
固体制剂产品
On-dose防伪技术的实施

卡乐康白皮书
2021年2月



固体制剂产品On-dose防伪技术的实施

全球化以及业务外包导致药品和营养品生产的供应链变得十分复杂。过去几年里，制药厂商已经投入了大量资源来满足包装序列化的法律要求。尽管包装序列化在药品追溯方面有所收获，但是仍然未能遏制假药供应。

近来，鉴于COVID-19新冠病毒影响，网上药品销售正在急剧加速，这就导致药品越来越容易受到假冒伪造和转移的侵害，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。据美国食品药品监督管理局估计，2018年，只有3%的网上药房符合美国药房法和实践标准；这就意味着97%的网上药房或非法或不符合法律规定。¹同时据世界卫生组织估计，2020年，在全球中低收入国家中，超过十分之一的药品是不合格或假冒伪造的，有鉴于此，世卫组织将假药问题视为未来十年迫在眉睫的健康挑战之一。²

制药行业迫切需要进一步制定强有力的策略来保护其供应链免受外部威胁。业界逐渐认识到，除了包装序列化以及在包装上使用安全标签外，现在凭借“on-dose制剂防伪技术”的深层防护能够帮助缓解这种持续不断的威胁。利用on-dose制剂防伪技术，微型标签能够很容易地被植入药物产品和营养产品的丸芯成分或包衣之中，然后使用现场或实验室设备来检测验证这些隐蔽的微型标签。甚至，某些微型标签可以使用标准智能手机来进行验证。这项创新技术将有助于遏制药品假冒伪造和药品转移造成的威胁，同时帮助检测、质量控制、退货监控和产品召回。

非法药品的类别

非法药品的定义很多。药物安全研究所定义了三个特定类别，并与许多公司使用的类别保持一致

- 1. 假冒伪造：**指故意欺诈生产的和/或贴错涉及标识和/或来源标签的产品，使其看起来是正品。假药包括活性药物成分含量低于或高于规定水平的**伪造药品**。它们也可能是在不卫生/不安全的环境下生产出来的药品，又或者可能是真药，但却是诸如包装在假冒包装中的过期药品之类的真药。
- 2. 非法转移：**这通常涉及在一个国家已经获得批准并计划销售的正品，但在另一个国家被非法截获并进行销售。这种情况也可能发生在同一个国家，例如，当药品以折扣价出售给政府机构后，政府机构却以更高的价格推向零售市场。
- 3. 盗用：**非法挪用药品，例如盗窃或侵占。盗用可能发生在供应链的任何一个环节。

防伪问题的严重性

对于犯罪分子而言，假冒伪造药品，风险低，回报高，量刑轻，能够轻松赚取数百万美元。据国际药品制造商协会联合会报道，每种药物都存在着被假冒伪造的风险，包括救生药物。³无论是品牌药，仿制药，处方药还是非处方药（OTC），都存在着被假冒伪造的风险；虽然假冒伪造目标往往针对生活方式类药品，但是救生药物是假冒伪造药物中增长最快的一类。

尽管包装序列化已被广泛使用，但是假药供应仍在不断增加。药物安全研究所（PSI）收集了近几年美国假冒伪造，非法转移和盗用药品等事件的发生率数据。⁴数据显示，过去五年，假冒伪造药品事件增加69%，如图1所示，以及2019年针对的治疗类别范围，如图2所示；这些事件涉及几乎近2000种不同的药物。

图 1: 假冒伪造药品事件

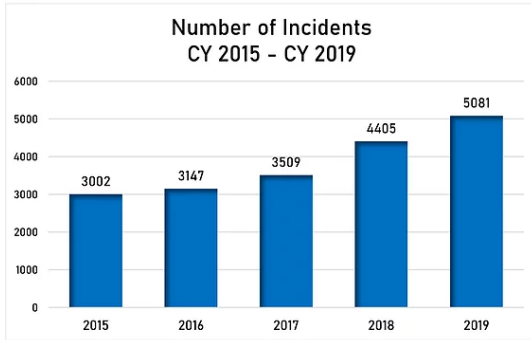
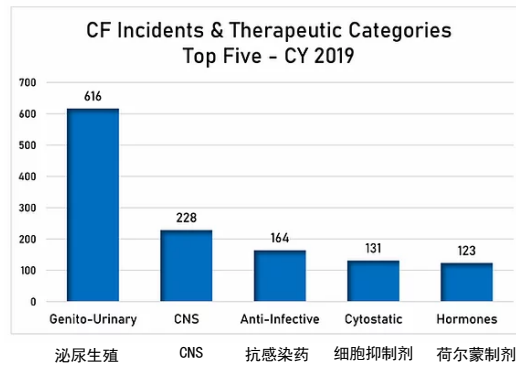


图 2: 针对的治疗类别



互联网药品销售激增以及COVID-19的影响

普遍认为，互联网是假冒伪造药品的主要市场。据世界卫生组织报道，2015年，网上销售的药品中，50%涉嫌假冒伪造。⁶ COVID-19新冠病毒大流行导致网上药品销售急剧增长，据估计，美国现在将近四分之一的消费者网上购买药品。同时据FDA报道，美国药房理事会审核的网上药房中，只有3%的网上药房符合美国药房法和实践标准。¹其余的网上药房经常没有经过认证就开始营业，也没有按照法律规定开药，甚至还可能故意配发假药。



据安全网上药房中心的一份报告称，每个月都会有600家新的非法网上药房借助不断增长的网上市场违法运营。而且由于这些药房的上级组织数量庞大并且十分复杂，侦查及起诉起来极其艰难，因此预计增长趋势将会持续下去。

这些组织严密的药品假冒伪造组织以牺牲患者和正规公司的利益为代价，从中牟取暴利；而新冠疫情的爆发为他们扩张业务提供了机会。

KrebsOnSecurity⁷的一项分析显示了从2020年1月中旬到4月初新冠疫情大爆发期间注册的域名数量。蓝线和红线表示每天注册的网站中，域名含有“冠状病毒”或“COVID”等关联词的数量。红线代表诈骗组织，风险较高，图中显示诈骗网站的数量大幅增长。蓝线代表合法组织，风险较低，图中显示安全网站注册通常落后诈骗网站几个星期，而诈骗网站每日注册数以千计的域名。

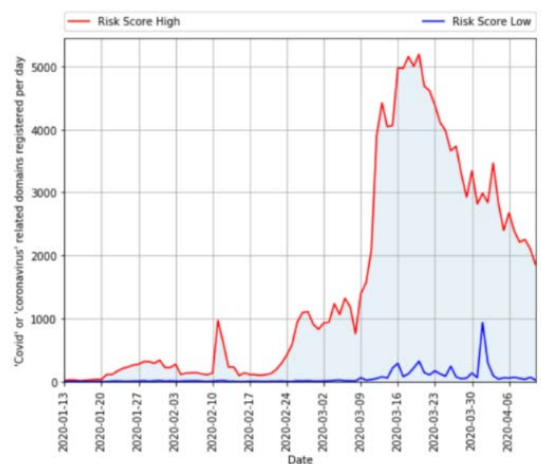


图 3: 每日注册的域名中含有“COVID”关联词的总数

业界以及监管机构响应

许多国家已经开始立法强制实施包装序列化；然而，仅仅针对包装层面的可追溯性和安全措施还不足以充分保护患者安全。即使二次包装看上去很正宗，但是也可能无法确定其中的药物是真药还是假药，以及是否已被转移或者包装被复制。

采取on-dose制剂防伪措施能够更好地保护供应链和患者安全。On-dose制剂防伪技术提供一种更强大、更可靠的手段来阻止和识别假冒伪造产品，验证产品标识以及保证产品可追溯性。它们可能包括难以模仿的公开技术，例如着色型片剂包衣，添加到药物配方中的隐蔽化学或分子标记，以及原始包装上的片剂包衣和/或标记油墨组合。

- **公开技术** 是指消费者能够看得见的特征，并且已经融入到产品之中，例如丸剂形状，颜色和识别标记或油墨，以及包括包装。
- **保密技术**，例如难以识别的微型标签剂，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，那么假冒伪造组织很难发现并破坏这些保密措施。

2011年，美国食品药品监督管理局颁布关于口服固体制剂（SODF）中使用物理化学标识(PCID)的指南，自此以后，微型标签剂的使用变得越来越普遍。⁸FDA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。只需将纳入微型标签剂记录为年度可报告的1级批准后变更，就可以将其植入已经上市的药物中。

智能药物的On-dose制剂防伪措施

作为薄膜包衣系统及辅料开发和供应的全球领导者，卡乐康公司已经研发出一个新型的on-dose制剂防伪解决方案，SoteriaRx[®]。这个创新的平台可用于产品和原始包装，利用最先进的微型标签剂技术，能够满足行业的许多安全需求。

微型标签剂是隐蔽的，唯一的编码的材料，几乎不可能复制或反向工程。当在样品中检测到它们的存在时，直接验证其真实性。



微型标签剂可以添加进片剂薄膜包衣之中，掺入印刷片剂或胶囊的油墨之中，也可添加到原始包装上来保护注射用药品。关键的是，不需要额外的制造设备或工艺。

目前，卡乐康提供两种不同类型的微型标签剂，一种是用非生物DNA制成，另一种是用二氧化硅制成：这两种材料都是比较常见的惰性材料。这些标签剂所使用量的很小，无法用人类的感官检测到，但使用现场仪器可以轻易检测到。简而言之，植入微型标签剂的包衣的片剂或印制的剂型为锁，而相应的检测方法（对每种标签剂而言都是独一无二的）则为安全持有的钥匙。

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独一无二的标记。由于该产品正被用作一种防伪措施，因此没有专业的品牌推广来宣传这一独特功能。许多公司，特别是那些提供制造服务的公司，可能会发现在使用防伪措施的同时还可以保持匿名

DNA 微型标签剂

DNA比较坚固，易于检测；由于它的结构，可能有不同版本的DNA序列，使其产品，公司或指定地区。这些代码可以使用合适的试剂进行检测；因此，具有独特代码的DNA标签剂成为锁，而相应的试剂则成为钥匙。

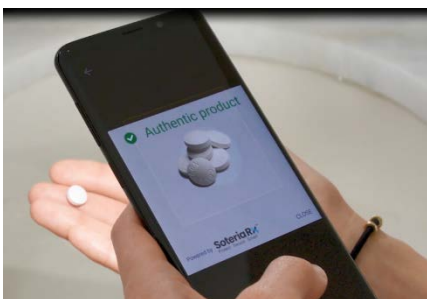
微型标签剂植入不需要新的投资，只需使用欧巴代薄膜包衣系统或通过应用于胶囊或原始包装印刷工艺的油墨将其添加到片剂之中即可。虽然DNA是以十亿分之一的比例进行添加，但每个片剂都可以通过DNA分子精准识别。这项技术可以创建无数独一无二的标签，然后根据公司、产品或生产地点等数据进行区分。

卡乐康已经研究了微型标签剂与其他配方成分的相容性，以及当DNA暴露于高温和压力下时包衣周期的影响。卡乐康可以提供实验数据来证实标准的包衣工艺不会损坏或改变微型标签剂和可检测性，以及DNA的完整性在产品的整个保质期内始终保持一致。此外，卡乐康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。

使用聚合酶链反应（PCR）测试来检测DNA微型标签剂，只需一个分子即可识别标签剂。片剂标识毫无疑问——只有在DNA标签剂和相应试剂存在的情况下才能获得阳性信号。

二氧化硅微型标签剂

二氧化硅标记技术是基于光谱编码的微型标签剂，通过反射光线的方式进行检测。像DNA一样，微型标签剂也被掺入薄膜包衣或印刷油墨中，并在制造过程中应用；它们可以使用独一无二的信息进行定制以进行产品验证和追溯。二氧化硅已被证实是安全的，也已经用于大部分片剂和胶囊剂中。



概念验证表明，二氧化硅微型标签剂可以使用移动式实验室阅读器或智能手机应用程序进行识别。从当地区域办事处到供应链内的代理商、执法机构直至患者，智能手机应用程序可被广泛使用。

选择最佳解决方案

制药企业有责任确保他们的药物安全可靠。制药厂商越来越认识到，他们不能再仅仅依靠二级包装安全功能来保证产品的真伪，现已开始采用on-dose制剂防伪解决方案来保证更高的安全性。

评估on-dose制剂防伪过程从实施到扩展的有效性和可靠性，以及权衡实施这一先进技术所获得的利益，这点十分重要。

在包衣工艺不变的情况下，每个片剂的额外成本忽略不计，因此，植入微型标签剂是一种实用且物超所值的解决方案。

安全性

卡乐康已经开发出保证标签剂以及标记的欧巴代运输期间的安全性的工艺；用于DNA标签检测和用于支持二氧化硅标签剂代码的试剂从不一起运输或存储。实际上，不可能在欧巴代中检测标签剂，或者不可能对标签剂中的代码或算法进行反向工程。

产品稳定性

制药厂商提出的一些问题：微型标签的使用是否会影响我们应用包衣的方式；是否会影响产品稳定性；是否会影响崩解或溶解？答案很明确，不会。添加到薄膜包衣中的标签剂的数量忽略不计。卡乐康已经进行了大量的验证工作，证实没有降解或杂质的迹象。

值得注意的是，即使标签剂的使用不属于安全问题，但是制药厂商也必须告知监管机构产品已植入标签剂，将此作为其年度信息披露的DMF（药品主文件）一部分。卡乐康已经就此与FDA展开探讨，同时也十分乐意和制药厂商的监管部门详细讨论细节问题。

SoteriaRx® On-dose 制剂防伪技术



作为薄膜包衣系统以及辅料开发和供应领域的全球领导者，卡乐康可以根据客户的需求提供不同的技术，从而帮助保护患者和品牌。卡乐康拥有Applied DNA® 和TruTag® 二氧化硅on-dosage制剂防伪技术的分子标签剂的全球专利权，目前正在通过SoteriaRx解决方案平台进行销售。

随着卡乐康科学家和技术合作伙伴的通力合作研发，我们现在十分有信心将这些独一无二的技术推向市场。我们旨在提供高效满足市场需求的成熟的解决方案，而且在实施新技术之前，我们会一直不断地全面评估我们的新技术。同时也将继续进行扩展稳定性和概念验证研究，确保这些解决方案在使用过程中安全可靠。

目前，卡乐康正在与全球领先的制药企业展开合作，帮助他们如何将SoteriaRx与他们当前的产品安全策略进行整合，了解他们当前的挑战和需求，然后制定最佳的解决方案。品牌所有者，产品安全和质量团队成员一起来确定最适合其产品的解决方案，而卡乐康也已准备就绪和这些跨职能团队共同努力，全力支持这些新技术所带来的影响，造福世界各地的患者。

参考文献

1. *FDA Online Survey*, available at <https://www.fda.gov/drugs/besaferx-your-source-online-pharmacy-information/media>, accessed January 2021
2. *WHO Substandard and Falsified Medical Products*, available at https://www.who.int/health-topics/substandard-and-falsified-medical-products#tab=tab_1, accessed January 2021
3. *Falsified Medicine, a Collective Fight*, available at International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Accosication (IFPMA), <https://www.ifpma.org/topics/falsified-medicines/>, accessed December 2020
4. Gaurvika M. L. Nayyar et al; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 100(5), 2019, pp. 1058–1065, *Falsified and Substandard Drugs: Stopping the Pandemic*, available at <https://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.18-0981>, accessed January 2021
5. *Incident Trends*, available at The Pharmaceutical Security Institute <https://www.psi-inc.org/incident-trends>, accessed December 2020
6. *Rise In Online Pharmacies Sees Counterfeit Drugs Go Global*, Fiona Clark, available at WORLD REPORT, vol 386, issue10001, P1327-1328, Oct 03,2015 [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)00394-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)00394-3/fulltext), accessed December 2020
7. *Sipping from the Coronavirus Domain Firehose*, available at KrebsonSecurity <https://krebsonsecurity.com/2020/04/sipping-from-the-coronavirus-domain-firehose/>, accessed May 2020
8. *Guidance for Industry Incorporation of PhysicalChemical Identifiers into Solid Oral Dosage Form Drug Products for Anticounterfeiting*, Oct 2011. Available at <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm171575.pdf>, accessed April 2020

本文所包含信息归卡乐康所有, 未经许可不得使用。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: 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 Holdings LLC, 2021.

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