
On-Dose 制剂防伪技术，
保护患者安全，
维护您的品牌完整性

卡乐康白皮书
2020年4月



防伪问题

假冒伪劣药品对人体健康和安全构成极大威胁。同时，它们还对制药行业造成重大影响，导致收益受损，品牌信誉受损以及消费者信任度降低。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严重的健康风险和信任损失。

迄今为止，业界的反应是在美国和欧洲包装序列化，然而事实证明，这种序列化还不足以完全保护患者安全和维护品牌完整性。品牌所有者必须制定强有力的战略，以保护其供应链免受外部威胁。如今，正在引入更多创新的解决方案以缓解药品假冒和药品转移现象，同时帮助进行退货监控，质量控制和产品召回。

On-dose制剂防伪解决方案具有十分复杂的功能，而且这些功能在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。实际上，片剂变成了一种条形码。微型标签可以通过产品，剂量和工厂追踪每个片剂。现在，有些微型标签可以通过智能手机应用程序进行验证——这是首次将防伪运用到患者层面。

防伪问题的严重性

假药现象是一个不断升级的问题，因为违法分子面临的风险很低，而潜在的回报却很高。最近，一份报告关注到了这个问题的严重性，同时还强调这一现象仍在持续增长，尽管已经实施序列化以试图确保供应链安全。¹



参考链接: <https://www.statnews.com/2019/05/07/stopping-murder-counterfeit-medicine/>

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%。据世卫组织最新研究显示，在低收入和中等收入国家流通的医疗产品中，估计有10%~30%是不合格或假冒伪劣的。²



同时据世卫组织报道，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，以及发现超过30%的假冒药品不含任何有效成分。甚至，假冒药品还可能含有能够危及生命的有毒化合物。

据世卫组织称，从网上药店购买的所有药品中，超过一半以上可能是假冒伪劣药品。这些假冒伪劣药品涉及那些治疗高血压和糖尿病等慢性疾病的药物，治疗HIV的抗病毒药，治疗结核病抗生素，治疗癌症的高价药以及治疗性功能障碍的产品。低收入国家承担的风险最大，其国内销售的药品中多达70%涉嫌假冒伪劣，受污染或质量不合格。

药品平行进口（又称为灰色市场进口）是指未经当地知识产权所有人许可，将根据商标、专利或版权生产的正品药品，投入一国市场进行销售，然后通过中介机构进口到另一国市场进行销售。平行贸易存在于国家之间存在显著价格差异的地方，例如在欧盟，价格是由政府决定的。这可能会破坏其他国家的供应链，导致制造厂商收入和利润受损。



假冒药品更有挑战以及更为复杂的一个问题是药品转移。这是非法销售或滥用处方药，或将其用于处方者意愿之外的目的。“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。滥用处方药造成的死亡占服药过量死亡的很大一部分。

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。曾有报道称，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。

立法

过去十年中，各国政府已经开始立法来执行包装序列化，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。关键驱动因素包括患者安全，产品保护，召回改善，供应链可见性和效率性，发货管理以及预防报销欺诈（在美国）

在欧盟，2011年7月颁布《反伪造药品指令》(FMD)；紧随其后在2013年11月颁布《药品供应链安全法案》(DSCSA)，要求在2017年11月之前实施，并在2018年之前缓期一年执行。DSCSA要求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。

从2019年2月9日开始，FMD要求制造商只能发售具备两个安全特性的处方药：唯一标识符和防篡改装置。唯一标识符是包装上的二维条形码，其中包括产品编号，序列号，有效期和批号。同样，药房也只有在验证成功后才可以将这些药物配发给患者。制造商将每种药物的唯一标识符中包含的信息上载到EU中央存储库来实施这项工程。根据药品的来源，批发商还需要在供应链的不同环节扫描药物以验证其真实性。然后，药房和医院将会在供应链的末端扫描每种药物，以验证其真实性，并在给患者配药之前先从药库中检查药物。

美国也采取了类似的行动，在长达10年的时间里，DSCSA端到端的可追溯性路线图覆盖了供应链的所有部分。

解决序列化的缺陷

很明显，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。即使包装是安全可靠的，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。



- 针对包装层面
- 条形码可复制
- 包装被丢弃后再重复使用
- 造假者变得越来越难以对付
- 全息图像造成一种错误的安全感

药品供应链的复杂性使其自身成为假冒伪劣产品的切入点，这些假冒伪劣产品往往包装在精心伪造的高质量包装中，有时甚至包装在被盗的或用于重新包装操作的正宗包装中。

序列化二维条形码包含了全面的数据，可以用来揭示产品信息。遗憾的是，具有复制条形码的假冒伪劣产品与合法产品读取的信息相同，提供的信息也相同。于是，当扫描完假冒伪劣产品后再来扫描合法产品时，合法产品将会被识别为“已配发”并被标记为查处和移除

另外一个重要缺陷是，序列化一直针对发达国家或地区进行设计和规范，重点针对追踪和记录，发现问题出在哪里以及在需要时发起召回。但是在那些受到管制的地区，所呈现的威胁并不是特别大。真正的挑战在于，当产品以较低的成本在欠发达地区进行制造和销售时，那里发生药物转移的风险更大。



为了提供更为可靠的防伪策略，多家企业已经研发出一系列创新技术，制药商可以利用这些创新技术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。

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。

On-Dose 制剂防伪措施

为了实现真正的端对端供应链安全，必须采取**on-dose**防伪措施。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/或包衣中或**on dosage**印记上的化学或分子标记。

微型标签或标签剂是独一无二的编码材料，基本上无法复制或反向工程。它们可用于成品上，也可用于产品制造所需的成分或材料以及包装上。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。当在样品中检测到它们的存在时，就可以确定其真实性。

2011年，美国食品药品监督管理局颁布关于口服固体制剂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受关注。PCID可以包括油墨，色素，风味剂和分子标签剂。FDA建议使用经批准的食品添加剂，以前在口服固体制剂中使用过的一般认为安全（GRAS）的物质或辅料。多数情况下，在合格的产品中，在口服固体制剂中加入PCID可被记录为“年度可报告的批准后变更”。

卡乐康解决方案

通过一个全新的解决方案，On-dose制剂防伪技术SoteriaRx®，卡乐康获得实施PCID指南的机会。采用“锁钥机理”，包衣的或印制的剂型为锁，而对应的检测方法（对于每个标签剂而言都是独一无二的）则为钥匙，由卡乐康持有。标签剂是客户特定的，可用于多种药物产品上，或者每个药物产品都可以被标记。由于该产品正被用作为一种防伪措施，因此没有专业的品牌推广来宣传这一独特功能。许多公司，特别是那些利用合同制造服务的公司，可能会发现在使用防伪措施时保持匿名非常有利。

卡乐康已经与TruTag和Applied DNA Sciences公司建立了技术合作伙伴关系，为on-dosage提供标签剂。而对于已经上市的药物，可以将标签剂技术添加到欧巴代®（Opadry®）薄膜包衣系统或欧巴墨®印刷油墨配方中，然后与现有设备一起使用。或者，可以将该技术作为新药开发项目的一部分。

TruTag® 平台

标签剂材料可以安全摄入，而且可以弹性应用于剂型。为了创建一个独一无二的指纹，每个标签剂需要被蚀刻来构建一个定制的多孔结构，从而创建其光学签名。为了提供on-dose制剂防伪技术，签名可以包含诸如产品，剂量和制造地点等信息。

TruTag提供一系列适合客户需求的检测方法。每种方法都是基于专门设计用于识别标签剂光谱指数的软件。如果没有特殊的光学阅读器（该阅读器只能通过卡乐康 / TruTag获得），标签剂就无法检测，同时产品也无法进行验证。检测方法范围涉及法医或破坏性检验到非破坏性现场读取类型。同时，消费者读取选项即将供使用，可通过任何智能手机提供检测功能。这个选项将解决方案下调至患者层面——这是序列化所不能提供的。

ADNAS 分子标签剂

Applied DNA Sciences公司生产的独一无二的分子标签，适用于许多不同的应用。油墨，包衣和其他成分的标签可用于药品供应链，保证真实性。

需要验证的具体信息，如公司名称、产品和生产地点，可以编码到DNA序列中。使用的碱基对数量太少，就无法产生生物活性，其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。利用标准PCR(聚合酶链反应)过程，将相应的试剂用于检测。这种试剂只能用来检测其所编码的DNA。如果无法使用特定的试剂，就无法检测DNA以及验证产品。这样可以确保高度的安全性，而且如有需要，司法鉴定的结果在法庭上是可以采纳的。

选择最佳方案保护您的产品

通过**SoteriaRx®** 卡乐康提供on-dose制剂防伪技术，帮助制药行业的品牌所有者，风险管理者和高级管理者弥补序列化的差距，保证供应链安全可靠。我们正在构建一个验证技术和检测服务的平台，根据客户的特定需求提供最佳解决方案。卡乐康提供的锁钥机理能够确保验证过程的完整性，对于造假者而言，几乎无法复制。通过端到端安全供应链，锁钥机理能够保护患者安全和健康，同时维护品牌完整性和消费者信任度。

通过微型标签，光学阅读器可以现场确认产品来源，而无需将其送回中央实验室进行验证。这使得制药公司能够扫描世界任何一个地方的片剂，并且能够直接立即确认其真实性，而不需要产品包装。**On-dose**制剂防伪技术为识别假药、验证产品标识以及确保产品可追溯性提供了一个更加稳健和可靠的手段。

参考文献：

1. <https://www.statnews.com/2019/05/07/stopping-murder-counterfeit-medicine/>, accessed April 2020
2. 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, accessed Sept 2019

根据我司所知及所信，本文包含的信息真实、准确。鉴于产品商业化生产所使用的方法、条件和设备不尽相同，卡乐康公司对于其提供的与产品相关的建议或提议不作任何默示的或明示的担保，也不担保产品适合于您披露的任何应用。卡乐康公司对于收益损失或者偶然的、特别的或必然的损失或损害不承担任何责任。

卡乐康公司对下述情况不作任何明示或默示的担保，即：客户在使用卡乐康提供的产品时不会侵犯任何第三方个人或实体持有的任何商标、商品名、版权、专利或其它权利。

更多信息请联系卡乐康中国：

电话: 021-61982300/400-100-9611 传真: 021-54422229 中文网站: www.colorcon.com.cn Email: marktetting_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 Holdings LLC, 2020.

本文所含的信息归卡乐康所有,未经授权不得使用或传播。

除了特别指出外,所有商标均属BPSI公司所有。