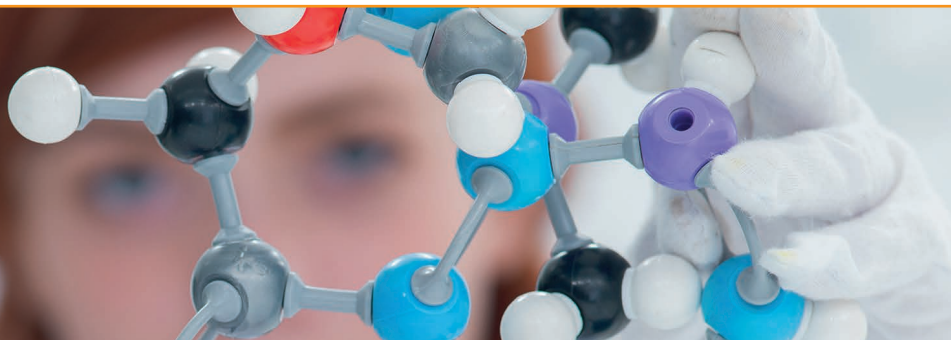


Wykrywanie fałszerstw lekowych — wykorzystanie obrazowania Ramana do identyfikowania podrobionych leków

Chemical sciences



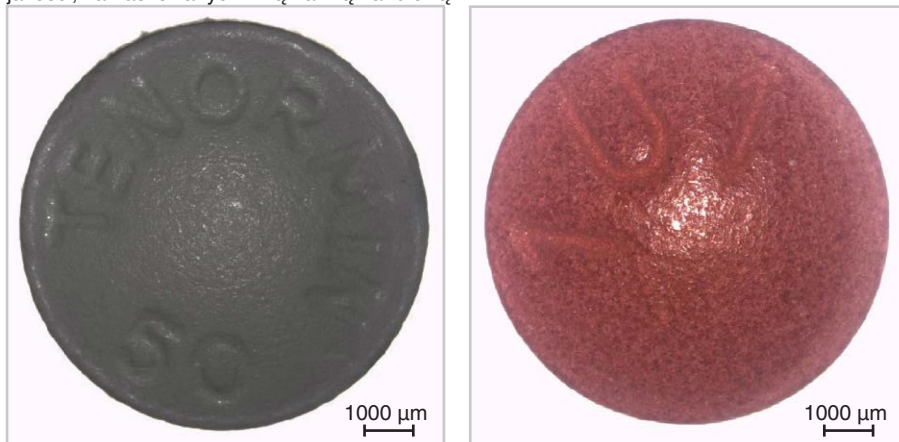
Walka z podróbkami

Wzrasta liczba podrabianych leków.

Rosnąca liczba aptek internetowych i popyt na leki po przystępnych cenach sprawiły, że podrabiane leki stały się zagrożeniem również dla krajów rozwiniętych, choć poprzednio uważano to za problem ograniczony tylko do krajów rozwijających się.

Podrabiane leki charakteryzują się niewielką lub zerową identyfikowalnością oraz brakiem gwarancji bezpieczeństwa, skuteczności, czy też równoważności z produktem referencyjnym. Leki takie są w najlepszym przypadku nieszkodliwym placebo dającym fałszywą nadzieję niczego niepodejrzewającym pacjentom, w najgorszym zaś razie niosą ze sobą znaczące ryzyko dla zdrowia i mogą mieć wpływ na zagrożenie zdrowia pacjenta, czy też zgon.

Identyfikacja podrabianych leków stała się obszarem, na który coraz większą uwagę zwracają organy regulacyjne, a także firmy farmaceutyczne, które widzą, jak wizerunek ich marki psuje się, a zyski maleją z powodu podrabianych produktów o niskiej jakości, zamaskowanych inną nazwą handlową.



Oryginalny lek Tenormin (z lewej) i podróbka (z prawej)

Dlaczego do identyfikacji podróbek należy stosować obrazowanie ramanowskie?

Spektroskopia ramanowska umożliwia rozróżnianie materiałów o podobnych strukturach chemicznych — takich jak formy substancji pomocniczych i soli — nawet przy niskich stężeniach. Często nie jest to możliwe przy użyciu konwencjonalnych technik, takich jak mikroskopia IR. Technika ramanowska idealnie nadaje się do identyfikowania podróbek, które często zawierają podobne składniki, jak w produkcie referencyjnym. Najważniejsza jest możliwość dokładnego rozróżnienia

Obrazowanie ramanowskie jest czułą techniką, która umożliwia generowanie map chemicznych o wysokiej rozdzielczości (1 μm^2 na piksel) złożonych mieszanin materiałów, takich jak tabletki. Obrazy lub „mapy” ramanowskie pozwalają użytkownikom badać różnice nie tylko w składnikach chemicznych, ale również samą mikrostrukturę preparatu — jest to ważny aspekt w identyfikacji podróbek.

Identyfikacja podrobionych tabletek Tenormin

Wprowadzenie

Firma Renishaw, we współpracy z uczelnią Leicester School of Pharmacy, De Montfort University, Wielka Brytania, przeprowadziła badanie czterech różnych tabletek Tenormin pochodzących z Wielkiej Brytanii, Arabii Saudyjskiej, Nepalu i Pakistanu.

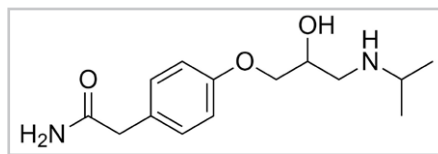
Tenormin to marka atenololu — beta-blokera — stosowanego w leczeniu chorób serca. Podobnie jak większość leków, Tenormin jest niebezpieczny, jeśli przyjmuje się go w nadmiernych ilościach. Ponieważ jest lekiem oddziałującym na układ sercowo-naczyniowy, kluczowe znaczenie dla bezpieczeństwa pacjenta ma podanie właściwej dawki. Do objawów przedawkowania należą wstrząs wywołany zbyt niskim ciśnieniem oraz ostra niewydolność serca.

W przemyśle farmaceutycznym leki muszą być poddawane szeroko zakrojonym testom podczas całego procesu przygotowywania, opracowywania i produkcji, aby mieć pewność, że po podaniu każdej tabletki z każdej partii pacjent otrzymuje zawsze właściwą dawkę. W przypadku podrabianych leków nie ma gwarancji bezpieczeństwa i skuteczności produktów.

Wyniki

Cztery tabletki przeanalizowano przy użyciu analizatora farmaceutycznego RA802 Pharmaceutical Analyser firmy Renishaw. Analizator RA802 szybko zebrał tysiące widm ramanowskich spolerowanych przekrojów rdzenia tabletek. Zebrane widma ramanowskie przeanalizowano metodami statystycznymi w celu wyizolowania powtarzających się elementów widmowych, które występowały wielokrotnie w całym obszarze analizy — uznano je za odrębne komponenty chemiczne. Te wyizolowane widma porównano następnie z referencyjną bazą danych w celu identyfikacji składników w tabletkach.

Po zidentyfikowaniu składników oprogramowanie może odtworzyć obrazy poszczególnych składników przy użyciu wybranego przez operatora koloru; każdy kolor odpowiada innemu składnikowi preparatu. Następnie oprogramowanie wykorzystuje mapy ramanowskie do generowania danych statystycznych cząstek bazujące na mapach rozkładu stężenia substancji wykorzystując kalkulację ich przyczynku procentowego wkładu do obrazu dla zadanych widm referencyjnych.

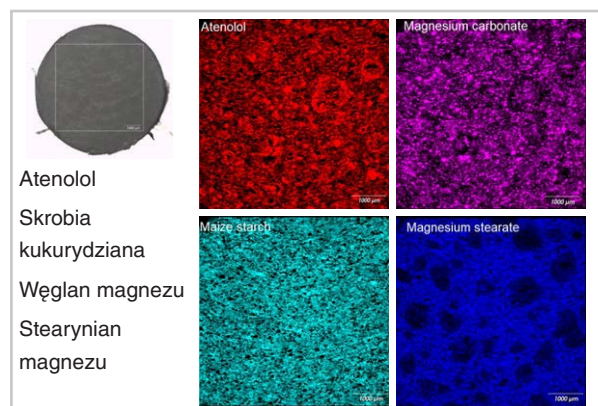


Struktura molekularna atenololu (Tenormin)

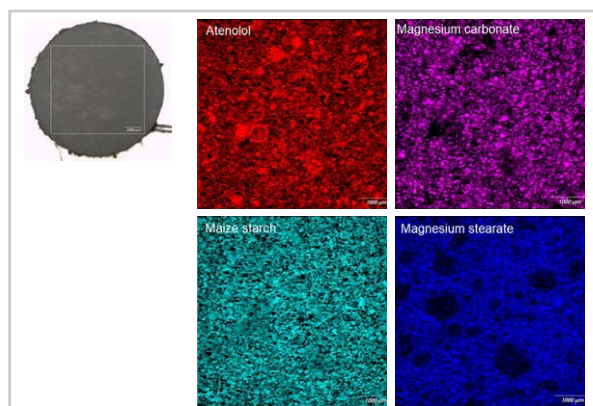


Analizator farmaceutyczny RA802 Pharmaceutical Analyser firmy Renishaw

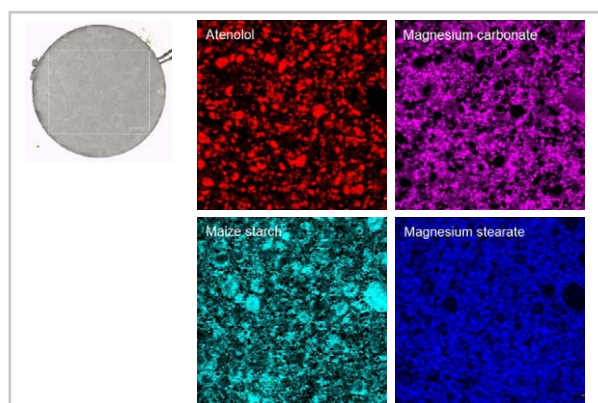
Rdzeń tabletki



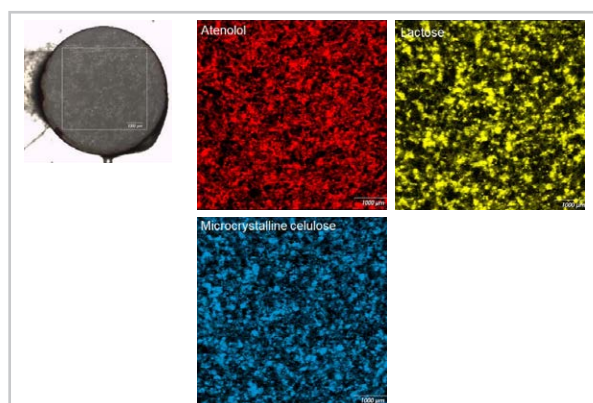
Tenormin produkowany w Arabii Saudyjskiej



Tenormin produkowany w Wielkiej Brytanii



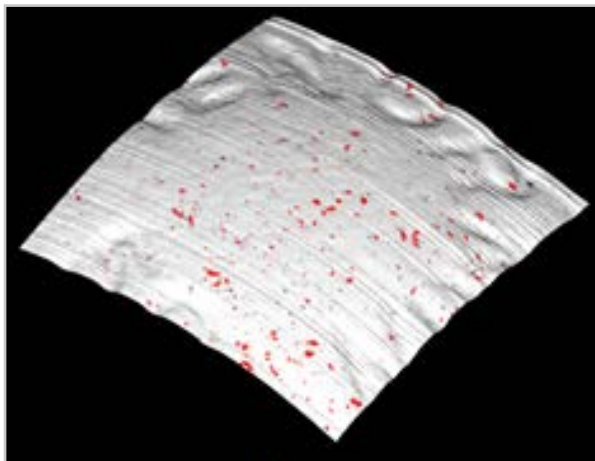
Tenormin produkowany w Nepalu



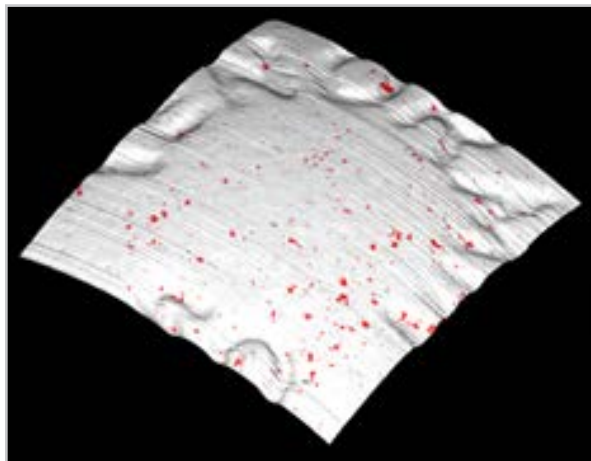
Tenormin produkowany w Pakistanie

Pochodzenie tabletki	Składniki	Szacowane stężenie (%)
Arabia Saudyjska	Atenolol	77,20
	Węglan magnezu	15,43
	Stearynian magnezu	2,98
	Skrobia kukurydziana	4,38
Wielka Brytania	Atenolol	76,47
	Węglan magnezu	15,40
	Stearynian magnezu	3,33
	Skrobia kukurydziana	4,80
Nepal	Atenolol	70,34
	Węglan magnezu	19,51
	Stearynian magnezu	4,50
	Skrobia kukurydziana	5,65
Pakistan	Atenolol	82,39
	Laktoza	2,40
	Celuloza mikrokrystaliczna	15,21

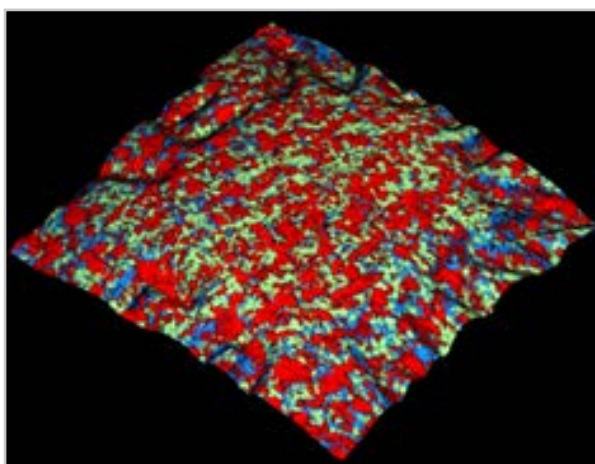
Powłoka tabletki



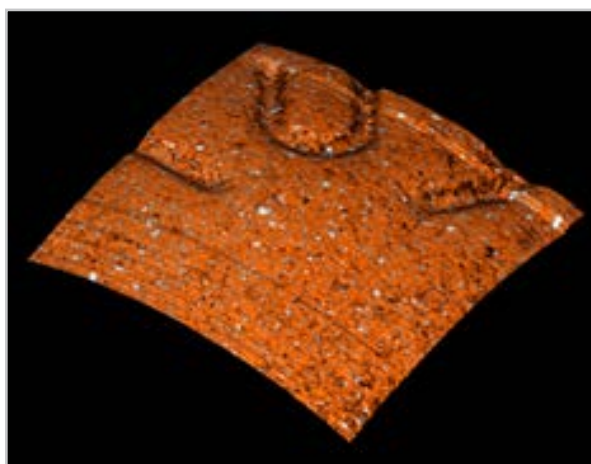
Tenormin produkowany w Arabii Saudyjskiej



Tenormin produkowany w Wielkiej Brytanii



Tenormin produkowany w Nepalu



Tenormin produkowany w Pakistanie

Legenda: anataz — biały, atenolol — czerwony, skrobia kukurydziana — niebieski, MgCO₂ — jasny zielony, Orange 2 — pomarańczowy

Zidentyfikowane składniki			
Arabia Saudyjska	Wielka Brytania	Nepal	Pakistan
Anataz (dwutlenek tytanu)	Anataz (dwutlenek tytanu)	Atenolol	Anataz
Atenolol	Atenolol	Węglan magnezu	Orange 2
		Skrobia kukurydziana	

Dyskusja

Wielka Brytania i Arabia Saudyjska

Spośród czterech tabletek Tenormin, najbardziej podobne — pod względem jakościowym oraz ilościowym — wydają się być tabletki wyprodukowane w Wielkiej Brytanii i Arabii Saudyjskiej. Te same składniki (atenolol, węglan magnezu, skrobia kukurydziana i stearynian magnezu) występują w podobnych stężeniach (Tabela 1) określonych na podstawie uzyskanych danych Ramana. Nawet obrazy składników z każdej z tabletek wyglądają podobnie — istnieje wysoki stopień podobieństwa w mikrostrukturze preparatu. Powłoka również zawiera te same składniki: anataz i atenolol. Na tej podstawie możemy wywnioskować, że choć Tenormin z Wielkiej Brytanii i Arabii Saudyjskiej mogą być produkowane przez różnych producentów, to w obydwu krajach stosuje się ten sam proces produkcji. Obie tabletki wydają się być autentyczne.

Nepal

Chociaż produkowane w Nepalu tabletki Tenormin zawierają te same składniki, co tabletki z Wielkiej Brytanii i Arabii Saudyjskiej, szacowane stężenie aktywnego składnika leku (API) (Tabela 1) w tabletkach z Nepalu wydaje się być o około 7% niższe, a stężenie trzech substancji pomocniczych (węglanu magnezu, skrobi kukurydzianej i stearynianu magnezu) wydaje się być proporcjonalnie wyższe. Ponadto mikrostruktura znacząco różni się od tabletki Tenormin produkowanej w Wielkiej Brytanii i Arabii Saudyjskiej. Z wyjątkiem stearynianu magnezu, który wygląda podobnie, atenolol, węglan magnezu i skrobia kukurydziana są rozłożone znacznie gorzej, tworząc większe skupiska i grudki materiału. Natomiast w tabletkach wyprodukowanych w Wielkiej Brytanii i Arabii Saudyjskiej występowały mniejsze cząstki i były one równomierniej rozłożone. Jednak najbardziej widocznym wskazaniem, że tabletki są podróbione, jest powłoka tabletki lub jej brak. Powierzchnia tabletki zawiera dokładnie te same składniki, co jej rdzeń, z pominięciem jedynie stearynianu magnezu, którego stężenie może być zbyt niskie, aby można je było wykryć na powierzchni. Wydaje się, że mieszanina proszku została sprasowana bez nałożenia jakiegokolwiek powłoki. Jeżeli powłoka ma wpływ na uwalnianie leku lub zapobiega jego rozkładowi, jej zupełny brak może spowodować, że lek uwolni się inaczej lub jego składniki ulegną degradacji, w wyniku czego pacjent otrzyma niewłaściwą dawkę.

Pakistan

Produkowany w Pakistanie Tenormin jest najbardziej oczywistym przykładem fałszerstwa. Tabletki zawierają tylko dwie różne substancje pomocnicze (laktuloza i celuloza mikrokrystaliczna), z których żadna nie odpowiada żadnej z trzech substancji pomocniczych zawartych w leku Tenormin produkowanym w Wielkiej Brytanii, Arabii Saudyjskiej i Nepalu (węglan magnezu, skrobia kukurydziana i stearynian magnezu). Stężenie atenololu (Tabela 1) jest o ok. 5% wyższe niż w przypadku tabletek produkowanych w Wielkiej Brytanii / Arabii Saudyjskiej, a pakistańska Tenormina zawiera stosunkowo dużą ilość substancji kompresyjnej (15% celulozy mikrokrystalicznej) w porównaniu z tabletkami produkowanymi w Wielkiej Brytanii / Arabii Saudyjskiej (≈ 5% skrobi kukurydzianej). Ponadto powłoka tabletki to przede wszystkim Orange 2 — barwnik azowy — i minimalna ilość anatazu.

Oczekuje się, że te tabletki będą działać różnie po rozpuszczeniu i mogą wykazywać różne profile biodostępności w porównaniu z produktem referencyjnym, co może z kolei spowodować podanie niewłaściwej dawki. Podejrzane było również opakowanie pakistańskiego leku Tenormin. Pudełko nosiło znak firmowy AstraZeneca i ICI — budząc dalsze wątpliwości co do autentyczności produktu.

Wnioski

Tabletki produkowane w Wielkiej Brytanii i Arabii Saudyjskiej wydają się być autentyczne. Tabletki produkowane w Nepalu i Pakistanie zidentyfikowano jako możliwe podróbki. Połączenie danych jakościowych i półilościowych potwierdziło, że tabletki Tenormin produkowane w Wielkiej Brytanii i Arabii Saudyjskiej były bardzo spójne, podczas gdy tabletki z Nepalu wykazywały różnice w mikrostrukturze, a tabletki z Pakistanu — różnice w swoim składzie. W niniejszej publikacji przedstawiono ogromne możliwości wykorzystania obrazowania ramanowskiego w identyfikacji podróbionych leków.

Podziękowania

Dziękujemy Rachel Armitage z Leicester School of Pharmacy, De Montfort University za dostarczenie próbek i dodatkowych informacji.

Dostępna jest powiązana literatura Renishaw. Skontaktuj się z lokalnym przedstawicielem firmy Renishaw, aby uzyskać więcej informacji.

FIRMA RENISHAW DOŁOŻYŁA WSZELKICH STARAŃ, ABY ZAPEWNIĆ POPRAWNOŚĆ TREŚCI TEGO DOKUMENTU W DNIU PUBLIKACJI, JEDNAK NIE UDZIELA ŻADNYCH GWARANCJI ODNOŚNIE TEJ TREŚCI. FIRMA RENISHAW NIE PONOSI ŻADNEJ ODPOWIEDZIALNOŚCI, W JAKIKOLWIEK STOPNIU, ZA EWENTUALNE BŁĘDY ZAWARTE W NINIEJSZYM DOKUMENCIE.

© 2018 Renishaw plc. Wszelkie prawa zastrzeżone. Firma Renishaw rezerwuje prawo do zmian danych technicznych bez powiadomienia.

RENISHAW, symbol sondy wykorzystany w logo firmy Renishaw oraz Qontor są zastrzeżonymi znakami towarowymi firmy Renishaw plc w Wielkiej Brytanii i innych krajach. apply innovation oraz inne nazwy i oznaczenia produktów i technologii Renishaw są znakami towarowymi firmy Renishaw plc oraz jej filii.

Wszelkie inne nazwy marek oraz nazwy produktów użyte w niniejszym dokumencie są nazwami towarowymi, znakami towarowymi lub zastrzeżonymi znakami towarowymi należącymi do ich właścicieli.