以对付，这种技术的安全性可能逐渐降低。而且还存在一个风险，消费者会看到全息图或水印之类的特征，从而认为这个产品是真品。片剂包衣中掺入珠光色素就是一个例子，它是一项很难模仿的公开技术，这就降低了造假者复制真品的能力。

**保密技术**难以识别，需要进行测试来验证产品。如果无法轻易看到或识别防伪标记，那么造假团队很难发现并破坏这些保密措施。保密标签剂可以掺入用于片剂或胶囊剂的油墨中，片剂的包衣中以及药物活性成分中。标签剂

也可用于填充剂和粘合剂，以及用于制造药物的包衣中。尤其重要的是，不需要其他制造设备或工艺。

TruTag®平台是一种保密技术，这种技术使用微小二氧化硅颗粒，每个颗粒都具有独特的光谱特征。这意味着每个片剂都可以贴上标签，从而可以按产品，剂量，工厂，生产线甚至批次追踪单个片剂。这些颗粒几乎看不见，可以掺入关键产品或成分的表面或作为其一部分。



这种解决方案安全可靠(二氧化硅已被美国FDA“一般认为安全”(GRAS)), 灵活性高, 而且微型标签可在整个产品生命周期中持续使用。这些微型标签还可以利用独特的信息进行定制, 从而验证和追踪产品。

对于微型标签, 光学阅读器可以现场确认产品谱系, 而无需将其送回中央实验室进行验证。这就使得制药公司能够扫描世界各地发现的片剂, 无需产品包装, 能够直接从剂型本身立即确认其真实性, 生产地点和日期, 批号以及其他产品情报。



Applied DNA公司生产的独一无二的DNA标签是一种隐蔽的分子标签, 也是一个用于许多不同的应用程序的平台。油墨, 包衣和其他成分的DNA标签可用于药品供应链, 能够确保从制造商到分销商最后到药房的单个剂型的真实性。

即使产品与包装分离开来, 也可以进行产品验证, 使其成为序列化的坚实补充。DNA标签不具备基因功能, 而WHO已经明确确定, 完整的, 基因大小的DNA能够安全地融入口服剂型配方中。它的作用就像一个不可破损的单独条形码, 十亿分之一/万亿分之一的部分可以被追踪到。

## 选择最佳解决方案

现在, 制造商意识到, 他们再也不能仅仅依靠包装安全功能来保证产品的真实性。品牌所有者, 风险管理人员和高级管理层必须为其产品确定最合适的解决方案。了解验证过程的有效性和可靠性, 以及权衡实施先进技术所需的时间和资源后获得的利益, 这点十分重要。

此解决方案能够提供更加复杂的功能, 这些功能数月之内不会轻易被破坏, 这在目前的包装措施中十分常见。如果验证解决方案是机器可读的, 那么它会更快, 更可靠, 并且适用于高容量应用程序。同时, 能够在批次层面区分药品的验证系统还能提供强大的产品识别潜力:

- 区分过期和未过期产品
- 显示产品是否被非法转移
- 发生质量事故时能够快速召回
- 在产品及其包装之间提供数字锁

卡乐康是薄膜包衣系统和辅料开发和供应领域的全球领导者, 可以根据客户的需求提供多种技术, 从而有助于保护患者和品牌。没有完美的解决方案, 但多层次解决方案可以融合更好的技术的优势。品牌所有者应充分评估选择方案, 实施能够满足其特殊要求的解决方案。

在此以前, 防伪技术的费用很难证明是合理正当的, 而且对于包含标记的现有药物, 需要重复进行临床试验的费用令人望而却步, 药品供应链的复杂性也阻碍了这一技术的推广。现如今, 随着监管机构最新指导方针的颁布以

及技术越来越容易获得，大部分药品制造商认为，标记单个剂型才是制药行业发展的方向，这样可以步步追踪到患者手中的药品。这一防伪技术能够提供更强大，更可靠的手段来制止和识别假冒药品，验证产品标识，同时保证产品可追溯性。

#### 参考文献:

1. WHO study on the public health and socioeconomic impact of substandard and falsified medical products, November 2017 [https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/SE-Study\\_EN\\_web.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/SE-Study_EN_web.pdf?ua=1), accessed Sept 2019
2. CNN Report <https://www.cnn.com/2019/03/11/health/fake-drugs-killing-children-study/index.html>, accessed Sept 2019
3. Falsified Medicines Directive (FMD), The Association of the British Pharmaceutical Industry, 2011 <http://www.abpi.org.uk/what-we-do/working-with-government-and-parliament/falsified-medicines-directive-fmd/>, accessed September 2019
4. Drug Supply Chain Security Act (DSCSA), US Food and Drug Administration, November 2017, <https://www.fda.gov/drugs/drug-supply-chain-integrity/drug-supply-chain-security-act-dscsa>, accessed September 2017
5. Incorporation of Physical-Chemical Identifiers into Solid Oral Dosage Form Drug Products for Anticounterfeiting, October 2011 <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/incorporation-physical-chemical-identifiers-solid-oral-dosage-form-drug-products-anticounterfeiting>, accessed September 2019

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](http://www.colorcon.com.cn) · [marketing\\_cn@colorcon.com](mailto: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](http://www.colorcon.com)



© BPSI Holdings LLC, 2020.  
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公司所有