

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

BOŠTJAN MERVAR

MAGISTRSKA NALOGA

MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM INDUSTRIJSKA FARMACIJA

Ljubljana, 2014

Univerza v Ljubljani
Fakulteta *za farmacijo*



BOŠTJAN MERVAR

**REGULATIVA IN TEHNIČNE REŠITVE ZAŠČITE
FARMACEVTSKIH IZDELKOV PRED PONAREJANJEM**

**REGULATIONS AND TECHNICAL SOLUTIONS OF
PROTECTING PHARMACEUTICAL PRODUCTS AGAINST
COUNTERFEITING**

Ljubljana, 2014

Magistrsko nalogo sem opravljal v Krki, d. d., Novo mesto, v Oskrbi z izdelki v Tehnološkem operativnem centru, pod mentorstvom prof. dr. Franca Vrečerja in somentorstvom mag. Andreja Petkoviča.

Zahvala

Za strokovno nasvete ter pomoč pri izdelavi magistrske naloge se zahvaljujem mentorju prof. dr. Francu Vrečerju in somentorju mag. Andreju Petkoviču.

Zahvaljujem se Krki, d. d., za možnost opravljanja magistrske naloge. Posebej se zahvaljujem družini, ki me je spodbujala in mi stala ob strani.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko delo izdelal samostojno, pod mentorstvom prof. dr. Franca Vrečerja in somentorja mag. Andreja Petkoviča.

Boštjan Mervar

KAZALO VSEBINE

POVZETEK	5
ABSTRACT	6
SEZNAM OKRAJŠAV	8
1 UVOD	10
1.1 Trend ponarejanja farmacevtskih izdelkov po svetu	12
1.1.1 Število odkritih ponarejenih zdravil po svetu.....	12
1.1.2 Tržna vrednost ponarejenih zdravil po svetu.....	13
1.1.3 Obseg prisotnosti ponarejenih zdravil na trgih.....	14
1.2 Definicija ponarejenega zdravila	16
1.3 Regulative zahteve za zaščito pred ponarejanjem zdravil.....	17
1.3.1 Direktiva 2011/62/EU EVROPSKEGA PARLAMENTA IN SVETA.....	18
1.3.2 Ameriški (Kalifornijski) zakon pred ponarejanji »E-Pedigree« oziroma E-izvor.....	21
1.3.2.1 Ameriška navodila za serializacijo nacionalne produktne kode za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanjem, izdana s strani FDA.....	22
1.3.3 Sistem sledenja farmacevtskih izdelkov.....	24
1.3.4 Evropsko združenje originatorskih podjetji v Evropi oziroma European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA).....	26
1.3.5 Primer označitve farmacevtskega izdelka z unikatno serijsko številko po priporočilih EFPIE	29
1.3.5.1 Kitajska.....	30
1.3.5.2 Indija.....	31
1.3.5.3 Japonska	32
1.3.5.4 Južna Koreja	32
1.3.5.5 Italija.....	33
1.3.5.6 Nemčija.....	33
1.3.5.7 Francija	35
1.3.5.8 Argentina	36
1.3.5.9 Brazilija	36
2 NAMEN NALOGE	37
3 METODE	38

3.1 Pregled metodoloških pristopov, uporabljenih pri izdelavi naloge	38
4 REZULTATI.....	39
4.1 Pregled tehnologij za preprečevanje ponarejanja zdravil	39
4.1.1 Tehnologije označevanja zdravila z markerji z uporabo nanotehnologije	43
4.1.2 Signatura z optičnimi vlakni.....	45
4.1.3 Črna koda z dodanimi raman označevalci.....	47
4.1.4 Uporaba kriptologije oziroma nevidna označitev ovojnine zdravila.....	49
4.1.5 Uporaba »RFID« tehnologije za zaščito pred ponarejanjem farmacevtskih izdelkov	52
4.1.6 Uporaba »NanoEncryption®« tehnologije za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanji	53
4.1.7 Uporaba klasične kode v kombinaciji z »NonClonableID™« kodo	55
5 RAZPRAVA.....	58
5.1 Razlika med ameriškim »E-Pedigree« zakonom in evropsko masovno serializacijo ...	61
5.2 Prednosti in slabosti tehnologij za označitev farmacevtskega izdelka	62
5.3 Možnosti umestitve tehnologij za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanji glede na pakiranje v primarno, sekundarno in terciarno farmacevtsko ovojnino.....	64
6 SKLEPI	65
7 LITERATURA	67

KAZALO SLIK

Slika 1: Število odkritih ponarejenih zdravil po svetu v obdobju od leta 2002 do leta 2009 (13) ...	12
Slika 2: Ocena tržne vrednosti ponarejenih zdravil v ameriških dolarjih od leta 2005 do leta 2010 (13, 14)	13
Slika 3: Delež ponarejenih zdravil glede na velikost celotnega trga z zdravili po državah sveta (15)	14
Slika 4: Ocena ponarejanja zdravil po terapevtskih skupinah v svetu leta 2008 (16)	15
Slika 5: Pregled zakonsko predpisane zaščite po svetu (19)	17
Slika 6: FDA navodilo za kreiranje »sNDC« (23, 24)	22
Slika 7: Označevanje izdelkov v Evropi leta 2009 (6, 8)	26
Slika 8: Shematski prikaz »EFPIA« koncepta (8)	27
Slika 9: Primer označevanja izdelkov z »EFPIA« kodo (6)	28
Slika 10: Primer 20-mestne kitajske numerične kode (30)	30
Slika 11: Primer italijanskega »bolinija« (8)	32
Slika 12: Nemški testni sistem (34)	33
Slika 13: Izdelava serijske številke »PPN« in »PZN« (35)	33
Slika 14: Primer uporabe nemške »PPN« na sekundarni ovojnini z 2D podatkovno kodo in rokom uporabe (35)	34
Slika 15: Tehnologije za zaščito pred ponarejanjem (41)	38
Slika 16: Zaščita pred prvim odprtjem (41)	39
Slika 17: Uporaba kombiniranih tehnologij za zaščito farmacevtskega izdelka (49)	41
Slika 18: Detekcija nanomarkerjev (12)	42
Slika 19: Detekcija markerjev z reakcijo obarvanja (50)	43
Slika 20: Signatura z naključno porazdelitvijo optičnih vlaken (51)	44
Slika 21: Določitev koordinat na signaturi z optičnimi vlakni (51)	44
Slika 22: Določevanje porazdelitve optičnih vlaken na signaturi (51)	45
Slika 23: Primerjava izvirne porazdelitve in meritvijo, ki jo je opravila video kamera (51)	45
Slika 24: 2D slika, izdelana na podlagi dobljenih koordinat optičnih vlaken (51)	45
Slika 25: Črtna koda z dodanimi ramansko aktivnimi komponentami (52)	46
Slika 26: Distribucijska pot zdravila, označenega s črtnimi kodami z ramansko aktivnimi komponentami (52)	47
Slika 27: Velikostni razred natisnjenih točk (53,54)	48

Slika 28: Umestitev nevidnih točk na potiskano ovojnino (53, 54)	49
Slika 29: Prikaz dveh različnih plastičnih vsebnikov z edinstvenimi vdolbinami (53, 54).....	49
Slika 30: Postopek zaščite farmacevtskega izdelka z uporabo kriptologije (53, 54)	50
Slika 31: »RFID« identifikacija farmacevtskega izdelka (16)	51
Slika 32: Umestitev nanokode na želatinasto kapsuli (55, 56).....	53
Slika 33: Postopek umestitve nanokode na farmacevtski izdelek (55, 56)	54
Slika 34: Umestitev nanokode v klasično črtno kodo in na holografsko signaturo (41).....	54
Slika 35: Porazdelitev delcev na »NonClonableID TM « kodi (41)	55
Slika 36: Umestitev tehnologije v proces izdelave farmacevtskega izdelka (41)	55
Slika 37: Preverjanje identitete farmacevtskega izdelka z uporabo »NonClonable« kode (41)	56
Slika 38: Vstop ponarejenega zdravila v uradno distribucijsko pot farmacevtskega izdelka (41)...	57
Slika 39: Primerjava evropskega in ameriškega modela zaščite farmacevtskih izdelkov pred ponarejanji (30)	Error! Bookmark not defined.

KAZALO TABEL

Tabela I: Farmacevtski izdelki s signaturo RFID (24)	52
Tabela II: Prednosti in slabosti 2D podatkovne kode.....	58
Tabela III: Prednosti in slabosti RFID signature	59
Tabela IV: Hologrami, ki spreminjajo barvo glede na kot gledanja	61
Tabela V: Digitalni vodni tisk, nevidni tisk, vgrajena slika	62
Tabela VI: Kemični in biološki ter mikro oznake	62
Tabela VII: Možnosti umestitve tehnologij za zaščito farmacevtskih izdelkov na različne nivoje ovojnine	63

POVZETEK

Svetovni trendi ponarejanja farmacevtskih izdelkov so prisilili države po svetu, da so z namenom omejitve škodljivih posledic sprejele zakonodajo in ustanovile številne organizacije. Vsi omenjeni ukrepi imajo skupno točko preprečevanje ponarejanja zdravil po svetu, saj takšni izdelki predstavljajo veliko tveganje za uporabnike z vidika varnosti, učinkovitosti in kakovosti. Poleg tveganja za zdravje ljudi predstavljajo takšni farmacevtski izdelki veliko izgubo za celotno družbo po svetu, saj proizvajalci ponarejenih farmacevtskih izdelkov svoj dobiček ne vlagajo v razvoj in raziskave novih zdravil, novih dostavnih sistemov. Posebno tveganje za celotno družbo po svetu predstavljajo ponarejena protimikrobna zdravila, saj ponarejena protimikrobna zdravila slabe kakovosti še pospešujejo rezistenco.

V nalogi smo se posvetili pregledu svetovne zakonodaje na področju zaščite farmacevtskih izdelkov pred ponarejanji. Predstavili smo zahteve nacionalnih zakonodaj z vidika zaščite in izpostavili razliko med evropskim in ameriškim sistemom zaščite. Opisali smo tehnologije in pristope k zaščiti farmacevtskih izdelkov in jih primerjali ter navedli njihove prednosti in slabosti. Predstavili smo nove tehnologije, ki jih uporabljajo farmacevtska podjetja po svetu za zaščito svojih izdelkov pred ponarejanjem in pripravili pregled tehnologij za zaščito, opisali njihove prednosti in slabosti in pregledali patentirane rešitve, ki jih podjetja uporabljajo za zaščito svojih izdelkov pred ponarejanji.

Ugotovili smo, da je za izboljšanje varnosti farmacevtskih izdelkov pred ponarejanjem uporabna metoda, pri kateri kombiniramo različne pristope za zaščito. Z uporabo različnih sistemov varovanja zagotovimo boljšo zaščito farmacevtskega izdelka pred ponarejanjem. Sistem zaščite farmacevtskega izdelka je smotrno načrtovati v skladu z oceno tveganja za ponarejanje za vsak posamezni farmacevtski izdelek, pri čemer je potrebno upoštevati zakonodajo. Dražji kot je farmacevtski izdelek, višji nivo zaščite farmacevtskega izdelka je smotrno uporabiti, saj je verjetnost za kriminalna dejanja večja.

ABSTRACT

Global trends of counterfeiting of pharmaceuticals have forced countries around the world to enact laws and set up a number of organizations with intent to limit the adverse consequences of counterfeiting. All these measures have been adopted with intent of preventing counterfeiting of medicines in the world. Counterfeit pharmaceuticals pose a significant risk to the users of counterfeit pharmaceutical products in terms of safety, efficacy and quality. In addition to the risks to human health from counterfeit pharmaceuticals they pose a great loss for the society as a whole around the world, as manufacturers of counterfeit pharmaceuticals do not invest their profits in research and development of new drugs or new drug delivery systems. Counterfeit anti-infectives pose a particular risk to the society as a whole around the world as counterfeit anti-infectives are of poor quality and even promote bacterial resistance to existing antimicrobial agents.

The thesis reviews global legislation on the protection of pharmaceutical products against counterfeiting. We present the requirements of national legislation with views of protection of pharmaceutical products against counterfeiting. Specifically, we present the difference between the European and the American system of protection of pharmaceuticals against counterfeiting. We describe the technologies and approaches to the protection of pharmaceutical products against counterfeiting as we compare and indicate their strengths and weaknesses. We present new technologies used by pharmaceutical companies around the world to protect their products against counterfeiting. In the discussion, we have prepared an overview of technologies to protect pharmaceutical products against counterfeiting it describes the advantages and disadvantages of technologies to protect pharmaceuticals against counterfeiting and reviewed patented solutions which are used by companies to protect their products against counterfeiting.

We have identified a useful method for improving security against counterfeiting of pharmaceuticals in which different approaches for the protection of pharmaceutical products against counterfeiting are combined. By using different security systems we can provide better protection for pharmaceutical products against counterfeiting.

The system of protection against counterfeiting pharmaceutical product is planned by considering the legislation as well as the counterfeiting risk assessment of each pharmaceutical product separately. Relatively more expensive pharmaceutical products should implement higher levels of protection against counterfeiting as there is an increased the potential of counterfeiting criminal activity.

SEZNAM OKRAJŠAV:

AIC	produktna licenčna koda
AFSSAPS	»Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé « (Francoska agencija za zdravila in medicinske pripomočke)
BCR	»Barcode reader« (čitalec črtne kode, naprava, ki jo uporabljamo za ročno ali samodejno prebiranje črtne kode)
CFR	»Code of Federal Regulations« (koda splošnih in stalnih pravil in predpisov objavljeno v Zveznem registru organov izvršilne službe Združene države Amerike)
cGMP	veljavna dobra proizvodna praksa
EFPIA	»European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations« (Evropska federacija za farmacevtsko industrijo, ki predstavlja združenje iz nacionalnih in 44 vodilnih farmacevtskih podjetij, ki delujejo v Evropi)
EPC	»Electronic Product Code« (shema šifriranja, nastala kot naslednik črtnih kod; EPC je namenjen sledenju blaga z uporabo tehnologije »RFID«)
ERP	»Enterprise Resource Planning« (računalniški sistem za povezovanje in zbiranje podatkov za izboljšanje dejavnosti načrtovanja ter zagotavljanje boljšega nadzora poslovanja, ki omogoča, da proizvodi prihajajo hitreje na trg)
FDA	»Food and Drug Administration« (Ameriška agencija za prehrano in zdravila)
GAMP	»Good Automated Manufacturing« (dobra avtomatizirana proizvodnja)
DPP	dobra proizvodna praksa, sistem zagotavljanja kakovosti, ki zagotavlja, da so izdelki proizvedeni in pregledani skladno s standardi kakovosti
GLN	»Global Location Number« (globalna lokacijska številka)
GS1	»GS1« je mednarodno neprofitno združenje, namenjeno razvoju in izdelavi globalnih standardov in rešitev za izboljšanje učinkovitosti in vidnosti oskrbe; sistem standardov »GS1« je najpogosteje uporabljen standard za dobavne verige

GTIN	»Global Trade Item Number« (globalna trgovinska številka, ki predstavlja identifikator za trgovske artikle, ki jih je razvila »GS1«; takšne identifikacijske kode uporabljajo za iskanje informacij o izdelkih v bazi podatkov)
IMPACT	»International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce« (Mednarodna organizacija za preprečevanje ponarejanja zdravil)
LOT	oznaka serije farmacevtskega izdelka
MES	»Manufacturing Execution Systems« (sistem izvajanja proizvodnje) je sistem upravljanja in nadziranja dela v procesu proizvodnje farmacevtskih izdelkov
NDC	»National Drug Code« (identifikacijska koda zdravila, ki jo uporabljajo v ZDA, podobno kot evropski »GTIN«)
PZN	»Pharmazentralnummer« (nemška farmacevtska koda)
RFID	»Radio-frequency identification« (radiofrekvenčna identifikacija)
RX	zdravila na recept
SNI	»Standardised Numerical Identification« (standardizirana numerična identifikacija)
sNDC	»Serialized National Drug Code« (serializirana nacionalna koda za zdravila)
SFDA	»State Food and Drug Administration« (kitajska Agencija za prehrano in zdravila)
T&T	»Track-and-Trace« (sistem sledljivosti farmacevtskih izdelkov)
UID	»Unique identification« (unikatna identifikacija)
WHO	»World Health Organization« (Svetovna zdravstvena organizacija)
XML	»Extensible Markup Language«, razširljiv označevalni jezik, ki ga pogosto srečamo, če brskamo po internetu; »XML« nam omogoča format za opisovanje strukturiranih podatkov ali arhitekturo za prenos podatkov in njihovo izmenjavo med več omrežji

1 UVOD

Izdelava farmacevtskih izdelkov se razlikuje od drugih industrijskih panog predvsem v tem, kako je regulirana in nadzorovana. Pri proizvodnji farmacevtskih izdelkov vedno upoštevamo kriterije, ki zagotavljajo, da je zdravilo varno, učinkovito in kakovostno. Poslanstvo zdravila, ki je izdelano po teh kriterijih, je, da omogoča učinkovito zdravljenje oziroma lajšanje bolezenskih tegob. Zdravila, ki so ponarejena, v številnih primerih ne ustrezajo zgoraj naštetimi kriterijem. V svetu se v zadnjem času veliko omenjajo tveganja, ki jih predstavljajo ponarejena zdravila.

V literaturi je opisanih mnogo primerov, kako je uporaba ponarejenih zdravil lahko škodljiva za zdravje, neučinkovita, nekakovostna in celo smrtno nevarna. Neučinkovitost ponarejenih zdravil ima lahko tudi širše razsežnosti, primer takega zdravila so ponarejeni antibiotiki, za katere je znano, da še povečujejo rezistenco bakterij proti danes poznanim antibiotikom (1). Zaradi tveganja, ki ga predstavljajo ponarejena zdravila, se v svetu vedno bolj zaostčujejo predpisi in zahteve. Z njimi želijo države omejiti oziroma onemogočiti vstop ponarejenih zdravil v zakonito preskrbovalno verigo z zdravili (2-5).

Mnogo držav je s pomočjo nacionalnih agencij za zdravila in medicinske pripomočke predpisalo način označevanja zdravil (6-8). Farmaceutski izdelovalci bodo morali te zahteve označevanja zdravil upoštevati, če bodo želeli tržiti zdravila v določeni državi. Številni proizvajalci originalnih zdravil so svoje izdelke še dodatno zaščitili pred ponarejanjem, predvsem tiste, ki imajo veliko dodano vrednost. Smiselno je uporabiti dodatno zaščito pred ponarejanjem na farmacevtskih izdelkih, ki so zelo dragi in zato zanimivi za ponarejanje. Z dodatno zaščito pred ponarejanjem je le-to oteženo oziroma onemogočeno. Proizvajalci originalnih zdravil z uporabo dodatnih zaščitnih elementov ščitijo znamko in ugled podjetja. Z dodatnimi zaščitnimi elementi se poveča tudi zaupanje uporabnikov zdravila.

Za regulirane farmacevtske izdelke, ki niso ponarejeni, lahko zagotovimo:

- da so ustrezno zaščiteni pred zunanjimi klimatskimi pogoji,

- da proizvajalec farmacevtskega izdelka omogoča sledljivost v celotnem proizvodnem procesu,
- da imajo izdelane stabilnostne študije, s katerimi se dokazuje rok uporabe,
- da zdravilo vsebuje predpisano količino in obliko zdravilne učinkovine,
- da zdravilo ne vsebuje škodljivih nečistot in primesi, sorodnih substanc oziroma nečistot izven meja, določenih v dovoljenju za promet tega zdravila.

Ponarejeni farmacevtski izdelki v veliko primerih ne ustrezajo zgoraj navedenim kriterijem. Materiali, ki so uporabljeni za stično ovojnino pri ponarejenih zdravilih, nimajo ustreznih karakteristik, da bi lahko farmacevtsko obliko ščitili pred klimatskimi pogoji okolja. Okolje skladiščenja ponarejenih farmacevtskih izdelkov večkrat ni ustrezno, tako da se lahko zdravilna učinkovina razgradi oziroma lahko nastanejo škodljivi produkti kemijskega razpada, ki škodujejo zdravju ljudi. Ponarejeni farmacevtski izdelki večinoma nimajo ustrezne sledljivosti, nimajo izdelanih stabilnostnih študij in lahko ne vsebujejo predpisane količine učinkovine oziroma sploh ne vsebujejo zdravilnih učinkovin. Za ponarejena zdravila obstaja velika verjetnost, da izkazujejo zmanjšano terapevtsko učinkovitost oziroma njeno odsotnost. Oprema, materiali in prostori, ki se uporabljajo za izdelavo ponarejenih farmacevtskih izdelkov, pogosto niso v skladu z dobro proizvodno prakso in lahko predstavljajo tveganje za zdravje ljudi, ki jemljejo ponarejena zdravila (9, 10).

Ponarejeni farmacevtski izdelki imajo tudi velik negativni ekonomski vidik in predstavljajo veliko zgubo za celotno družbo po svetu. Ponarejevalci farmacevtskih izdelkov svojega dobička ne vlagajo v razvoj in raziskave novih učinkovin, novih dostavnih sistemov, izboljšanja odmerjanja zdravila (11, 12, 13). Posebna tveganja za regulacijo in zaščito uradne distribucijske poti farmacevtskih izdelkov predstavlja spletna prodaja zdravil, katero je veliko težje nadzirati in regulirati (2).

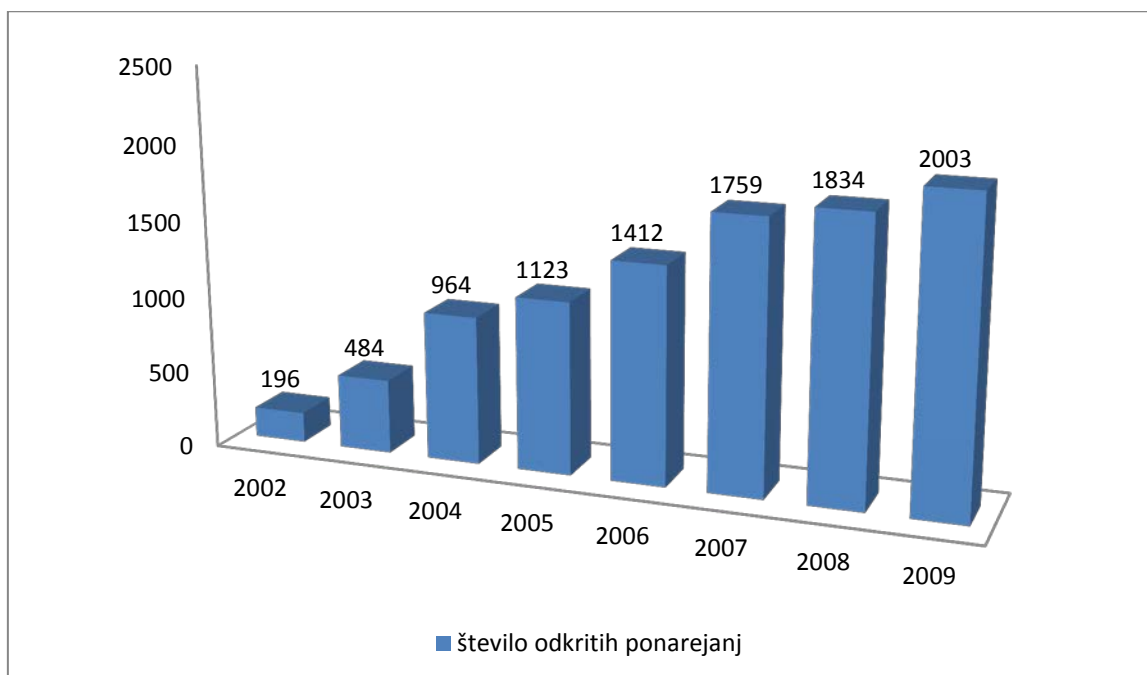
Z namenom preprečevanja ponarejanja farmacevtskih izdelkov je bilo v zadnjem obdobju razvitih in patentiranih veliko novih tehnologij za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanji (RFID, 2D podatkovna koda, tehnologije z uporabo nevidnih označevalcev). Nastalo je veliko novih ponudnikov, ki ponujajo celovite rešitve za zaščito farmacevtskih

izdelkov pred ponarejanjem in tudi sisteme za hitro odkrivanje ponarejenih farmacevtskih izdelkov. Proizvajalcem farmacevtskih izdelkov priporočajo, da izdelajo oceno tveganja, na podlagi katere ocenijo, ali je poleg zakonsko predpisane zaščite farmacevtskega izdelka smiselna in potrebna vpeljava dodatne zaščite pred ponarejanjem farmacevtskega izdelka.

1.1 Trend ponarejanja farmacevtskih izdelkov po svetu

1.1.1 Število odkritih ponarejenih zdravil po svetu

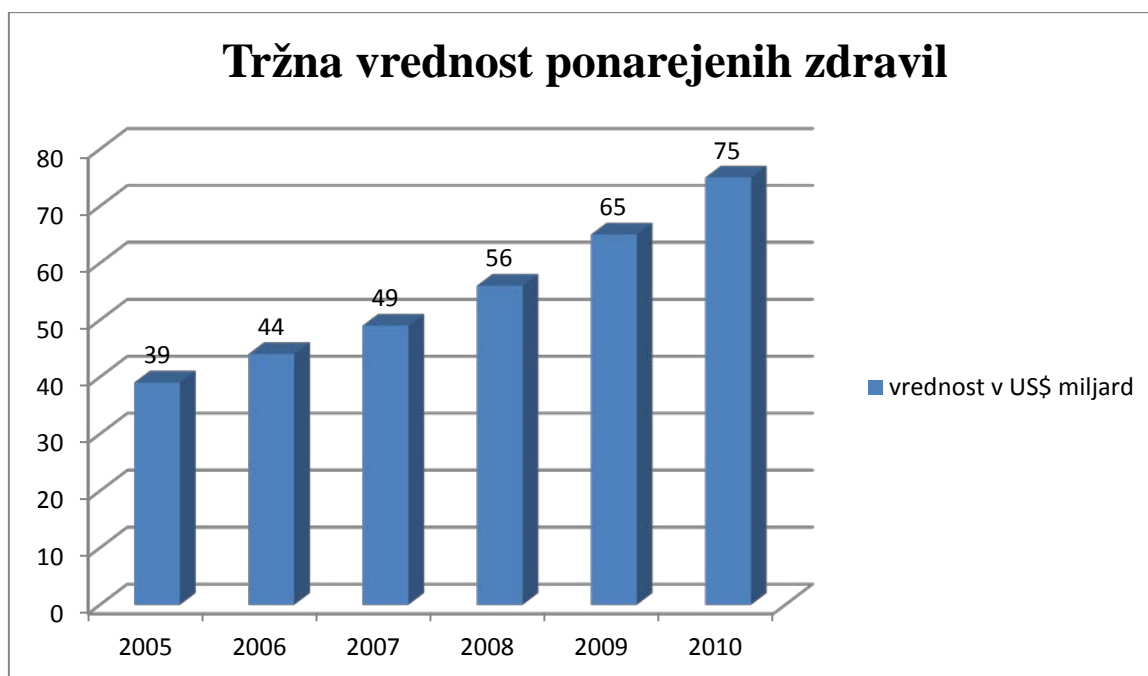
Svetovni trendi nakazujejo povečanje števila odkritih ponarejenih zdravil, ki se tržijo po svetu in so vstopili na trg po uradni distribucijski poti. Posledično se povečuje tudi število odkritih primerov, s katerimi so dokazali, da uporaba ponarejenih zdravil lahko škoduje zdravju ljudi, ki uporabljajo takšna zdravila. Iz grafikona na sliki 1 lahko razberemo, da se je trend odkritih ponarejenih zdravil povečeval obdobju 2002–2009. V letu 2002 je bilo odkritih 196 primerov ponarejenih zdravil, v letu 2009 pa kar 2003. Od leta 2002 do 2009 se je število odkritih ponarejenih zdravil povečalo za več kot 1000 %, kar je zelo veliko za tako kratko časovno obdobje (13).



Slika 1: Število odkritih ponarejenih zdravil po svetu v obdobju od leta 2002 do leta 2009 (13)

1.1.2 Tržna vrednost ponarejenih zdravil po svetu

Po nekaterih ocenah naj bi ponarejena zdravila predstavljala kar 15 % tržne vrednosti vseh izdelanih farmacevtskih izdelkov po svetu. S ponarejenimi zdravili bi naj ponarejevalci farmacevtskih izdelkov zaslužili 75 milijard \$ na leto (11, 12). Iz grafa na sliki 2 lahko razberemo konstantno rast tržne vrednosti in posledično tudi povečevanje zaslужka s ponarejenimi zdravili. V letu 2005 je po nekaterih ocenah trg ponarejenih zdravil dosegel 39 milijard dolarjev, v letu 2010 pa že 75 milijard dolarjev (11, 12). V šestih letih se je torej globalni trg s ponarejenimi zdravili povečal za skoraj 50 %.

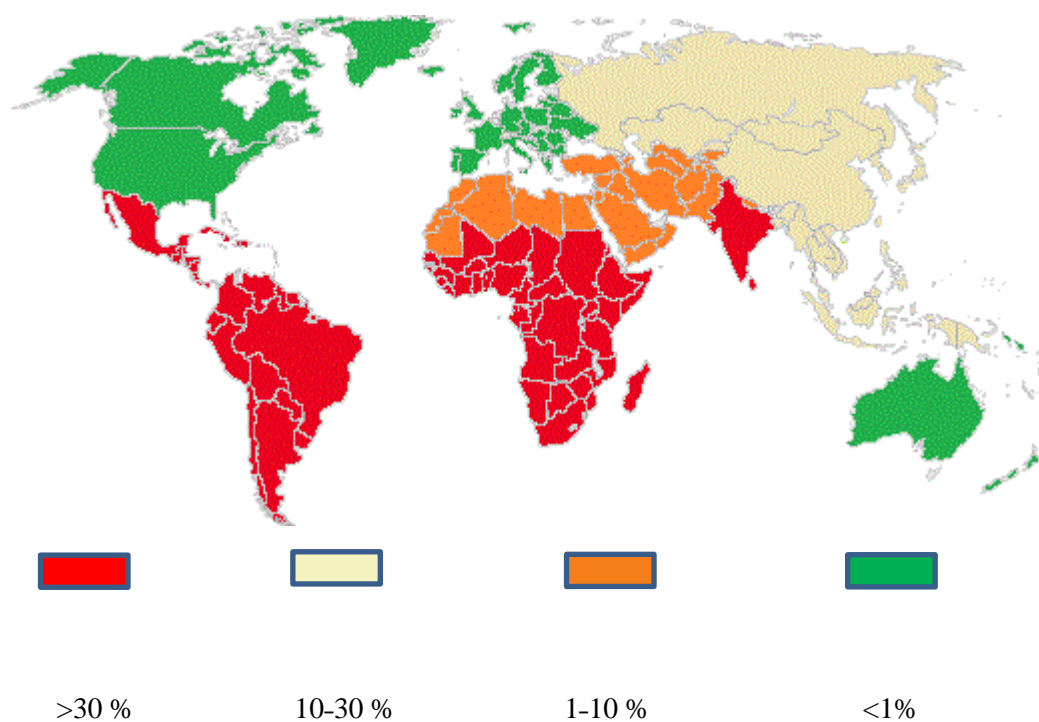


Slika 2: Ocena tržne vrednosti ponarejenih zdravil v ameriških dolarjih od leta 2005 do leta 2010 (13, 14)

1.1.3 Obseg prisotnosti ponarejenih zdravil na trgih

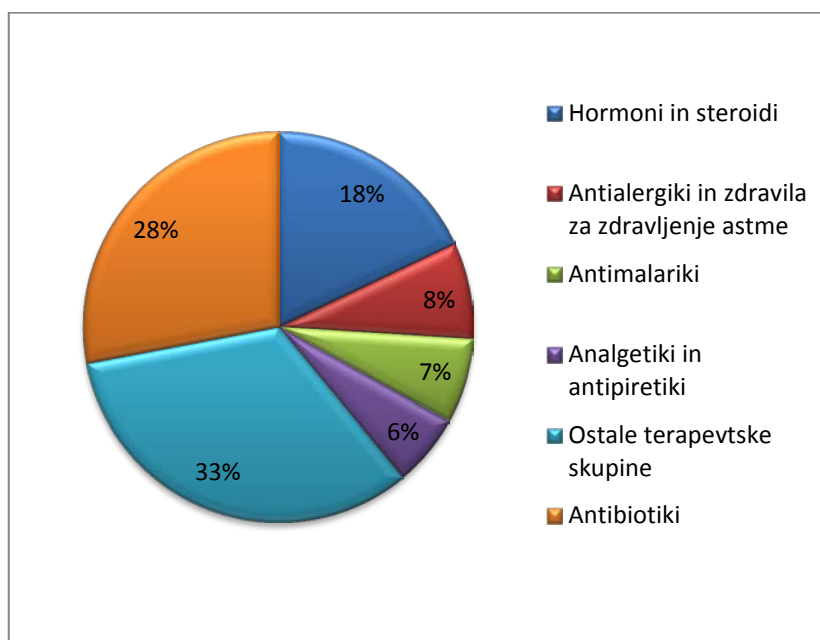
Na število odkritih primerov ponarejenih zdravil oziroma količino ponarejenih zdravil vplivajo predvsem razvitost države, zakonodaja, način distribucije in način izdajanja zdravil uporabnikom. Po ocenah se količina ponarejenih zdravil glede na celotni trg, ki ga predstavlja prodaja zdravil, razlikuje po državah. S slike 3 je razvidno, da je količina

ponarejenih zdravil glede na celotni trg z zdravili v nerazvitih državah veliko večja kot v razvitih državah. V razvitih državah je tržni delež ponarejenih zdravil na trgu manjši kot 1 %, v nerazvitih državah pa je lahko tudi večji kot 30 %. Največje tveganje za vstop ponarejenih zdravil na trg je v razvitih državah sveta spletna prodaja zdravil, ki jo bo v bodoče potrebno uskladiti z Evropsko direktivo (15).



Slika 3: Delež ponarejenih zdravil glede na velikost celotnega trga z zdravili po državah sveta (15)

Delež ponarejenih zdravil je največji v državah v razvoju in najmanjši v razvitih državah (1, 16). Delež ponarejenih zdravil v državah v razvoju je večji zaradi neustrezne zakonodaje, pomanjkanja nadzornih organov, slabe kontrole uradne distribucijske poti s farmacevtskimi izdelki, ki omogoča nekontrolirani vstop ponarejenih zdravil do končnih uporabnikov. Na sliki 4 so prikazani deleži ponarejenih zdravil po terapevtskih skupinah.



Slika 4: Ocena ponarejanja zdravil po terapevtskih skupinah v svetu leta 2008 (16)

1.2 Definicija ponarejenega zdravila

Definicija ponarejenega zdravila po Evropski direktivi DIREKTIVA 2011/62/EU EVROPSKEGA PARLAMENTA IN SVETA se glasi: Med ponarejena zdravila sodijo tista, ki lažno predstavljajo:

- svoj izvor, vključno s proizvajalcem, državo proizvodnje, državo izvora ali imetnikom dovoljenja za promet z njim in se tržijo po uradni distribucijski poti,
- svojo zgodovino, vključno z zapisi in dokumentacijo o uporabljenih distribucijskih poteh,
- svojo istovetnost, vključno z ovojnino in oznako, imenom ali sestavo katere koli od svojih sestavin, vključno s pomožnimi snovmi in njihovo količino.

Ta opredelitev ne zajema nenamernih napak v kakovosti zdravil in ne posega v kršitve pravic intelektualne lastnine (2). Leta 2008 je združenje IMPACT (International Medical Product Counterfeiting Taskforce) definiralo ponarejeno zdravilo kot medicinski izdelek, pri katerem sta lažno predstavljeni identiteta in vir. To velja za farmacevtski izdelek, ovojnino in označevanje farmacevtskega izdelka. Med ponarejena zdravila štejemo vse

farmacevtske izdelke, ki so prišli po legalni distribucijski poti na trg kot ponarejena zdravila.

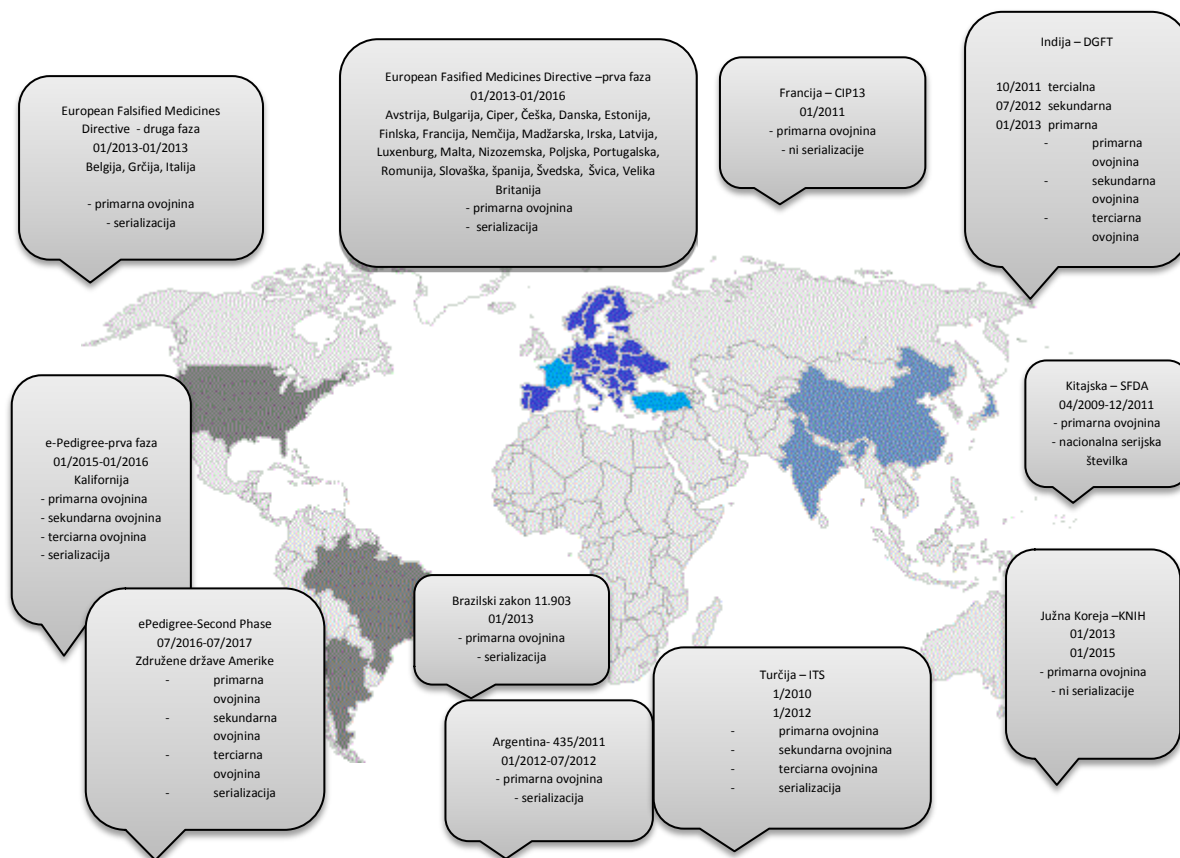
Ponarejena zdravila so lahko neustrezna zaradi naslednjih razlogov:

- kvalitativno enaka sestava kot originalno zdravilo, s pristno ovojnino, ampak s spremembo v kvalitativni sestavi,
- imajo pristno ovojnino in so navzven videti enako, a ne vsebujejo zdravilnih učinkovin,
- imajo drugačno ovojnino s pravim odmerkom zdravilnih učinkovin,
- imajo drugačno ovojnino z neustreznim odmerkom zdravilnih učinkovin,
- imajo drugačno ovojnino, ki navaja drugo zdravilno učinkovino kot originalno zdravilo,
- vsebujejo enako zdravilno učinkovino in pomožne snovi kot originalna farmacevtska oblika, so enako pakirani in označeni, a nezakonito uvoženi v državo,
- so videti enako kot originalna zdravila, z enako ovojnino, vsebujejo pa zdravju škodljive in nevarne substance namesto zdravilnih učinkovin,
- imajo drugačno ovojnino in ne vsebujejo zdravilnih učinkovin (10, 17, 18).

1.3 Regulativne zahteve za zaščito pred ponarejanjem zdravil

Trenutno ne obstaja enotni sistem serializacije oziroma zakonsko predpisan način označevanja zdravil z unikatno serijsko številko farmacevtskega izdelka z varnostnimi kodami, ki preprečujejo ponarejanje in omogočajo sledljivost izdelka od njegove proizvodnje pa vse do končnega uporabnika (19). Države so same oblikovale lastne zakone in priporočila za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanjem in predpisale način označevanja farmacevtskih izdelkov. Farmacevtski proizvajalci so dolžni spoštovati nacionalne predpise in zakone, ki so jih oblikovale države po svetu, če želijo tudi v bodoče tam tržiti svoje farmacevtske izdelke. Skupno vsem zakonodajam po svetu je, da želijo predpisati način označevanja, s katerimi bodo dosegle sledenje farmacevtskemu izdelku skozi celotno distribucijsko pot. S sledenjem zdravilu dosežemo, da ponarejeno zdravilo veliko težje vstopi na trg po uradni distribucijski poti.

Na sliki 5 je predstavljena svetovna zakonodaja in nivo zaščite farmacevtskih izdelkov (primarna, sekundarna ali terciarna ovojnina), ki jih zahtevajo v nadaljevanju omenjene nacionalne zakonodaje (19).



Slika 5: Pregled zakonsko predpisane zaščite po svetu (19)

1.3.1 Direktiva 2011/62/EU EVROPSKEGA PARLAMENTA IN SVETA

Evropski parlament in Svet Evropske unije sta zaradi povečanega števila odkritih ponarejenih zdravil, ki so bila dobavljena po uradni distribucijski poti, in negativnega vpliva (ekonomskega, tveganja za zdravje ljudi) ponarejenih zdravil sprejela direktivo 2011/62/EU (2). Direktiva predvideva, da je potrebno uskladiti zaščitne elemente zdravil, s katerimi bi upoštevali nova tveganja, ki pretijo na področju ponarejanja zdravil, da bi onemogočili vstop ponarejenih zdravil v uradno distribucijo pot.

Zaščitni elementi morajo omogočati preverjanje identitete in identifikacijo posameznih pakiranj ter zagotoviti dokaze nedovoljenega spreminjanja. Zdravila, ki se izdajajo na recept, morajo vsebovati zaščitne elemente. Za zaščito pred ponarejanjem se zahteva umestitev 2D podatkovne kode z unikatno serijsko številko.

V direktivi se zahteva preverjanje vsakega dobavljenega zdravila ne glede na to, kako je bilo dobavljeno, vključno s prodajo preko spletnih lekarn, katere predstavljajo največje tveganje za vstop ponarejenih zdravil na trg (2). Za zdravila, ki se na zakonit način distribuirajo uporabnikom preko spletnih lekarn, bo potrebno oblikovati skupni logotip, prepoznaven po vsej Uniji, in pri tem omogočiti prepoznavanje države članice, v kateri ima sedež oseba ali podjetje, ki ponuja zdravilo v prodaji preko spleta. Direktiva predvideva, da bi bila vsa spletna mesta povezana, s čimer bi javnosti zagotovili informacije, katere spletne lekarne imajo dovoljenje za trženje zdravil na daljavo.

Glavni cilj direktive je preprečevati vstop ponarejenih zdravil v zakonito preskrbovalno verigo. Nekatere države članice Evropske unije imajo že vzpostavljen veljaven nacionalni sistem, zato direktiva tem članicam omogoča dodatno prehodno obdobje za prilagoditev na usklajen sistem Unije.

Po direktivi se od trgovcev na debelo oziroma oseb z dovoljenjem ali s pravico za izdajanje zdravil zahteva preveritev avtentičnosti zdravila, identificiranje vsakega posameznega pakiranja. Proizvajalci bodo morali izdelati sistem, ki bo omogočal preverjanje, ali je bila zunanja ovojnina nedovoljeno spremenjena (2).

Pri obsegu preverjanja preskrbovalne verige z zdravili se upošteva značilnosti preskrbovalne verige v državi članici Evropske unije. Z direktivo je določeno, da stroške sistemov arhivov krijejo imetniki dovoljenja za proizvodnjo zdravil (farmacevtski proizvajalci). Na zunanji (sekundarni) ovojni se zahteva preverjanje zaščitnih elementov na vsakem izdelanem farmacevtskem izdelku v skladu z zakonom o zdravilih. Od distributerjev farmacevtskih izdelkov se zahteva, da preverijo pristnost vsakega prejetega zdravila.

Direktiva predpisuje, da je potrebno voditi dokumentacijo v obliki nabavnih ali prodajnih računov, na računalniku ali v kateri koli drugi obliki, ki vsebuje vsaj informacije o vsakem poslu, pri katerem se zdravila prejmejo, odpošljejo ali posredujejo. S tem zagotovimo sledljivost farmacevtskih izdelkov po celotni distribucijski poti. Pri premikih po uradni distribucijski poti morajo veletrgovci oziroma distributerji z zdravili oblikovati dokumente, ki vsebujejo naslednje elemente: datum, ime zdravila, količina, ki je bila prejeta oziroma

posredovana, ime in naslov dobavitelja ali prejemnika, serijska številka zdravila vsaj za zdravila, ki nosijo zaščitne elemente. Veletrgovci morajo vzdrževati sistem kakovosti, ki določa odgovornosti, postopke in ukrepe obvladovanja tveganja v zvezi z njihovimi dejavnostmi. V primeru ponarejenih zdravil morajo distributerji oziroma veletrgovci nemudoma obvestiti pristojne organe in po potrebi imetnika dovoljenja za promet z zdravili. Za vsako zdravilo, ki je dobavljeno od drugega trgovca na debelo, moramo preveriti, ali ima dobavitelj dovoljenje za promet na debelo. V primeru, ko zdravilo pridobimo pri proizvajalcu ali uvozniku, morajo imetniki dovoljenja za promet na debelo preveriti, ali ima proizvajalec dovoljenje za proizvodnjo. Pri uvozniku je potrebno upoštevati, ali je zgolj uvoznik ali ima tudi skladišče. V prvem primeru mora imeti dovoljenje za uvoz, v drugem pa dovoljenje za proizvodnjo (2).

Ponudba zdravil brez recepta preko spleta predstavlja največje tveganje za vstop ponarejenih zdravil v uradno distribucijsko pot, zato so z direktivo postavljeni naslednji pogoji:

- potrebno je pridobiti dovoljenje ali pravico za izdajanje zdravil na daljavo v skladu z nacionalno zakonodajo,
- fizična ali pravna oseba mora posredovati ime ali naziv podjetja ter stalni naslov kraja dejavnosti, od koder se zdravila dobavljajo, datum začetka dejavnosti ponujanja zdravil v prodajo javnosti na daljavo prek spleta,
- fizična ali pravna oseba mora posredovati naslov spletnega mesta, ki se uporablja v ta namen, in vse druge informacije, ki so potrebne za identifikacijo tega spletnega mesta (2).

Vse omenjene zahteve so postavljene z namenom, da se uredi področje izdajanja zdravil na daljavo. Kupci farmacevtskih izdelkov na daljavo bodo imeli možnost preveriti ponudnika zdravil na daljavo. Na spletnem mestu, ki ponuja zdravila preko spleta, morajo biti naslednji podatki: kontaktni podatki pristojnega organa, ki je odobril spletno mesto, hiperpovezava do spletnega mesta, skupni logotip (2).

Direktiva torej predvideva uporabo skupnega logotipa na spletnih straneh, kjer se prodajajo zdravila brez recepta. Na podlagi zakona o zdravilih mora lekarna ali specializirana

prodajalna na svoji spletni strani uporabiti skupni logotip, ki ga določi Evropska komisija na podlagi Direktive 2011/62/EU in vključuje varno povezavo na seznam ponudnikov izdaje zdravil prek medmrežja pri ministrstvu, pristojnem za zdravje. Skupni logotip bo prepoznaven po vsej Uniji in bo omogočal prepoznavanje države članice, v kateri ima sedež podjetja, ki ponuja javnosti prodajo zdravil na daljavo. Skupni logotip bo vidno prikazan na spletnih mestih, ki javnosti ponujajo prodajo zdravil na daljavo. Direktiva še predpisuje, da države oblikujejo seznam podjetij, ki lahko ponujajo zdravila prek spleta (2).

1.3.2 Ameriški (Kalifornijski) zakon pred ponarejanji »E-Pedigree« oziroma E-izvor

V Združenih državah Amerike so sprejeli in pričeli vpeljevati zakon, s katerim želijo onemogočiti vstop ponarejenih zdravil v uradno distribucijsko pot - Kalifornijski zakon za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanjem »E-Pedigree«. Gre za zapis v elektronski obliki, ki omogoča sledenje farmacevtskemu izdelku skozi njegovo celotno distribucijsko pot od same farmacevtske proizvodnje do veletrgovcev in grosistov in nazadnje do lekarn. Zahteve za zdravila na recept, ki jih predpisuje »E-Pedigree« zakon, bodo začeli postopoma vpeljevati od 1. januarja 2015 do 1. julija 2017. Od proizvajalcev zdravil na recept, ki želijo tržiti zdravila na ameriškem trgu, se v skladu z »E-pedigree« zakonom zahteva, da bo do leta 2015 50 odstotkov zdravil na recept vsakega proizvajalca zdravil v skladu z zahtevami, tega zakona. Preostalih 50 odstotkov farmacevtskih izdelkov posameznih proizvajalcev pa naj bi bilo proizvedenih v skladu z zakonom do leta 2016. Distributerji, ki prejemajo farmacevtske izdelke na recept in jih distribuirajo naprej lekarnam, morajo sprejeti in implementirati zahteve »E-pedigree« do 1. julija 2016. Lekarne in skladišča morajo sprejeti in implementirati zahteve do 1. julija 2017 (3, 4, 20).

Zakon »E-pedigree« zahteva, da se izdelava zapisa v elektronski ali papirnati obliki (3, 4), ki mora vsebovati naslednje podatke, ki bodo omogočali sledenje farmacevtskim izdelkom:

- vir zdravilne učinkovine, vključno z imenom, številko registracije proizvajalca ali številko državne licence,

- trgovsko ali generično ime zdravila, sestavo farmacevtskega izdelka, odmerki zdravila, datum transakcije, številko prodajnega računa, velikost zabojev, število kontejnerjev, rok uporabe zdravila in oznako serije,
- ime podjetja, naslov in registracijsko številko proizvajalca ali številko državne licence, ki jo dobi lastnik dovoljenja za promet z zdravilom na recept, in varnostna opozorila za transport, vključno z imenom in naslovom vsakega posameznika, ki potrjuje dostavo ali prejem zdravila na recept,
- v primeru navajanja napačnih informacij se predvideva kazen za odgovorno osebo, ki je odgovorna za vsebino »E-pedigree« oziroma elektronski zapis,
- v »E-pedigree« elektronskem zapisu je predviden zapis vsake spremembe lastništva (od samega proizvajalca do distributerjev in nazadnje do lekarn) ali pa dodelitev nove ali »NDC« (National Drug code) kode,
- v primeru, da distributer vrne farmacevtski izdelek proizvajalcu, se transakcija zabeleži v isti elektronski zapis, ki smo ga uporabili za prejem izdelka od proizvajalca farmacevtskega izdelka,
- z »E-pedigree« elektronskim zapisom je potrebno zagotoviti sledenje tudi najmanjšim paketom zdravil na recept, ki vstopajo v prodajo (3, 4, 20).

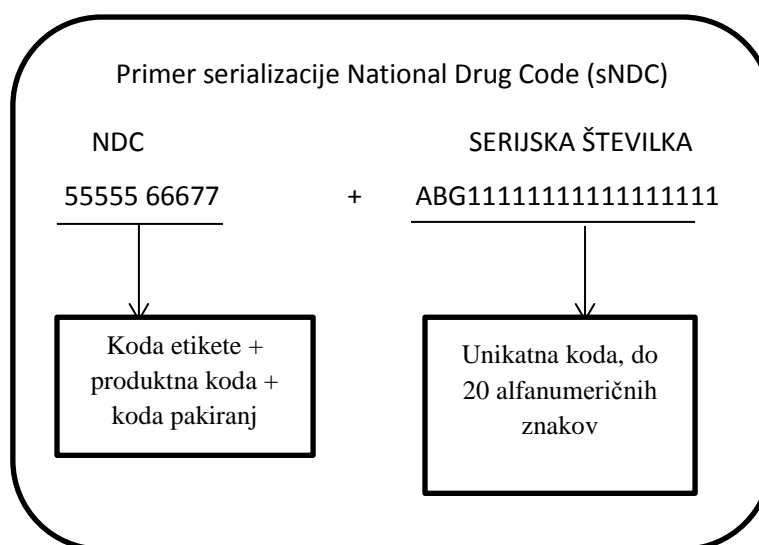
Z izdelanimi elektronskimi zapisi se zagotovi sledenje farmacevtskemu izdelku skozi celotno distribucijsko pot. Sistem zahteva beleženje premikov serije zdravil v elektronski zapis, ne zahteva pa serializacije vsake posamezne zloženke z zdravilom.

1.3.2.1 Ameriška navodila za serializacijo nacionalne produktne kode za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanjem, izdana s strani FDA

Za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanjem je Ameriška agencija za prehrano in zdravila (FDA) marca 2010 izdala končno verzijo dokumenta z naslovom »Guidance for Industry Standards for Securing the Drug Supply Chain - Standardised Numerical Identification for Prescription Drug Packages«. Z njim je FDA prepisala način in nivo serializacije. »SNI« (Standardised Numerical Identification) oziroma standardizirana numerična identifikacija je predpisana za označitev sekundarnega pakiranja farmacevtskih izdelkov (zloženke). Po kalifornijskem »E-pedigree« zakonu morajo imeti farmacevtski

izdelki elektronski »pedigree« in serializirano »NDC« kodo. Serializacijska oznaka je sestavljena iz »NDC«, kot je to določeno v (CFR 21) in edinstvene serijske številke, ki se generira za vsako pakiranje posebej, zanjo pa je zadolžen proizvajalec farmacevtskega izdelka, kot je prikazano na sliki 6 (23, 24).

Serijska številka mora biti numerična (številke) ali alfanumerična (številke in črke) in ne sme imeti več kot 20 znakov (številke ali črk). Na sliki 6 je prikaz način serializacije s kreiranjem »sNDC« (serialized National Drug Code), združitvijo »NDC« in serijske številke, ki jo določi proizvajalec farmacevtskega izdelka (23, 24).



Slika 6: FDA navodilo za kreiranje »sNDC« (23, 24)

Rok uporabe in številka serije nista vključena v SNI (Standardised Numerical Identification) oziroma standardizirano številčno identifikacijo. Zahteve za rok uporabe in številko serije so že bile predhodno urejene s strani FDA. S sistemom serializacije produktne kode naj bi bila vsaka izdana SNI povezana z bazo podatkov, v kateri so zbrane informacije o izdelanem farmacevtskem izdelku. Sistem deluje tako, da dobi vsak izdelan farmacevtski izdelek svojo unikatno kodo, s katero imamo možnost identifikacije in sledenja vsakemu izdelanemu farmacevtskemu izdelku.

1.3.3 Sistem sledenja farmacevtskih izdelkov

»Track & Trace« oziroma sistem sledenja je v farmacevtski industriji nastal z namenom sledenja farmacevtskim izdelkom. Sistem v vsakem trenutku omogoča vpogled in določitev lokacije proizvodnje v celotni verigi preskrbe in distribucije farmacevtskega izdelka na recept. To sledenje omogoča preko tako imenovane elektronske kode izdelka, ki vsebuje vse potrebne informacije. Z identifikacijo 2D podatkovne kode je mogoče spremljati vsako transakcijo oziroma manipulacijo, ki se je zgodila od začetka proizvodnje farmacevtskega izdelka na recept pa vse do prodaje končnim uporabnikom. S pomočjo dvodimenzionalne podatkovne kode, ki se nahaja na ovojnini farmacevtskega izdelka, je omogočeno natančno sledenje, saj so zabeleženi zadnja lokacija, čas in status farmacevtskega izdelka na recept.

Turčija je med prvimi državami v svetu leta 2010 uvedla sistem sledenja oziroma »Pharmaceutical Track & Trace System« in ga uvedla po celotni državi. Sistem sledenja je naravnano tako, da je potrebno preverjati vsako fazo v distribuciji in šele po predhodni potrditvi lahko sledi naslednja faza v distribucijski verigi. V Turčiji je »Track & Trace« sistem obvezen za zdravila na recept (zdravila na recept je mogoče dobiti le v lekarnah z ustreznim receptom) in za prehranska dopolnila (21).

Tak sistem sledenja bi lahko poimenovali tudi retrospektivno sledenje farmacevtskim izdelkom na recept (21). Zagovorniki sistema poudarjajo, da je sledenje celotni verigi proizvodnje farmacevtskega izdelka na recept izrednega pomena, saj na ta način povečamo varnost in posledično tudi učinkovitost farmacevtskih izdelkov na recept, ki jih prejmejo uporabniki. Samo vpeljava sledenja farmacevtskim izdelkom skozi celotno distribucijsko pot oziroma »Track & Trace« ne zadostuje, če se v bodoče ne povečajo kazni za distribucijo ponarejenih zdravil (22). »Track & Trace System« omogoča zgodnje identificiranje ponarejenih zdravil na recept, ki bi želele vstopiti na trg po uradnih distribucijskih poteh (21).

Zgodnjo identifikacijo ponarejenih farmacevtskih izdelkov na recept omogoča le stalna kontrola celotne distribucijske poti farmacevtskega izdelka na recept (proizvodnja zdravil,

skladišča in logistični centri). Zagovorniki sistema trdijo, da je to najboljši način za preprečevanje prodaje ponarejenih zdravil na recept in preprečevanje nezakonitega uvoza ponarejenega zdravila po uradni distribucijski poti (21).

»Track & Trace« sistem je zasnovan za spremljanje farmacevtskih izdelkov na recept v skladu z uredbo o pakiranju in označevanju zdravila za uporabo v humani medicini. V sistemu za sledenje »Track & Trace System« morajo biti izvedene naslednje transakcije oziroma oblikovana naslednja obvestila:

- obvestilo o proizvodnji farmacevtskega izdelka se generira v času proizvodnje farmacevtskega izdelka (na vsak izdelan farmacevtski izdelek se namesti 2D podatkovna koda), ko nastane nov elektronski zapis o novem farmacevtskem izdelku, ki se shrani na zavarovani strežnik, v katerem so zabeleženi vsi izdelani farmacevtski izdelki (obvestilo preverjajo distributerji farmacevtskih izdelkov z identifikacijo elektronskega zapisa (2D podatkovne kode), ki je bil kreiran v času proizvodnje, preverjajo poreklo farmacevtskega izdelka),
- obvestilo o porabi farmacevtskega izdelka (bolnišnične lekarne uradno obvestijo sistem (zavarovan strežnik) o svojih porabah farmacevtskega izdelka), z identifikacijo 2D podatkovne kode se razkrije vsak posamezni elektronski zapis farmacevtskega izdelka na zavarovanem strežniku,
- obvestilo o nakupu farmacevtskega izdelka (pred nakupom zdravila veletrgovec oziroma distributer preveri, ali ima zdravilo ustrezno poreklo),
- obvestilo o vrnitvi farmacevtskega izdelka proizvajalcu farmacevtskega izdelka (uradno obvestilo nastane v primeru, ko lekarna, bolnišnica ali distributer vrne farmacevtski izdelek nazaj zaradi odstopa od kakovosti (reklamacije), izteka roka uporabe ali katerega drugega razloga),
- obvestilo o prodaji farmacevtskega izdelka na recept (obvestilo je namenjeno za obveščanje sistema o prodanih proizvodih), ločeno obvestilo moramo napisati za vsako prodajo posebej,
- obvestilo o odpovedi prodaje (v sistemu je predvideno, da lekarne lahko prekličejo prodajo) v primeru izteka roka uporabe farmacevtskih izdelkov, ki jih imajo na zalogi, ali zaradi katerega drugega razloga,

- obvestilo o prenosu izdelka (sistem omogoča povratno informacijo ob morebitnem prenosu izdelka) oziroma spremembi lastništva farmacevtskih izdelkov (sprememba prodajnega/izdajnega mesta farmacevtskega izdelka),
- obvestilo o odpovedi prenosa izdelka oziroma preklic premika zdravila po distribucijski poti,
- obvestilo o izvozu izdelka na recept (uradno obvestilo o izvozu izdelka zahteva, da se v sistem zabeleži dvodimenzionalna podatkovna koda, s pomočjo katere se preveri pristnost oziroma poreklo farmacevtskega izdelka),
- obvestilo o odpovedi izvoza izdelka na recept,
- deaktivacijsko obvestilo (obvestilo omogoča odstranitev izdelka iz sistema), ki se uporabi v primeru napak pri izdelavi zdravila na recept ali če določenih izdelkov ni mogoče prodati zaradi izteka roka uporabe ali katerega drugega razloga,
- serijske številke, ki so bile uporabljene za deaktivirane izdelke, so neaktivne in se ne morejo več uporabiti (21).

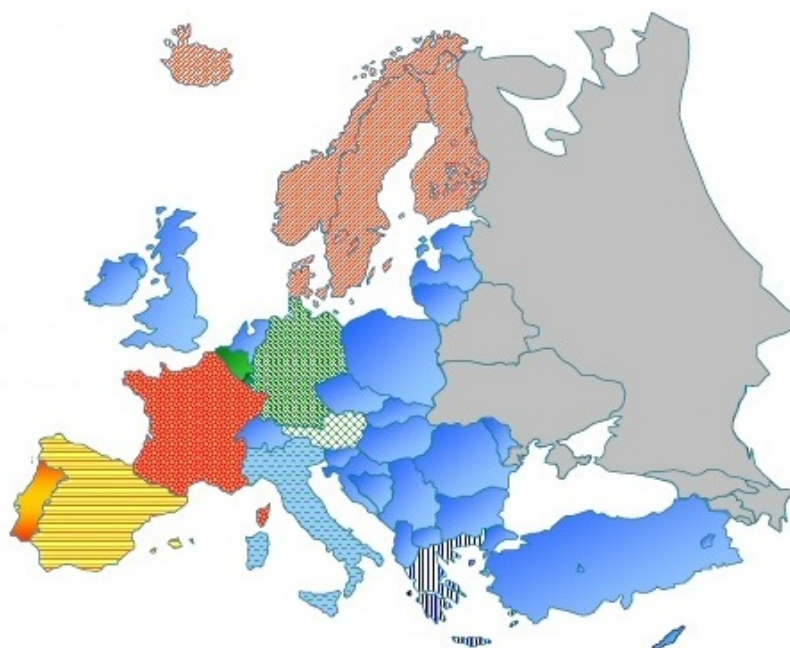
1.3.4 Evropsko združenje originatorskih podjetji v Evropi oziroma European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA)

Organizacijo EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations) so ustanovila največja evropska originatorska farmacevtska podjetja. Maja 2007 je EFPIA izdala dokument z naslovom »Packaging Standard for Counterfeit Resistant Packaging and its Implementation into International Supply Chains in Europe«.

EFPIA je serializacijski koncept izdelala z namenom, da bi v Evropi veljal enoten standard za vse članice Evropske unije. Z vidika farmacevtske industrije je to boljša rešitev, kot pa če bi imeli 27 različnih nacionalnih kodirnih sistemov. Z enotnim sistemom kodiranja bi dosegli še boljšo preglednost in sledljivost skozi celoten proces od izdelave zdravila pa vse do končnega uporabnika zdravila.

Leta 2009 je bilo v Evropi najmanj 10 različnih kodirnih sistemov. Najbolj razširjen sistem je bila koda, sestavljena iz 13 števil »GTIN« (Global Trade Item Number) oziroma

globalna trgovska številka, sestavljena na podlagi standarda »GS1«. Na sliki 7 je predstavljen primer označevanja izdelkov iz leta 2009 (6, 7, 8).



Legenda:

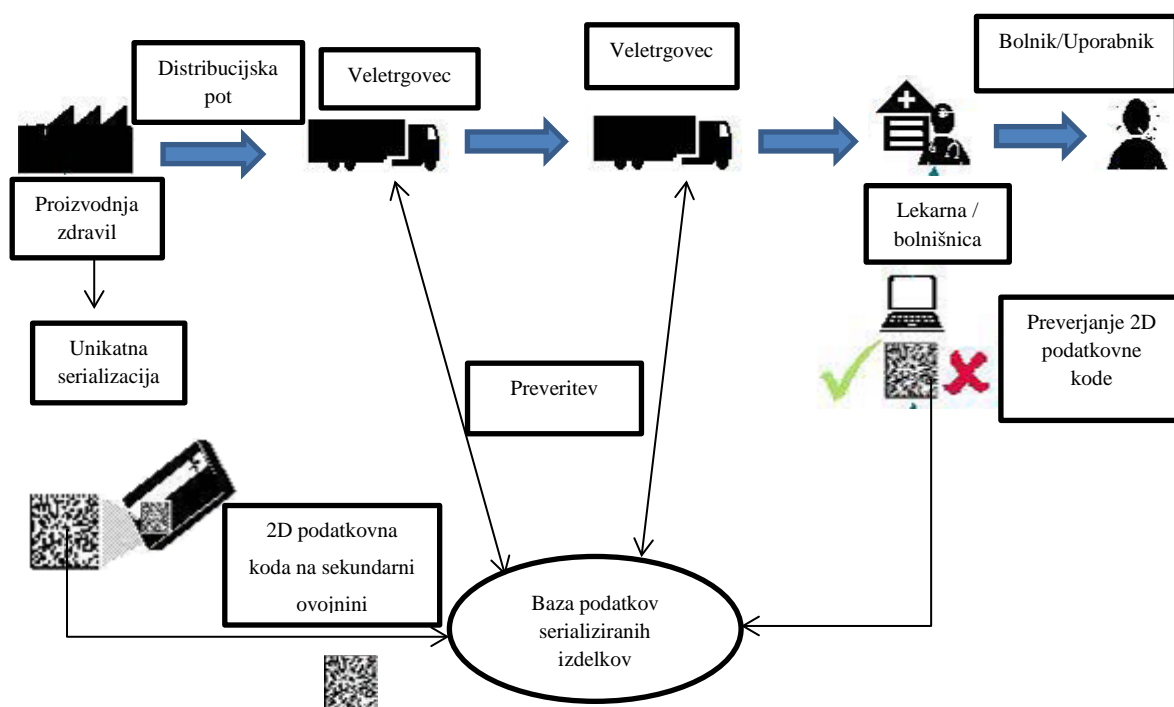
	»GS1 GTIN« kodna struktura, 13 števil		Italijanski Bollino (»AIC« koda), 9 števil
	Nordisk varenummer, 13 števil		Francoska »CIP« koda, 13 števil (2008)
	Spanish Codigo National, 13 števil		Belgijska »ABP« koda, 16 števil
	»PZN« (Nemčija), 7 števil		Grška »EOF« koda, 9 števil
	»PZN« (Avstrija), 13 števil		Portugalska koda, 7 števil

Slika 7: Označevanje izdelkov v Evropi leta 2009 (6, 8)

EFPIA je kodo je izdelala na podlagi dvodimenzionalne podatkovne kode z upoštevanjem standarda »GS1«. Koda je zelo robustna in jo je lahko prebrati, stroški izdelave pa niso visoki. Koncept temelji na zaščiti samega izdelka, ne na zaščiti transakcij, kot to zahteva oziroma omogoča »E-pedigree«. Masovna serializacija predvideva unikatno serijsko številko oziroma »UID« (Unique Identification) za vsak izdelani farmacevtski izdelek (8).

Slabost tega koncepta je, da si serijske unikatne številke sledijo, kar predstavlja tveganje, saj bi bilo mogoče omenjene unikatne serijske številke predvideti in jih tako ponarediti oziroma zlorabiti. V bodoče bi bilo potrebno sistem spremeniti, da bi se unikatne serijske številke naključno kodirale. S takim sistemom bi bilo ponarejevalcem veliko težje predvideti in ponarediti unikatno serijsko številko izdelka (6, 8).

Sistem za zaščito farmacevtskega izdelka organizacije EFPIA, temelji na principu, da proizvajalec farmacevtskega izdelka na sekundarno ovojnino (zloženko) natisne 2D podatkovno kodo, na kateri so zbrani vsi potrebni podatki o izvoru zdravila. Podatki o izvoru se zbirajo v centralni bazi podatkov oziroma »podatkovni bazi produktne serializacije«, ki je locirana na zavarovanem strežniku. Pri izdajanju zdravila (lekarna, bolnišnica) se ponovi kontrola 2D podatkovne kode, da se ponovno preveri izvor farmacevtskega izdelka. Distributerji s predpisom zahtevajo, da se podatke preveri s produktno serializacijsko bazo podatkov. Celotni koncept je predstavljen na sliki 8.



Slika 8: Shematski prikaz »EFPIA« koncepta (8)

1.3.5 Primer označitve farmacevtskega izdelka z unikatno serijsko številko po priporočilih EFPIE

Koda organizacije EFPIA je sestavljena iz 2D podatkovne kode, ki vsebuje produktno serijsko številko, številko serije, rok uporabe in unikatno serijsko številko, kot je prikazano na sliki 9. Z unikatno številko na vsakem sekundarnem pakiranju se doseže sledljivost in dodatno zaščito izdelka pred ponarejanjem. Koda mora biti natisnjena na način, da se lahko identificira z navadnim optičnim čitalcem. Z identifikacijo potrjujemo izvor farmacevtskega izdelka. Zaradi harmonizacije želi organizacija EFPIA poenotiti označevanje po vsej Evropi. Za standard svoje kode so uporabili »GS1 GTIN« kodo znotraj serializacijske 2D podatkovne kode (ECC200). Za označevanje zdravil s »GS1 GTIN« so se odločili, ker se je predhodno že uporabljala v večini evropskih držav (Švica, Poljska, Češka ...), kot je prikazano na sliki 7. Primer označevanja farmacevtskih izdelkov z novo kodo je prikazan na sliki 9.



Slika 9: Primer označevanja izdelkov z »EFPIA« kodo (6)

Po priporočilih organizacije EFPIA mora koda vsebovati:

- GTIN (Global Trade Item Number) ali proizvajalčevo produktno kodo, ki je po predpisih »GS1« standarda sestavljena iz 14 numeričnih znakov,
- unikatno serijsko številko, sestavljena iz 20 alfa numeričnih znakov,
- rok uporabe, ki je sestavljen iz 6 števil v obliki YYMMDD,
- serijsko številko (Batch Number), ki je sestavljena iz do 20 alfa numeričnih znakov.

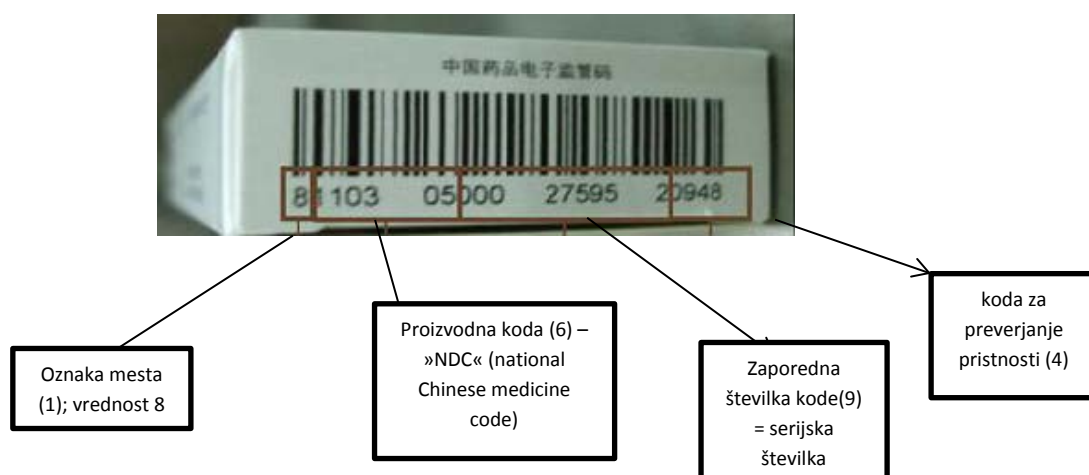
Organizacija EFPIA je mnenja, da v Evropi ni potrebe po implementaciji sistema po »E-Pedigree« predpisu, ki velja v ZDA. »E-pedigree« predvideva popolni sistem sledenja za vsako opravljeno transakcijo, EFPIA pa predvideva tako imenovani »end-to-end verification«, oziroma kontrolo pri proizvajalcih in končno kontrolo v lekarnah ali bolnišnicah. EFPIA meni, da je »E-pedigree« sistem mnogo kompleksnejši in dražji, zato ga ne priporočajo (25).

1.3.5.1 Kitajska

Kitajska je pričela s postopki serializacije leta 2008, ko je Kitajska agencija za prehrano in zdravila (SFDA) sprejela obvezo, da bodo serializirali vsako individualno pakiranje končnega farmacevtskega izdelka. Kitajska oziroma SFDA se je odločila za 20-mestno numerično kodo, ki se namesti na zloženko pakiranja, kot je prikazano na sliki 10. Izmed 20 številke je 6 številke namenjenih za proizvajalčev kodo, ki je enaka kot kitajski »GTIN«, 9 številke kode zagotovi »SFDA«, nato sledijo še 4 številke, namenjene za kontrolno preveritev in inskripcijo. Uporabljen je format 128C linearne črtne kode, ki ne omogoča shranjevanja in dodatnih podatkov na kodo ter ne nudi visoke zaščite pred ponarejanjem. Rok za izvedbo serializacije po terapevtskih razredih je potekel konec leta 2011. Postavljen je bil pogoj, da mora vsako prodano zdravilo na kitajskem trgu, ki je izdelano doma ali uvoženo, vsebovati tako imenovano »China National Medicine Code«. Ta koda je zelo podobna »GTIN« kodi (26-29) in je predstavljena na sliki 10.

Zahteve za serializacijo oziroma označitev farmacevtskega izdelka z unikatno serijsko številko:

- neposredno ali predhodno natisnjene signature s kodami,
- vmesnik, ki vsebuje kitajsko bazo podatkov in s katerim se identificira črtne kode,
- linearna črna koda, ne 2D podatkovna koda kot v Evropi.



Slika 10: Primer 20-mestne kitajske numerične kode (30)

1.3.5.2 Indija

MoHFW (Ministry of Health & Family Welfare, Government of India) oziroma indijsko ministrstvo za zdravje je izdalo dokument, v katerem so predpisani naslednji koraki za zaščito farmacevtskih izdelkov. Prva faza, ki se je začela oktobra 2011, je zahtevala kodo, strukturirano po »GS1« standardu na primarnem pakiranju (pretisni omot) z »GTIN« kodo. »GS1« struktura kode je predvidena tudi na sekundarnem pakiranju (zloženki), ki vsebuje rok uporabe in serijsko številko. »GS1« struktura koda je predvidena tudi na terciarnem pakiranju (transportna škatla) z »GTIN«, datumom izteka roka uporabe, številko serije in »SSCC« (Serial Shipping Container Code) oziroma serijsko številko zabojnika v drugi fazi, ki se je začela na začetku leta 2013, se zahteva unikatna serijska številka na sekundarnem pakiranju oziroma na kartonski škatli.

V tretji fazi so zahtevali unikatno serijsko številko na primarno pakiranje (pretisni omot), in sicer do julija 2013 (13, 31). Indijski Pharmexcil (Pharmaceutical Export Promotion Council) priporoča za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanjem »barcoding« oziroma digitalno masovno serializacijo z edinstveno številko in uporabo holografske tehnologije. Če bodo državni organi sprejeli priporočila, bo imela indijska farmacevtska industrija eno leto časa, da implementira zahtevani kodni sistem.

1.3.5.3 Japonska

»Health, Labour and Welfare Ministry / Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations of Japan« zahteva serializacijo za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanjem. Za označitev primarnega pakiranja (ampule, vial) stične ovojnine morajo proizvajalci uporabiti »GS1« oziroma 2D podatkovno kodo, za označitev sekundarnega pakiranja (škatle z ampulami) »GS1« 2D podatkovna kodo, za označitev terciarnega pakiranja (transportne škatle) pa »GS1« 128C oziroma črtno kodo (30). Japonska načrtuje delno serializacijo posameznih produktov. Za označitev farmacevtskih izdelkov uporabljajo GS1 2D podatkovno kodo ali kodo GS1-128 (30).

1.3.5.4 Južna Koreja

Za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanji je južnokorejski Korea National Institute of Health (KNIH) oziroma nacionalni inštitut za zdravje izdal predpis, ki ureja pakiranje farmacevtskih izdelkov. Postavili so zahtevo, da je potrebno označevanje farmacevtskih izdelkov s serijsko številko in uporaba tehnologije »RFID«. V prvi fazi od začetka leta 2013 je predvideno označevanje z »GS1« 2D podatkovno kodo, ki vsebuje GTIN, številko serije, rok uporabe. Zahtevajo, da se številke, ki označujejo rok uporabe, in številka serije lahko razbereta s prostim očesom (32), kar je za uporabnike farmacevtskih izdelkov dobro, saj lahko hitro sami preverijo rok uporabe in številko serije. Za serializacijo zahtevajo uporaba GS1-128 kode ali »RFID«, na kateri se nahaja »GTIN«, serijska številka in rok uporabe. Nivo serializacije je predviden za sekundarno ovojnino, zloženko (32).

Serializacija se predvideva po naslednji časovnici:

- Vsi farmacevtski izdelki morajo vsebovati »GTIN«, rok uporabe in informacijo o številki serije do začetka leta 2013.
- Vsi farmacevtski izdelki morajo vsebovati »GTIN«, rok uporabe, informacijo o številki serije farmacevtskega izdelka in unikatno serijsko številko farmacevtskega izdelka do začetka leta 2015.

- Zaključek procesa vpeljave serializacije za vse farmacevtske izdelke do začetka leta 2017 (32).

1.3.5.5 Italija

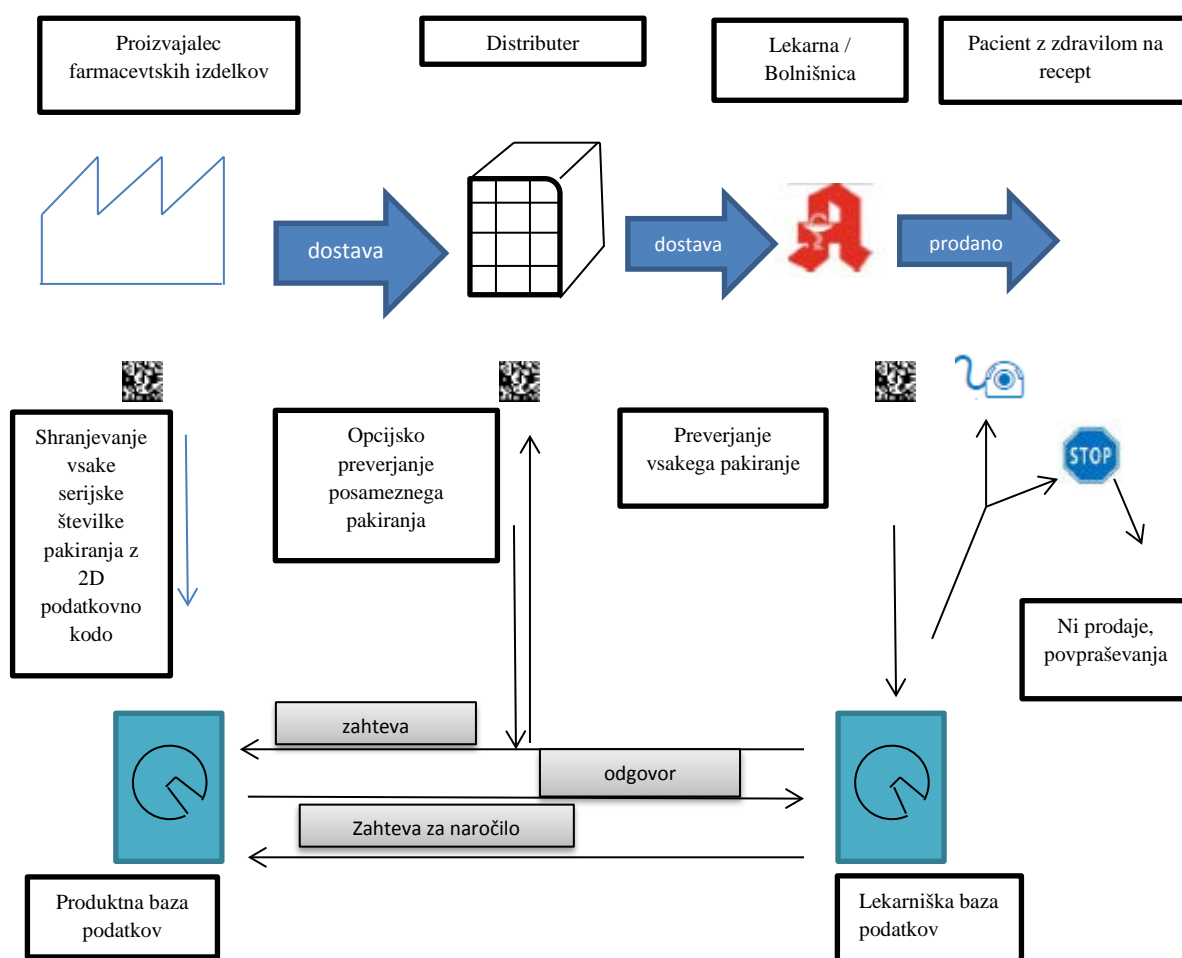
Italija ima uveden sistem, ki zahteva, da vsako pakiranje vsebuje unikatno oznako »bolini«. Ta vsebuje dve črtni kodi, to je produktno licenčno kodo (AIC kodo) in ločeno zaporedno številko, kot je prikazano na sliki 11. Italijani zahtevajo, da se zaporedna številka razbere s prostim očesom. »Bolinije« izdaja italijansko ministrstvo (33).



Slika 11: Primer italijanskega »bolinija« (8)

1.3.5.6 Nemčija

Nemčija je za zaščito pred ponarejanjem zdravil uporabila pilotni sistem označevanja farmacevtskih izdelkov, s katerim želijo zadostiti zahtevam direktive 2011/62/EU za nemški trg. Sistem so uvedli januarja 2013. Za serializacijo uporabljajo unikatno, serializirano 2D podatkovno kodo za vsako sekundarno pakiranje (zloženko). Z uvedbo 2D podatkovne kode si je Nemčija zagotovila sledenje od začetka do konca distribucijske poti v skladu s sistemom organizacije EFPIA. Za sledenje bo Nemčija imela 2 ločeni bazi podatkov, ena baza podatkov bo dosegljiva proizvajalcem farmacevtskih izdelkov, druga baza podatkov bo na voljo lekarnam. Distributerji farmacevtskih izdelkov pa imajo omogočen stalen dostop do produktne in lekarniške baze podatkov. Delovanje nemškega testnega sistema smo predstavili na sliki 12 (34).



Slika 12: Nemški testni sistem (34)

Na sliki 13 je predstavljen sistem izdelave lekarniške številke izdelka v Nemčiji.



Slika 13: Izdelava serijske številke »PPN« in »PZN« (35)

Nemška 2D podatkovna koda je sestavljena iz »PPN« (Pharmacy-Product number) oziroma farmacevtske produktne številke in na podlagi »PZN« (Pharmazentralnummer) oziroma nemške farmacevtske kode. Unikatna internacionalna standardizirana številka mora vsebovati številko serije, rok uporabe in serijsko številko. Na sliki 14 je predstavljen primer označitve zloženke v skladu z nemškim testnim sistemom, ki vsebuje 2D podatkovno kodo in »PPN«.



Slika 14: Primer uporabe nemške »PPN« na sekundarni ovojni z 2D podatkovno kodo in rokom uporabe (35)

Nemčija je pričela pilotno uporabljati unikatno serializirano 2D podatkovno kodo skladno s sistemom organizacije EFPIA. Slednji omogoča sledenje in unikatno označevanje farmacevtskih izdelkov, s čimer lahko sledimo vsakemu posameznemu pakiranju skozi celotno dobavno verigo farmacevtskega izdelka.

1.3.5.7 Francija

Za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanji je Francija leta 2007 sprejela zahteve za serializacijo z uporabo »CIP« 13 kode, ki jo je sprejela Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) oziroma Francoska agencija za zdravje in varnost izdelkov. Agencija je razširila »CIP« kodo na 13 številk (predhodnica je imela 7 številke). Leta 2008 so izdelali prve serije, ki so vsebovale 13-številčno »CIP« kodo na osnovi standarda kode EAN 128 in z uporabo 2D podatkovne kode (z rokom uporabe in serijsko številko). Francija od decembra 2010 za farmacevtske izdelke, ki se tržijo na njihovem trgu, zahteva EEC 200 podatkovno črtno kodo, sestavljeno iz »CIP« 13, številko serije in roka uporabe. Predhodno natisnjene signature ali »vinjete« vsebujejo ceno zdravila in črtno kodo (36).

1.3.5.8 Argentina

Argentina je za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanji predpisala postopek serializacije. Ministrstvo za zdravje je sprejelo zahteve z Resolucijo 435/11. Za nivo serializacije sekundarnega pakiranja (zloženko) se zahteva »GTIN« (Global Trade Item Number) oziroma globalna trgovska števila in številka serije. Tiskanje roka uporabe ali številka serije sta opsijska, predvideva pa se uporaba »GLN« (Global Location Number). Farmacevtski izdelek morajo proizvajalci označiti v skladu z »GS1« in 2D podatkovno kodo. »GS1« mora vsebovati »GTIN« in številko serije. Prva faza serializacije se je pričela 1. 1. 2012, začetek druge faze s končnimi zahtevami pa 1. 7. 2012 (37, 38).

1.3.5.9 Brazilija

Predlog postopka serializacije za Brazilijo je oblikovala nacionalna agencija ANVISA, ko je v začetku leta 2009 sprejela zakon (N° 11.903), s katerim je država predpisala proizvajalcem farmacevtskih izdelkov in distributerjem, da morajo postopoma uvesti sistem sledenja z elektronsko identifikacijo produktov in bazo podatkov, ki bo poskrbela za sledljivost. Brazilija je postavila rok za implementacijo sistema sledenja farmacevtskim izdelkom tri leta po sprejetju zakona. ANVISA zahteva, da se za sistem sledenja farmacevtskim izdelkom uporabi serijsko kodo v 2D podatkovni kodi. Z 2D podatkovno kodo želijo nadomestiti dosedanje črtne kode in zvišati nivo zaščite pred ponarejanji farmacevtskih izdelkov. Za zaščito zahtevajo tudi uporabo holograma (29, 39, 40).

2 NAMEN NALOGE

Na podlagi zbranih podatkov predstavlja ponarejanje zdravil veliko ekonomsko izgubo za celotno družbo po svetu. Dobički, ki se ustvarijo s prodajo ponarejenih zdravil, se ne vlagajo v razvoj novih zdravil in distribucijskih sistemov. Ponarejena zdravila predstavljajo hkrati veliko tveganje za zdravje ljudi, ki uporabljajo ponarejena zdravila. Največ ponarejenih zdravil je odkritih v državah v razvoju, ker nimajo ustreznega nadzora nad uradno distribucijsko potjo farmacevtskih izdelkov. V razvitih državah predstavlja povečano tveganje za dostop do ponarejenih zdravil spletna prodaja zdravil in prenizke kazni za distributerje in proizvajalce ponarejenih zdravil. Namen naloge je bil pripraviti pregled regulative na področju varovanja pred ponarejenimi farmacevtskimi izdelki. V nadaljevanju naloge bomo predstavili nove tehnologije, ki se uporabljajo za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanji, ter opisali njihove prednosti in slabosti.

3 METODE

3.1 Pregled metodoloških pristopov, uporabljenih pri izdelavi naloge

V nalogi bomo naredili raziskavo področja ponarejenih zdravil in zajeli stanje v določenem trenutku. Metodo deskripcije ali opisovanja bomo uporabili za pregled svetovne zakonodaje in pregled tehnologij za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanji. Pri analizi virov bomo uporabili znanstvene članke, ki so dostopni v knjižnicah iz podatkovnih baz Embase, Medline in PubMed in prosto dostopne vire na spletu. Patentirane tehnologije za zaščito pred ponarejanjem bomo iskali s pomočjo Google Patent Search brskalnikom. Za izdelavo naloge bomo naredili kritično analizo zbranih literaturnih virov in relevantne uporabili za izdelavo naloge. Metodo kompilacije ali povzemanja bomo uporabili za povzemanje znanstvenih člankov, patentov uporabljenih v nalogi. Metodo komparacije ali primerjave bomo uporabili za primerjavo tehnologij za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanji in opisali prednosti in slabosti.

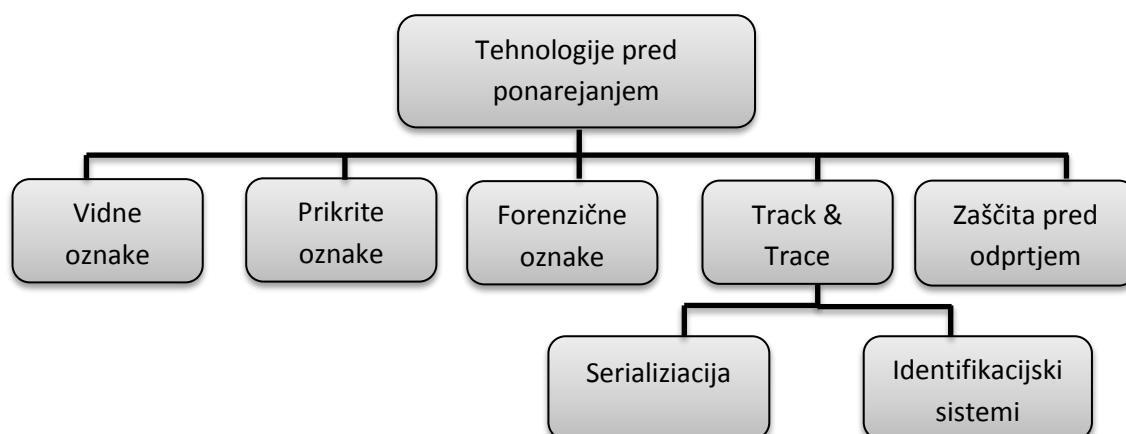
4 REZULTATI

4.1 Pregled tehnologij za preprečevanje ponarejanja zdravil

Za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanji so na voljo različne tehnologije. Vsaka tehnologija ima svoje prednosti in slabosti. Tehnologije zaščite farmacevtskih izdelkov pred ponarejanjem lahko razdelimo v naslednje skupine:

- vidne oznake (hologrami, oznake, ki spreminjajo barvo glede na kot gledanja) oziroma oznake, ki so vidne s prostim očesom,
- prikrite oznake (vgrajene nevidne slike, vodni tiski, nevidno tiskanje), nevidne oznake za človeško oko,
- forenzične oznake (nanomarkerji, signature z optičnimi vlakni, ramanski označevalci, kode z nanosenimi nanodelci),
- zaščita farmacevtskih izdelkov pred prvim odpiranjem,
- sistem sledenja zdravila oziroma zaščita celotne distribucijske poti farmacevtskega izdelka (izdelava elektronskega zapisa izvora farmacevtskega izdelka) ali masovna serializacija izdelkov z uporabo 2D podatkovnih kod ali uporabo »RFID« signatur.

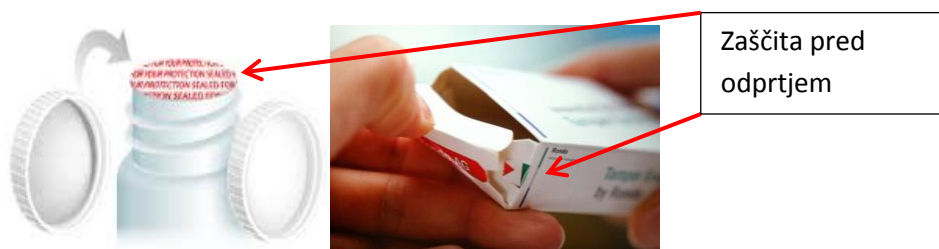
Na sliki 15 so shematsko predstavljene tehnologije za preprečevanje ponarejanja farmacevtskih izdelkov po zgoraj navedenih skupinah.



Slika 15: Tehnologije za zaščito pred ponarejanjem (41)

»Tamper-evident/tamper-resistant packing« oziroma zaščita originalnosti oziroma pristnosti farmacevtskega izdelka

To je zaščita v smislu, da je po odprtju sekundarne ovojnine z zdravilom vidno, da je bila ovojnina z zdravilom že predhodno odprta. Ovojnina z zdravilom ima indikator, ki se po prvem odprtju poškoduje. S pomočjo tega indikatorja je razvidno, da je bila ovojnina z zdravilom že odprta. Možna je namestitev zaščite tudi na stekleničke in transportne škatle in ostale vsebnike. Tehnologija ščiti uporabnike farmacevtskih izdelkov, da bi prejeli originalne farmacevtske izdelke in ne predhodno odprtih, kar bi lahko predstavljalo povečano tveganje za ponarejeni izdelek. Na sliki 16 so prikazani primeri uporabe teh zaščit na zloženci in plastičnem vsebniku (42).



Slika 16: Zaščita pred prvim odprtjem (41)

Preverjanje pristnosti izdelka

Za preverjanje pristnosti oziroma avtentičnosti farmacevtskih izdelkov uporabljamo vidne oznake, prikrite oznake in forenzične tehnologije označevanja. Zaščito farmacevtskega izdelka pred ponarejanjem za preverjanje pristnosti zdravila se lahko namesti na samo farmacevtsko obliko ali pa na primarno in/ali sekundarno ovojnino zdravila. Med tehnologije za preverjanje pristnosti uvrščamo holograme, obliko fotografije, ki omogoča prikazovanje podob v treh razsežnostih. Uporablja se jih lahko tudi za optično skladiščenje podatkov. Zaradi različnih možnosti rabe so hologrami zelo uporabni za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanjem in njihovo identificiranje. Vanje lahko umestimo prikrite funkcije, kot so umestitev slike, mikro besedilo, UV-občutljiva barvila in druga specializirana črnila, ki jih umestimo, predvsem za preveritev identitete. Z uporabo serializacije pri hologramih dosežemo tako preverjanje identitete kot tudi

sledljivost izdelka. V ta namen so razvili tehnologijo »binary encrypted holograms« oziroma binarno šifrirane holograme, ki se namestijo na farmacevtski izdelek.

Holograme uvrščamo k vidni zaščiti pred ponarejanjem. Med prikritimi sistemi identifikacije pristnosti izdelka pa se uporabljajo tehnologije »vgrajene slike«, ko na farmacevtsko ovojnino vgradimo prikrite slike, ki jih s prostim očesom ne opazimo. V skupino prikritih zaščit sodi tudi nevidni tisk oziroma kriptologija, ki je opisana v nadaljevanju naloge. Najnovejše metode, ki sodijo v skupino forenzičnih metod, pa omogočajo identifikacijo vsake posamezne tablete ali kapsule in predstavljajo najvišji nivo identifikacije zdravila, saj zdravilo lahko identificiramo, tudi če ni v stični farmacevtski obojnini (43, 44, 45).

Tehnologije sledenja farmacevtskega izdelka skozi celotno dobavno verigo

Tehnologije sledljivosti oziroma »Track & Trace« farmacevtskega izdelka smo že opisali v uvodu naloge, v poglavju o zakonskih podlagah serializacije. Za namen masovne serializacije se torej uporabljajo črtne kode, 2D podatkovne kode, »RFID« signature.

»E-pedigre«

Ameriški sistem sledljivosti, ki temelji na preverjanju transakcij z zdravilom, smo opisali v poglavju 1.3.2.

Podatkovni nosilci informacij o izvoru farmacevtskega izdelka

To so grafični sistemi, ki se uporabljajo za identifikacijo izdelkov. V ta namen se uporabljajo linearne in dvodimenzionalne 2D podatkovne kode ali »RFID« signature, ki omogočajo shranjevanje podatkov o izvoru farmacevtske oblike. Za identifikacijo »RFID« signatur se uporablja RFID (angl. radio frequency identifier) oziroma tehnologija radiofrekvenčne identifikacije, za identifikacijo 2D podatkovnih kod pa se uporabljajo posebni skenerji. Obe tehnologiji potrebuje za preveritev pristnosti povezavo s spletom (9, 24, 46, 47, 48).

Pristop s kombiniranjem različnih sistemov varovanja

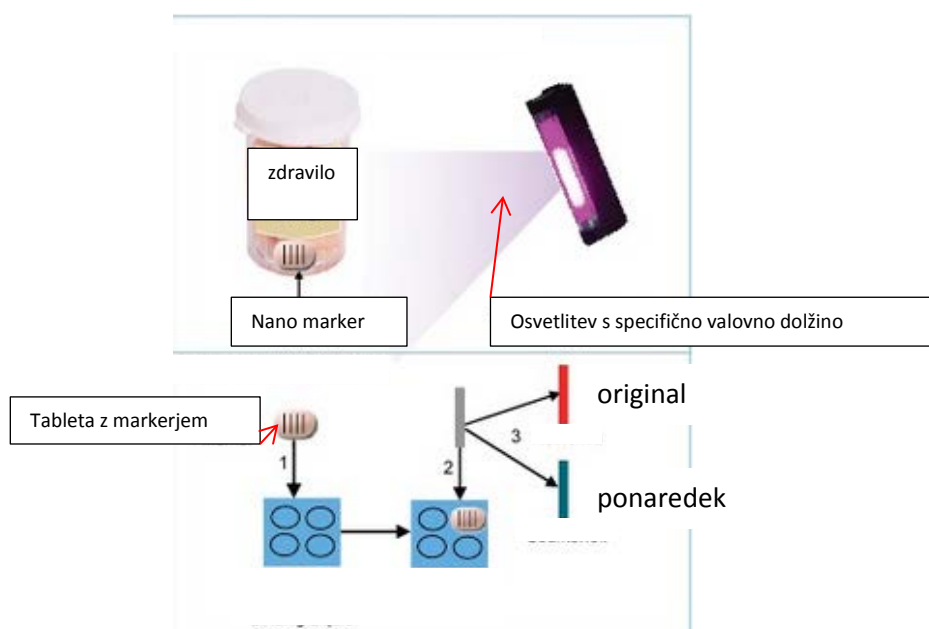
V primeru, ko pri izdelavi farmacevtskega izdelka uporabimo več sistemov za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanjem, dosežemo bolj zaščiten in robusten sistem, ki ga je veliko težje ponarediti. Uporaba produktne serializacije v kombinaciji z elektronskim »E-pedigreejem« zelo poveča nivo zaščite izdelka z vidika varnosti pred ponarejanjem. Zelo učinkovita kombinacija je tudi serializacija holografskih signatur, s katero dvignemo nivo zaščite izdelka. Uspešna je tudi kombinacija zaščite, pri kateri uporabimo 2D podatkovno kodo in »RDIF«, ko se transportne škatle identificira z »RDIF« signaturo, posamezno pakiranje (zloženko) pa z 2D podatkovno kodo. Slabost uporabe kombiniranih zaščit izdelkov se pokaže pri stroških izdelave posameznega pakiranega zdravila. Uporaba kombiniranih zaščit namreč zahteva uporabo bolj sofisticirane in drage opreme. Zato je smotrno, da se nivo zaščite zdravila načrtuje v skladu z oceno tveganja in seveda ceno zdravila. Večja kot je cena zdravila na trgu in s tem tudi verjetnost ponarejanja zdravila, višji nivo zaščite pred ponarejanjem je smotrno uporabiti. Primer uporabe kombinirane zaščite na farmacevtskem izdelku je prikazana na sliki 17.



Slika 17: Uporaba kombiniranih tehnologij za zaščito farmacevtskega izdelka (49)

4.1.1 Tehnologije označevanja zdravila z markerji z uporabo nanotehnologije

Novosti pri označevanju zdravil predstavlja uporaba nanotehnologije, ki omogoča označevanje vsake tablete posebej. Nanotehnološki markerji so velikosti reda (50-5000 nm). Nanomarkerje se lahko nanese na ovojnino (tonerje, etikete) in/ali na posamezno enoto zdravila (tableto, kapsulo ...). Odkrivamo jih s pomočjo virov svetlobe s specifično valovno dolžino, pod katero se markerji obarvajo. Farmacevtski izdelki, ki so označeni z nanomarkerji, potrjujejo pristnost s principom obarvanja. Ta princip je predstavljen na sliki 18 (12).

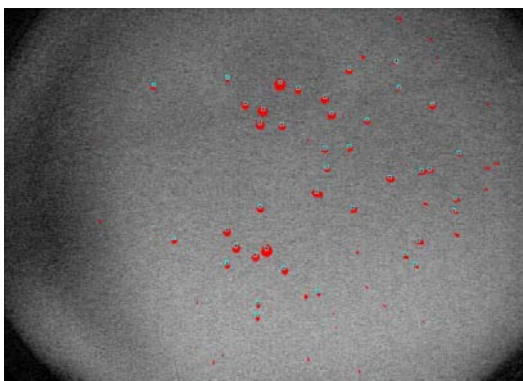


Slika 18: Detekcija nanomarkerjev (12)

Z dodajanjem markerjev v sestavo farmacevtske oblike se doseže najvišji nivo varovanja zdravila pred ponarejanjem, saj z tableto ali kapsulo lahko identificiramo posamezne tablete ali kapsule. Markerji, ki se uporabljajo za označevanje farmacevtskih oblik, morajo biti brez vonja, okusa in farmakološkega učinka ter morajo biti odobreni za humano uporabo. Test za identifikacijo pristnosti zdravila je zelo hiter, saj se farmacevtsko obliko le izpostavi posebni receptorski tekočini. Ob združitvi se receptorska tekočina ob prisotnosti markerja iz farmacevtske oblike obarva. V primeru originalnega

farmacevtskega izdelka, ki vsebujejo markerje, ti obarvajo receptorsko tekočino, v katero smo izpostavili farmacevtsko obliko. Če farmacevtski izdelek ne vsebuje markerjev, se receptorska tekočina ne obarva in tako razkrije ponarejenost farmacevtskega izdelka.

Podjetje Kodak je patentiralo tehnologijo (Kodak Traceless Tehnology), ki deluje na podlagi prahov, ki so brez vonja in barve. Markerji namreč ne smejo vplivati na lastnosti farmacevtskega izdelka in ne smejo reagirati s pomožnimi snovmi in z zdravilno učinkovino v zdravilu. Markerji tudi ne smejo spremeniti farmakološkega učinka zdravila oziroma povzročati dodatnih stranskih učinkov zdravila, ki vsebuje markerje. Te prahove se lahko dodaja k signaturam farmacevtske oblike, lahko pa jih dodajamo v sestavo farmacevtske oblike. Markerje lahko zaznamo tudi s pomočjo patentiranega ročnega identifikatorja. Prikaz zaznavanja delcev s pomočjo patentiranega detektorja je predstavljena na sliki 19 (50).



Slika 19: Detekcija markerjev z reakcijo obarvanja (50)

Nanos markerjev je naključen zato je ponarejanje nanosa markerjev onemogočeno. Za vsak nanos markerja izdelamo sliko z zbranimi podatki o porazdelitvi markerjev. S pomočjo formule, ki je sestavljena iz algoritma, nastane unikatni »prstni odtis« za vsak posamezni nanos markerjev. Unikatni ID shranimo v zavarovano elektronsko bazo podatkov. Z ročnim identifikatorjem izdelamo sliko nanosa markerjev in določimo pozicijo markerjev po površini, kot je to prikazano na sliki 19. Za preverjanje originalnosti primerjamo dobljeno sliko z ročnim identifikatorjem s tisto, ki je nastala pri izdelavi farmacevtske ovojnine. V primeru ujemanja porazdelitve markerjev po površini farmacevtske ovojnine sistem poda pozitiven odgovor oziroma potrdi originalnost farmacevtske ovojnine.

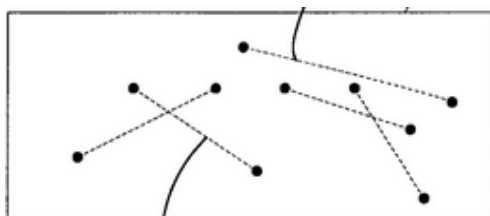
4.1.2 Signatura z optičnimi vlakni

Podjetje Microsoft Corporation je za zaščito svojih izdelkov pred ponarejanji patentiralo uporabo signature, ki vsebuje optična vlakna oziroma lastnost optičnih vlaken, da je porazdelitev v vsaki signaturi unikatna in se nikoli ne ponavlja. Porazdelitev optičnih vlaken na signaturi je torej naključna, zato jo je nemogoče ponoviti oziroma ponarediti, kot je to predstavljeno na sliki 20 (51).



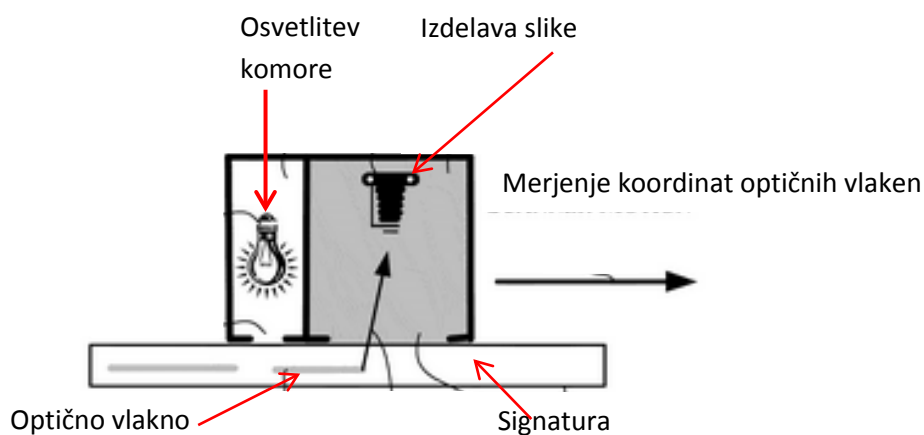
Slika 20: Signatura z naključno porazdelitvijo optičnih vlaken (51)

Za vsako izdelano signaturo z optičnimi vlakni se določijo koordinate v prostoru in shranijo v bazi podatkov. Opisani postopek ponovimo za vsako izdelano signaturo z optičnimi vlakni. Na sliki 21 je predstavljen postopek določanja koordinat na signaturi z optičnimi vlakni.

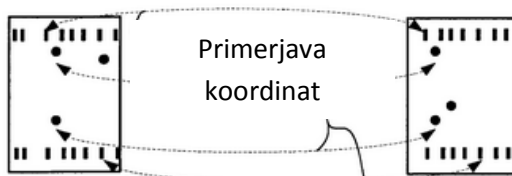


Slika 21: Določitev koordinat na signaturi z optičnimi vlakni (51)

Za preverjanje pristnosti signature z optičnimi vlakni uporabljamo video kamero, s pomočjo katere identificiramo porazdelitev optičnih vlaken po površini signature. Izmerjeno porazdelitev optičnih vlaken primerjamo z meritvijo, ki je bila opravljena pri izdelavi signature z optičnimi vlakni. V primeru ujemanja je potrjena pristnost signature z optičnimi vlakni. Postopek preverjanja pristnosti signature z optičnimi vlakni je predstavljena na sliki 22. Video kamera izdela meritve porazdelitve optičnih vlaken po površini signature.

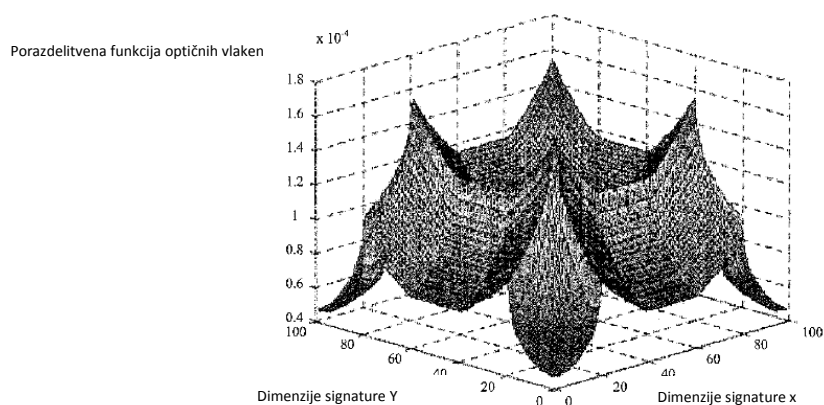


Slika 22: Določevanje porazdelitve optičnih vlaken na signaturi (51)



Slika 23: Primerjava izvorne porazdelitve in meritvijo, ki jo je opravila video kamera (51)

Dobljene koordinate optičnih vlaken numerično obdelamo in ponazorimo s porazdelitveno funkcijo. Na sliki 24 je predstavljena 2-dimenzionalna slika, ki je nastala z zbranimi podatki o porazdelitvi optičnih vlaken.

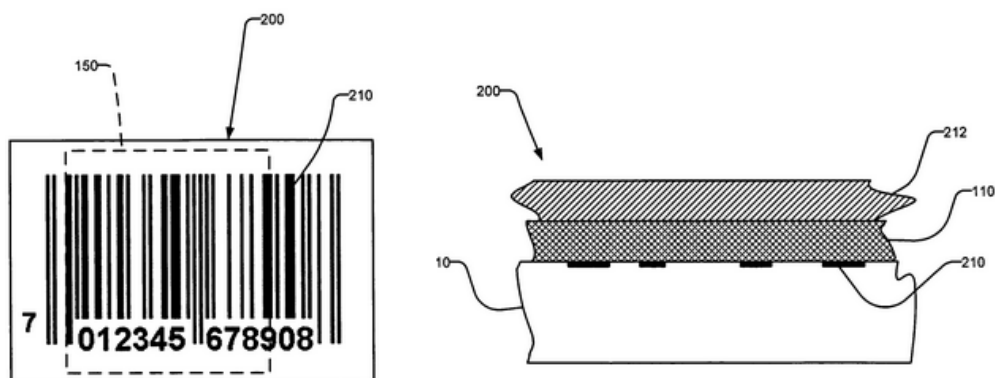


Slika 24: 2D slika, izdelana na podlagi dobljenih koordinat optičnih vlaken (51)

Izdelana porazdelitvena funkcija po prostoru predstavlja edinstven »prstni odtis« vsake izdelane signature z optičnimi vlakni. Sistem preveri porazdelitev optičnih vlaken, če se ta ujema z izvorno sliko, poda pozitiven odgovor, da je signatura z optičnimi vlakni pristna oziroma da ni ponarejena.

4.1.3 Črtna koda z dodanimi raman označevalci

Podjetje Axsun Technologies je patentiralo označevanje črtnih kod s tako imenovanimi raman označevalci, tj. organskimi monomeri ali polimeri, ki vsebujejo ramansko aktivne komponente, kot je azometin, ali kovinske nanodelce. Ramansko aktivne komponente dodamo na črtno kodo s postopkom tiskanja, ki je podoben tiskanju z brizgalnimi (inkjet) tiskalniki. Na sliki 25 je predstavljena črtna koda z dodanimi ramansko aktivnimi komponentami v tlorisnem pogledu in v prerezu (52).

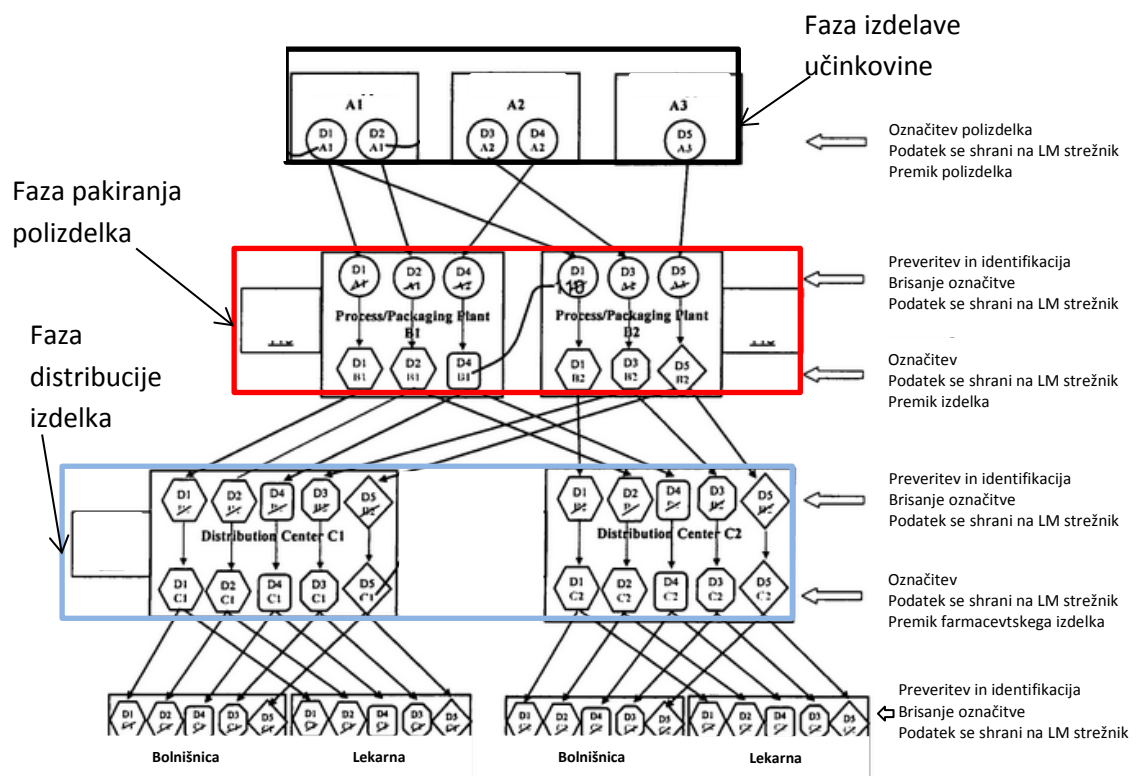


Legenda :

- Oznaka 200 predstavlja črtno kodo z dodanimi ramansko aktivnih komponentami.
- Oznaka 10 predstavlja papir, signaturo ali plastiko.
- Oznaka 210 predstavlja prostorsko kodirano informacijo, kot je potiskana črtna koda.
- Oznaka 212 predstavlja oblogo oziroma zaščito ramanskih označevalcev.
- Oznaka 110 predstavlja ramanske označevalce.
- Oznaka 150 predstavlja regijo za označitev z ramanskimi označevalci.

Slika 25: Črtna koda z dodanimi ramansko aktivnimi komponentami (52)

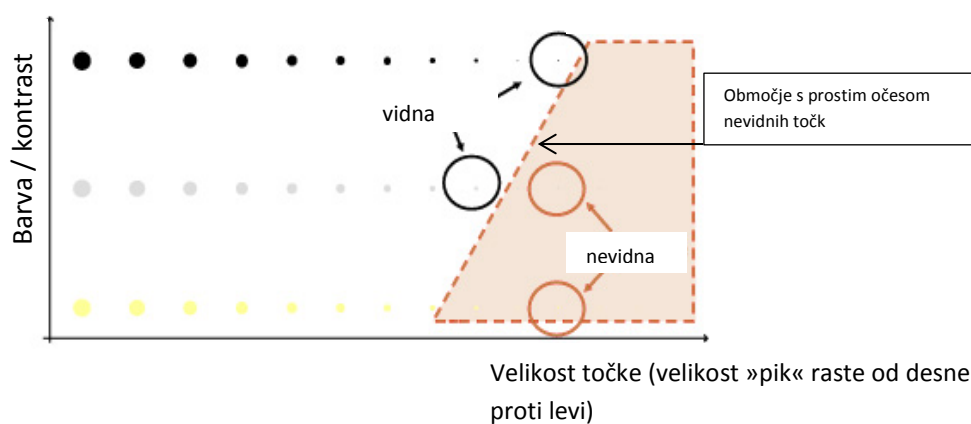
Novi način predvideva enotno bazo shranjevanja podatkov dobljenih spektrov z uporabo ramanske spektroskopije in povezavo skozi celoten proces proizvodnje zdravila v tako imenovani LM sistem. V fazi izdelave zdravila črtno kodo označimo z ramanskimi označevalci, dobljeni podatek pošljemo v LM sistem. V distribucijskem centru najprej identificirajo črtno kodo z ramanskimi označevalci, sistem preveri, ali je črtna koda pristna. Nato se ramanske označevalce izbriše iz črtno koda. V naslednjem koraku se črtno kodo ponovno označi z ramanskimi označevalci in pošlje podatek v LM proces. Ramanski označevalci se zbrisejo tako, da se poveča moč laserja ali pa se spremeni njegova valovna dolžina. S pomočjo laserja se izmeri ramanski spekter. Sistem omogoča sledenje skozi celotno distribucijsko pot zdravila in zbira podatke v LM sistemu. Sistem predvideva po vsakem premiku zdravila po distribucijski poti brisanje ramanskih označevalcev, zato je ponarejanje kode z ramanskimi označevalci onemogočeno. Na sliki 26 je shematsko predstavljena distribucijska pot zdravila in sistem zaščite s črtnimi kodami, ki vsebujejo ramansko aktivne elemente (52).



Slika 26: Distribucijska pot zdravila, označenega s črtnimi kodami z ramansko aktivnimi komponentami (52)

4.1.4 Uporaba kriptologije oziroma nevidna označitev ovojnine zdravila

Za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanjem je uporabna tudi kriptologija. Kriptologija je nevidno digitalno markiranje oziroma označitev, ki se lahko nanaša na sekundarno ovojnino, signature, pretisne omote. Za nevidno označitev se uporabljajo klasična črnila, ki se uporabljajo za tiskanje na farmacevtsko ovojnino, vendar je velikost točk tako majhna, da jih s prostim očesom ne vidimo. Podjetje AlpVision je patentiralo tehnologijo »Cryptoglyph®«, ki se lahko uporablja tudi za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanji. Za zaščito se izdelava slikovna datoteka, ki vsebuje šifrirane podatke, ki se jih nanese pred rednim potiskom farmacevtske ovojnine. Na površino farmacevtske ovojnine se nanesejo nevidne točke velikosti od 10 do 20 mikronov. Nanos teh točk je naključen in jih s prostim očesom ne moremo videti. Za umestitev točk na površini farmacevtske ovojnine se uporabijo nepravilnosti na površini, tako da se točke umesti v majhne luknjice (40-80 mikronov). Na sliki 27 je prikazan velikostni razred pik, ki jih lahko zaznamo s prostim očesom (53, 54).



Slika 27: Velikostni razred natisnjenih točk (53,54)

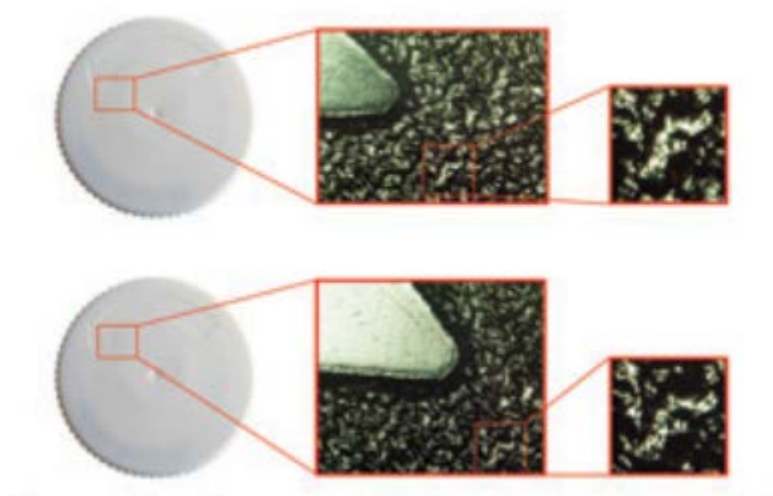
Točke so unikatno porazdeljene za vsako farmacevtsko ovojnino. Pri kriptologiji so točke popolnoma nevidne, ker so tako majhne, da jih s prostim očesom ne vidimo. Registracijske odobritve za farmacevtske izdelke, ki vsebujejo nevidne pike na farmacevtski ovojnini, niso potrebne, ker ne spreminjamo videza potiskane ovojnine. Kriptologijo je mogoče vključiti že na obstoječo potiskano farmacevtsko ovojnino. Za vpeljavo tehnologije ni potrebno na novo oblikovati in razvijati potiskane farmacevtske ovojnine. Za zaščito se

uporablja 128-bitni šifrirni ključ, ki ga je zelo težko dešifrirati. Na sliki 28 je prikazana umestitev nevidnih točk na potiskano ovojnino (53, 54).



Slika 28: Umestitev nevidnih točk na potiskano ovojnino (53, 54)

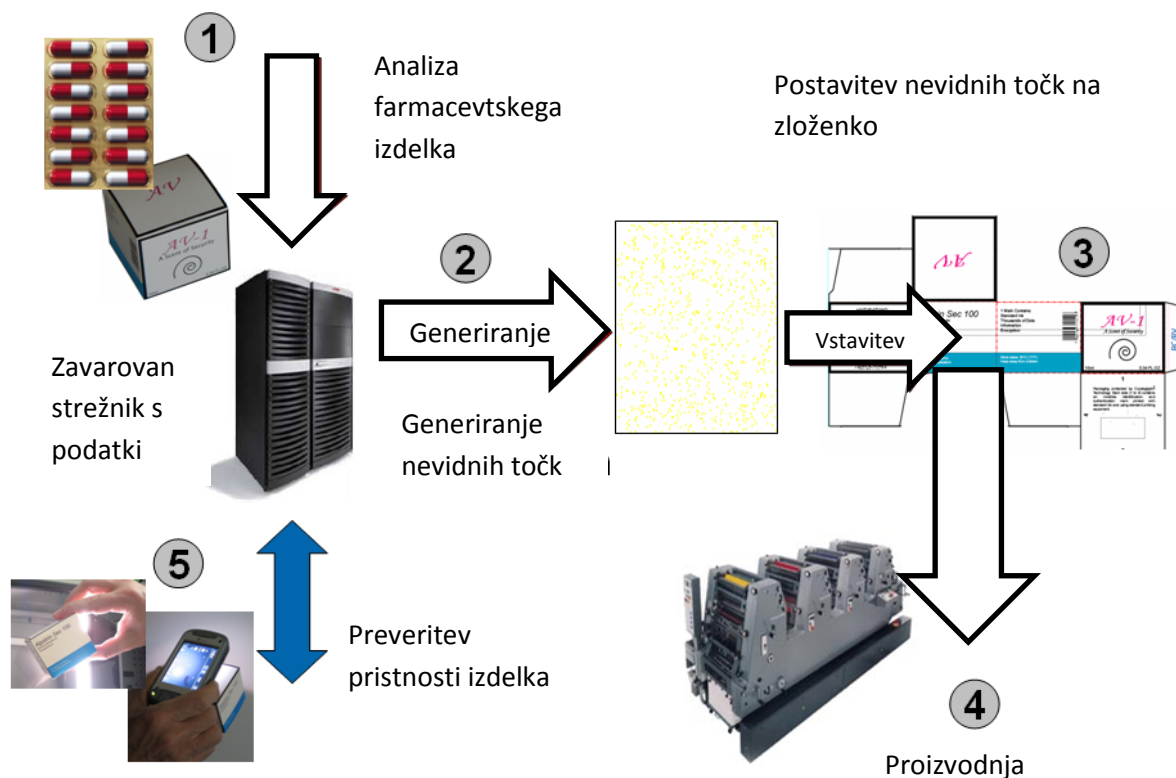
Tehnologija omogoča namestitve kriptologije tudi na plastične vsebnike. Analizirati moramo površino plastičnega vsebnika oziroma poiskati edinstvene vdolbine na površini plastičnega vsebnika. Na ta način lahko sledimo vsej obojnini, ki je bila izdelana iz istega kalupa. Farmaceutska ovojnina, ki je izdelana iz istega kalupa, ima na površini edinstvene vdolbine, ki se odražajo na vsakem izdelanem plastičnem vsebniku. Vsak kalup, ki se uporablja za vlivanje plastičnih vsebnikov, se analizira in shrani v bazo podatkov. Identifikacija plastičnih vsebnikov je mogoča samo za tiste plastične vsebnike, katerim smo predhodno analizirali površino kalupa. Na sliki 29 je predstavljen edinstven odtis na plastičnem vsebniku, ki pa ni viden s prostim očesom (53, 54).



Slika 29: Prikaz dveh različnih plastičnih vsebnikov z edinstvenimi vdolbinami (53, 54)

Za preverjanje pristnosti se lahko uporablja klasični optični čitalnik oziroma moderni »pametni« mobilni telefon. Preverjanje identitete in pristnosti izvedemo z analizo izdelane slike v programu »Krypsos«. Izdelano sliko pošljemo na zavarovani strežnik, kjer sliko analizirajo in podajo povratno informacijo o pristnosti izbranega izdelka. Tako lahko preverimo identiteto farmacevtskega izdelka v nekaj sekundah kjerkoli po svetu. Za preveritev oziroma identifikacijo potrebujemo povezavo s spletom (brez spletne povezave ne moremo izvesti identifikacije farmacevtskega izdelka). Celoten postopek umestitve kriptologije v obstoječo farmacevtsko ovojnino je sestavljen iz petih ključnih točk in je predstavljen na sliki 30:

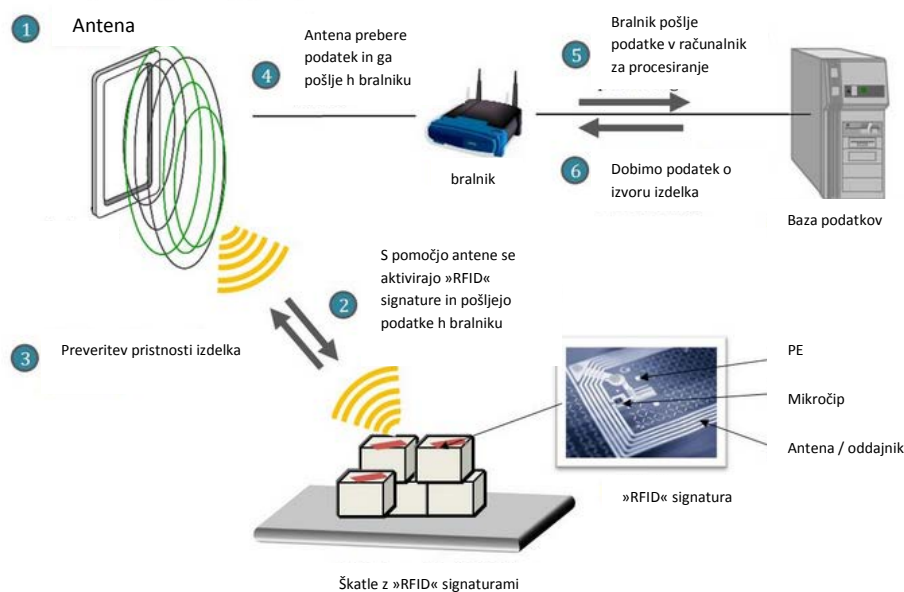
- analiza izdelka oziroma farmacevtske ovojnine,
- generiranje kriptologije oziroma umestitev nevidnih točk na obstoječo farmacevtsko ovojnino,
- tiskanje nevidnih točk na obstoječo farmacevtsko ovojnino,
- proizvodnja farmacevtskega izdelka,
- preveritev oziroma identifikacija farmacevtskega izdelka.



Slika 30: Postopek zaščite farmacevtskega izdelka z uporabo kriptologije (53, 54)

4.1.5 Uporaba »RFID« tehnologije za zaščito pred ponarejanjem farmacevtskih izdelkov

RFID ali radijska frekvenčna identifikacija omogoča hitro identificiranje palet, škatel in tudi posameznih škatlic. Na sekundarno ali terciarno farmacevtsko ovojnino namestimo signature, ki oddajajo radijske frekvenčne valove. Signature vsebujejo identifikacijsko številko in informacijo o izdelku. Ta tehnologija omogoča spremljanje izdelka skozi celotno distribucijsko verigo, saj lahko spremljamo in identificiramo vse premike v dobavni verigi farmacevtskega izdelka. Sistem omogoča avtomatsko identifikacijo prejetega blaga z uporabo posebne antene. Predhodno mora biti na izdelek nameščena »RFID« signatura, podatki o izdelku pa morajo biti shranjeni na centralni strežnik. Podatki se preverjajo ob vsaki identifikaciji izdelka (ob premiku izdelka na drugo lokacijo). Vsaka RFID signatura, ki je nameščena na farmacevtsko ovojnino, vsebuje čip in anteno. Za delovanje sistema potrebujemo povezavo z internetom, s pomočjo katerega primerjamo zbrane podatke s tistimi, ki so bili predhodno shranjeni na strežnik. Čitalnik dekodira podatke, ki so kodirani v integriranem vezju (silicijevemu čipu), in podatke prenese v obdelavo v računalnik. Na sliki 31 je prikazan primer identifikacije izdelka, ki vsebuje »RFID« signaturo (9, 16, 47, 48).



Slika 31: »RFID« identifikacija farmacevtskega izdelka (16)

Prednost »RFID« tehnologije je hitrejše identificiranje izdelkov, saj omogoča identifikacijo več izdelkov skupaj. »RFID« signature so trpežne in robustne in se lahko uporabijo v okolju s povečano vlago in višjo temperaturo. »RFID« identifikacija omogoča identifikacijo na daljavo, ni potreben direktni stik.

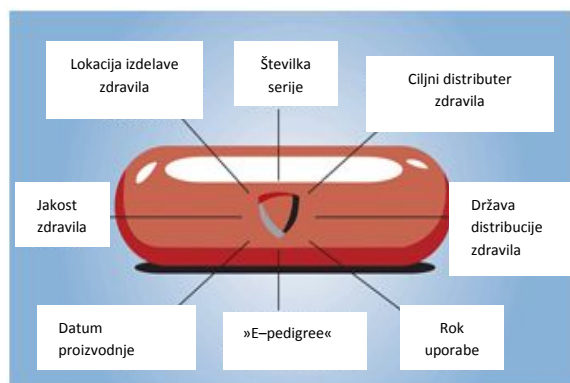
»RFID« tehnologija omogoča dobro zaščito pred ponarejanjem farmacevtskega izdelka, njena slabost je v identifikaciji »RFID« signatur na vsebnikih iz kovine ali vsebnikov, ki vsebujejo tekočino, saj to vpliva na oddajanje radijskih frekvenčnih valov. Številna podjetja, ki proizvajajo originatorske farmacevtske izdelke, so svoje izdelke zaščitile z »RFID« tehnologijo. Primeri uporabe »RFID« tehnologije pri farmacevtskih zdravilih so predstavljeni v tabeli 1.

Tabela I: Farmacevtski izdelki s signaturo RFID (24)

FARMACEVTSKI PROIZVAJALEC	FARMACEVSKI IZDELEK
Pfizer Inc.	Viagra
GlaxoSmithKline pharmaceuticals Ltd	Trizivir
Purdue pharma L.P	Oxycontin

4.1.6 Uporaba »NanoEncryption®« tehnologije za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanji

Podjetje Nanoink je izdelalo tehnologijo »NanoCodes« oziroma nanokode, ki omogočajo zaščito individualne farmacevtske oblike, kot so posamezne tablete, kapsule. Na nanokode lahko proizvajalec farmacevtskih izdelkov shrani podatke o izvoru farmacevtske oblike (odmerek, rok uporabe), informacije o proizvajalcu (lokacija, datum, številko serije) in informacije o distribuciji zdravila (državo, distributerje). Tehnologijo nanoenkripcije je mogoče že predhodno implementirati na želatinaste kapsule pri proizvajalcu le teh. Nanoenkripcija se umesti na zunanji ovoj prazne želatinaste kapsule. Nanokoda vsebuje tri obloge z varovalnimi karakteristikami. Na sliki 32 je shematski prikaz umestitve nanokode na želatinasto kapsulo (55, 56).



Slika 32: Umestitev nanokode na želatinasto kapsuli (55, 56)

Nanokode se lahko namesti tudi na sisteme sledljivosti, kot sta »RFID« signatura in 2D podatkovna koda. Za identifikacijo nanokode se uporablja posebna v ta namen razvita sofisticirana oprema. Tehnologija omogoča hitro identifikacijo in sledljivost vsake izdelane tablete ali kapsule, ki je bila vrnjena iz trga. Postopek implementacije »NanoEncryption« tehnologije je prikazan na sliki 33.



Legenda:

1. Proizvajalec označi vsako posamezno želatinasto kapsulo z uporabo patentirane »NanoEncryption« tehnologije in jih distribuira k svojim pogodbenim partnerjem, proizvajalcem farmacevtskih izdelkov.
2. »Nanoguardians« center predpiše zdravila, za katera želi pridobiti vzorce.

3. Za identifikacijo pristnosti izdelka se pošljejo naključno vzeti vzorci iz lekarn v »NanoGuardian« zbirni center.
4. Zbrani vzorci se pošljejo z zavarovano pošto v »NanoGuardian« zbirni center.
5. Spletni ponudniki zdravil pošljejo vzorce direktno v »NanoGuardian« zbirni center.
6. »NanoGuardian« zbirni center identificira vzorce v roku 24 ur in poda odgovor o pristnosti farmacevtskega izdelka.
7. Rezultati testov se objavijo na zavarovan portalu, do katerega imajo dostop partnerji podjetja »NanoGuardian«.

Slika 33: Postopek umestitve nanokode na farmacevtski izdelek (55, 56)

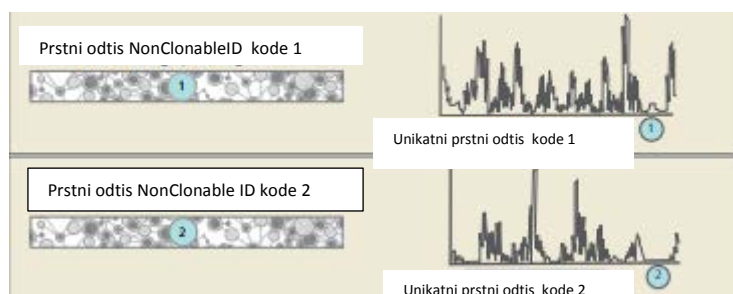
4.1.7 Uporaba klasične kode v kombinaciji z »NonClonableID™« kodo

Tehnologija deluje po inovativnem postopku izdelave posebne kode z uporabo mikro- in nanodelcev. Vsaka izdelana »NonClonableID™« koda je edinstvena in je zaradi lastnosti nano- in mikrodlecev, ki se uporabljajo pri izdelavi »NonClonableID™« kode, ne moremo ponarediti. Porazdelitev mikro- in nanodelcev na »NonClonableID™« kodi je naključna, kar omogoča identifikacijo vsake posamezne »NonClonableID™« kode. Na sliki 34 je predstavljena kombinacija klasične črtne kode z »NonClonableID™« kodo.



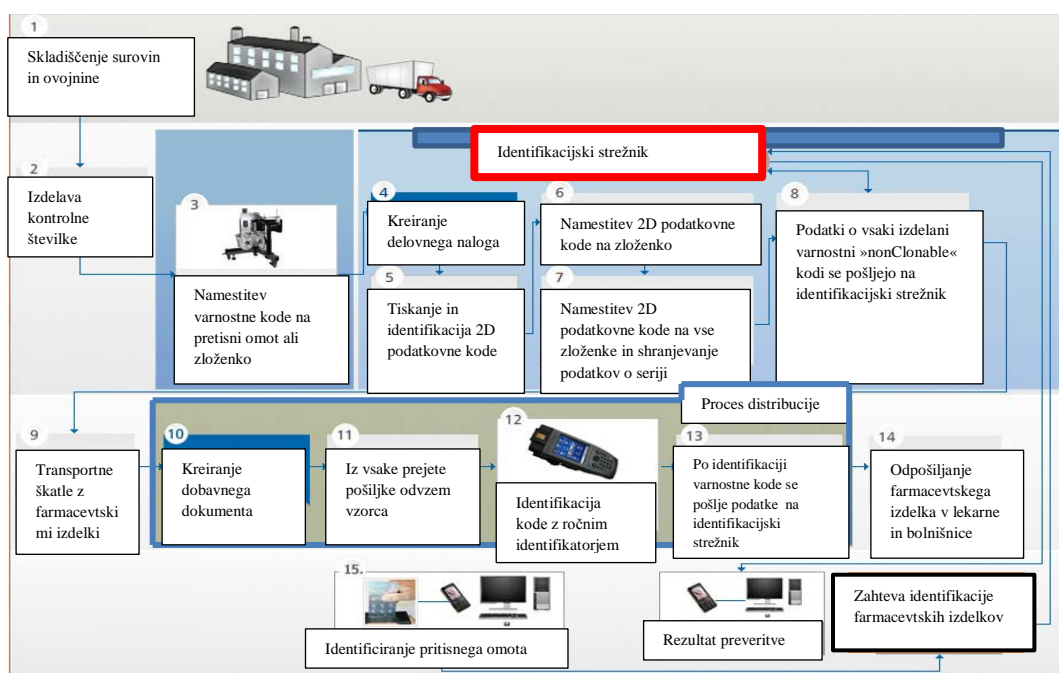
Slika 34: Umestitev nanokode v klasično črtno kodo in na holografsko signaturo (41)

Za vsako izdelano »NonClonableID™« kodo izdelamo »prstni odtis« porazdelitve delcev po kodi, kot je prikazano na sliki 35.



Slika 35: Porazdelitev delcev na »NonClonableID™« kodi (41)

Tehnologija omogoča namestitve varnostne kode tudi na pretisne omote, holografske signature, sekundarno ovojnino in na zaščito pred prvim odprtjem. Za identifikacijo se uporabljajo posebni identifikatorji, ki so jih razvili za branje »NonClonableID™« kod. Z uporabo te tehnologije se lahko preverja zaloga, odpoklice s trga in rok uporabe farmacevtskega izdelka. Na sliki 36 je predstavljen umestitev tehnologije v proces izdelave farmacevtskih izdelkov.



Slika 36: Umestitev tehnologije v proces izdelave farmacevtskega izdelka (41)

Na sliki 36 je predstavljen postopek umestitve »NonClonable« kode na farmacevtsko ovojnino. Tehnologija omogoča umestitev »NonClonable« kode na pretisne omote, zloženko in transportne škatle. Sistem predvideva umestitev »nonClonable« kode na farmacevtsko ovojnino že pred samo izdelavo farmacevtskega izdelka. Pri izdelavi

farmacevtskega izdelka se pošljejo podatki o izvoru farmacevtskega izdelka na zavarovani strežnik, ki hrani informacije o izvoru farmacevtskih izdelkov. S pomočjo posebnih čitalcev identificiramo »NonClonable« kodo in tako v fazi distribucije zdravila preverjamo identiteto oziroma izvor farmacevtskega izdelka.

Na sliki 37 je predstavljen postopek identifikacije farmacevtskega izdelka z »NonClonable« kodo. Sistem potrebuje za preverjanje identitete farmacevtskega izdelka dostop do spleta.

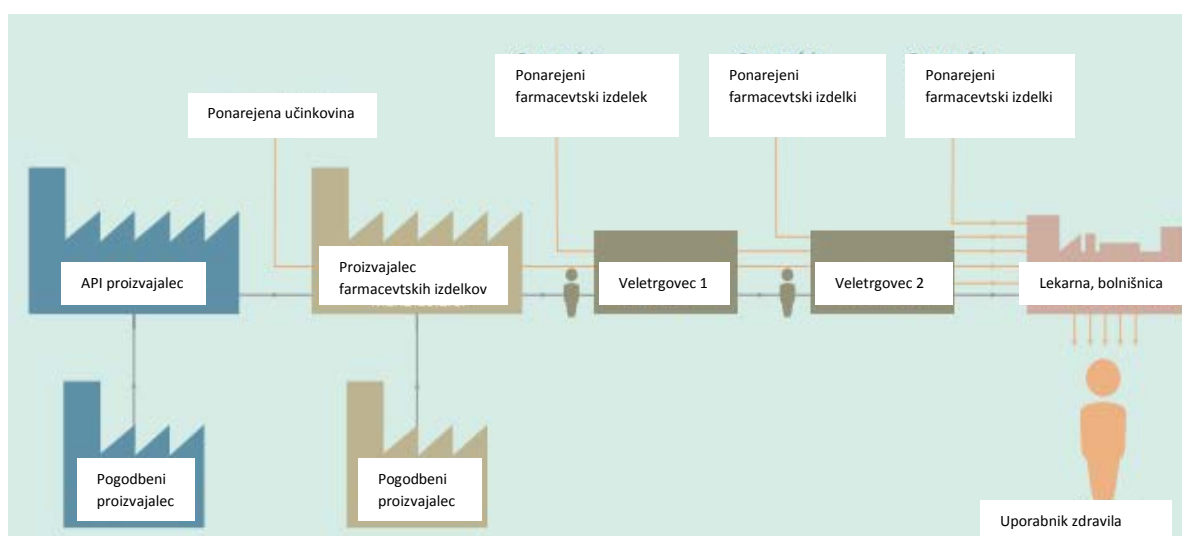


Slika 37: Preverjanje identitete farmacevtskega izdelka z uporabo »NonClonable« kode (41)

5 RAZPRAVA

Po pregledu svetovne zakonodaje in tehnologij za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanji smo ugotovili, da obstajajo različni sistemi za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanjem. Najprej bomo naredili primerjavo »Track & Trace« tehnologij oziroma tehnologij, ki omogočajo sledenje farmacevtskemu izdelku skozi celotno distribucijsko pot.

Za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanjem za namen sledljivosti na izdelke nameščamo tako imenovane »nosilce podatkov« o izvoru farmacevtskega izdelka. V svetu se uporabljata predvsem 2D podatkovne kode in »RFID« signature. Z uporabo »Track & Trace« sistema in masovno serializacijo ščitimo uradno distribucijo pot zdravila in preprečujemo vstop ponarejenim farmacevtskim izdelkom. Na sliki 38 je predstavljen primer uradne distribucijske poti in možni prehodi ponarejenega zdravila v uradno distribucijsko pot. Z ustrežno označitvijo farmacevtskih izdelkov z 2D podatkovno kodo in »RFID« signaturami onemogočamo prehod ponarejenih zdravil v uradno distribucijsko pot.




Slika 38: Vstop ponarejenega zdravila v uradno distribucijsko pot farmacevtskega izdelka (41)

Z masovno serializacijo vsakega izdelanega posameznega pakiranja farmacevtskega izdelka z uporabo 2D podatkovnih kod ali »RFID« signatur ustvarimo kompleksen sistem,

ki onemogoča vstop ponarejenemu farmacevtskemu izdelku v uradno distribucijsko pot. Izdelek brez ustrezne identifikacije ne more narediti premika po distribucijski poti. Tako izločimo vse morebitne ponarejene farmacevtske izdelke. Sistem sledljivosti deluje tako, da izvedemo identifikacijo zdravila po vsaki spremembi lokacije. »RFID« in 2D podatkovne kode sta trenutno najprimernejši tehnologiji za sledenje farmacevtskim izdelkom po distribucijski poti. V nadaljevanju naloge bomo predstavili prednosti in slabosti teh dveh tehnologij označevanja farmacevtskih izdelkov. V tabeli 2 so predstavljene prednosti in slabosti uporabe 2D podatkovne kode za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanji.


Tabela II: Prednosti in slabosti 2D podatkovne kode

2D PODATKOVNA KODA	
PREDNOSTI:	
Nizki stroški dodelitve oznake na farmacevtsko ovojnino.	
Nizki stroški vpeljave tehnologije 2D podatkovne kode na ovojnino farmacevtskih izdelkov.	
Možnost umestitve 2D podatkovne kode na vso farmacevtsko ovojnino.	
Možnost shranjevanja podatkov na 2D podatkovno kodo, vendar je možno shraniti malo podatkov (okoli 3 KB).	
Za 2D podatkovne kode so izdelani standardi.	
SLABOSTI:	
Možno je podvajanje ali spreminjanje 2D podatkovne kode.	
Za identifikacijo 2D podatkovne kode moramo namestiti kodo na vidno mesto in omogočiti direktni stik s čitalcem kode, kar ne omogoča skriti nalepko v notranjost farmacevtske ovojnine, omogoča pa identificiranje 2D podatkovne kode do 4 m.	
Identifikacija vsakega posameznega pakiranja posebej.	
2D podatkovna koda ne omogoča spreminjanje podatkov, ko je natiskana na farmacevtsko ovojnino.	
2D podatkovne kode je možno kopirati in tudi ponarediti.	

Bistvena prednost uporabe 2D podatkovne kode je nizka cena namestitve kode na farmacevtsko ovojnino in dostopnost standardov za oblikovanje 2D podatkovne kode.

Za »RFID« signature so standardi izdelave signature še v izdelavi. Za uspešno identifikacijo 2D podatkovnih kod moramo uporabiti tehnologije tiskanja, ki omogočajo tiskanje 2D podatkovnih kod ustrezne kakovosti. Nekakovostno tiskanje 2D podatkovnih kod lahko povzroči, da natisnjene 2D podatkovne kode ne bomo mogli identificirati in nam bo dajala napačne rezultate. Testi so pokazali, da zanesljivost identifikacije 2D podatkovnih kod niso 100 % in lahko dajejo lažne napačne rezultate (57). V tabeli 3 so predstavljene prednosti in slabosti »RFID« signature za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanji.

Tabela III: Prednosti in slabosti RFID signature

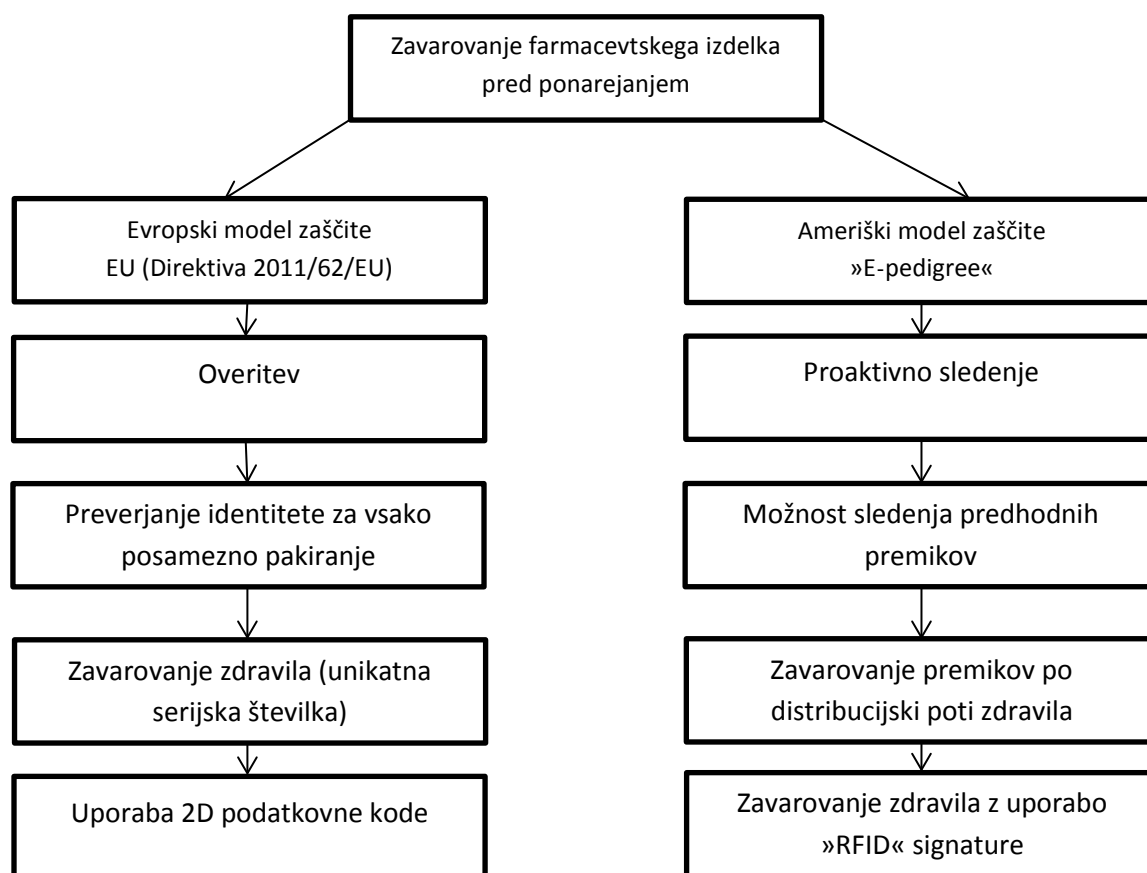
»RFID« SIGNATURA	
PREDNOSTI:	
Za identifikacijo »RFID« signature ne potrebujemo direktnega stika s sprejemnikom, kar omogoča, da »RFID« signaturo skrijemo v sekundarno farmacevtsko ovojnino.	
»RFID« signaturo je težko podvajati, spreminjati oziroma ponarediti.	
»RFID« signatura omogoča shranjevanje velike količine podatkov na silicijev čip (okoli 128 KB).	
»RFID« signatura omogoča večkratno spreminjanje podatkov.	
»RFID« signatura omogoča identificiranje signature na daljavo brez direktnega stika s sprejemnikom, omogoča namreč identificiranje podatkov na razdalji do 300 m.	
»RFID« tehnologija omogoča identificiranje več tisoč »RFID« signatur naenkrat.	
SLABOSTI:	
»RFID« tehnologija ne deluje na kovinski ovojnini in vsebnikih s tekočino.	
Visoki stroški »RFID« signatur v primerjavi z 2D podatkovnimi kodami.	
Visoki začetni stroški implementacije tehnologije na farmacevtsko ovojnino.	
Za »RFID« signature so standardi še v izdelavi, zato v svetu še ni uradnih standardov zanje.	

Posebej uporabna je »RFID« signatura na notranji strani sekundarne ovojnine, ki je dodatno zaščitena z indikatorjem nedotakljivosti odpiranja. Bistvena prednost »RFID« tehnologije je višji nivo zaščite pred ponarejanjem, ker je »RFID« signature veliko težje ponarediti kot 2D podatkovne kode. Hitrost identificiranja »RFID« signatur je velika prednost, saj lahko identificiramo več sto »RFID« signatur naenkrat. Trenutno je največja

slabost cena izdelave »RFID« signature. Njena slabost je tudi, da ni uporabna na vseh farmacevtskih ovojninah.

5.1 Razlika med ameriškim »E-Pedigree« zakonom in evropsko masovno serializacijo

Bistvena razlika med ameriškim sistemom in evropskim sistemom varovanja zakonite dobavne verige je v tem, da ima evropski model poudarek na zaščiti izdelka, ameriški pa na zaščiti transakcij (premiki izdelka po celotni distribucijski poti). Ameriški sistem označevanja in varovanja zdravil ima za zakonsko podlago v »E-pedigree« zakonu, evropski sistem masovne serializacije pa ima zakonsko podlago v direktivi 2011/62/EU. Ameriški model predvideva za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanji uporabo »RFID« tehnologije, evropski model za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanji pa temelji na uporabi 2D podatkovne kode.



Slika 39: Primerjava evropskega in ameriškega modela zaščite farmacevtskih izdelkov pred ponarejanji (30)

Prednost masovne serializacije pred »E-pedigree« je, da lahko identificiramo vsako posamezno pakiranje in ne samo serijo izdelka, kot je to zahtevano v »E-pedigree« zakonu. Slednji namreč zakon zahteva, da se preverja serija izdelka, ne pa tudi individualno pakiranje. Kombinacija »track & trace« tehnologije in masovne serializacije omogoča sledenje individualnega pakiranja skozi celotno distribucijsko/dobavno verigo, kar trenutno predstavlja optimalno zaščito farmacevtskih izdelkov.

5.2 Prednosti in slabosti tehnologij za označitev farmacevtskega izdelka

Za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanji lahko za označitev farmacevtskega izdelka uporabljamo vidne oznake (hologrami, barve, ki spreminjajo barvo glede na kot gledanja), tehnologije označevanja, ki niso vidne s prostim očesom (digitalni vodni tiski, nevidni tiski, vgrajene slike), ter forenzične metode označevanja (kemični in biološki označevalci ter mikro oznake). Prednosti in slabosti tehnologij za vidno označevanje farmacevtskega izdelka pred ponarejanjem so opisane v tabeli 4.

Tabela IV: Hologrami, ki spreminjajo barvo glede na kot gledanja

HOLOGRAMI, OZNAKE, KI SPREMINJAJO BARVE
PREDNOSTI:
Preverjanje pristnosti s prostim očesom ob predhodnem izobraževanju uporabnikov.
Cenovno ugodna zaščita farmacevtskih izdelkov pred ponarejanjem.
Lahko ima dodano vrednost glede na oblikovanost farmacevtske ovojnine.
Tehnologijo lahko kombiniramo s prikrito zaščito farmacevtskega izdelka.
SLABOSTI:
Za preverjanje pristnosti moramo izobraziti uporabnike.
Tehnologije je relativno enostavno ponarediti.
Za umestitev vidnih oznak je potrebna registracijska odobritev.

Tehnologija je uporabna v kombinaciji z dodatno prikrito zaščito farmacevtskega izdelka. Priporoča se občasno spreminjanje vidnega označevanja farmacevtskega izdelka za zaščito pred ponarejanjem, skladno z registracijsko dokumentacijo izdelka. Prednosti in slabosti

tehnologij za nevidno označevanje farmacevtskega izdelka pred ponarejanjem so opisane v tabeli 5.

Tabela V: Digitalni vodni tisk, nevidni tisk, vgrajena slika

DIGITALNI VODNI TISK, NEVIDNI TISK, VGRAJENA SLIKA
PREDNOSTI:
Enostavna in cenovno ugodna implementacija tehnologij s skritim označevanjem.
Ni zahtevana regulatorna odobritev.
Enostavno dodajanje in spreminjanje nevidnih označitev na obstoječo farmacevtsko ovojnino.
Tehnologije z nevidnimi oznakami omogočajo označitev s prekritimi elementi v matičnem podjetju.
SLABOSTI:
Za visok nivo zaščite pred ponarejanjem je potrebno varovati informacije o dodatni prikriti zaščiti na farmacevtski ovojnini.
Boljša zaščita (nevidni tisk) pred ponarejanjem poveča kompleksnost sistema označevanja in poveča stroške.
V primeru, da dobavitelji farmacevtske ovojnine dodajajo prikrite elemente, obstaja dodatno tveganje za uhajanje zaupnih informacij.

Prednosti in slabosti forenzičnih tehnologij za označevanje farmacevtskega pred ponarejanjem so opisane v tabeli 6.

Tabela VI: Kemični in biološki ter mikro oznake

KEMIČNI IN BIOLOŠKI OZNAČEVALCI TER MIKRO OZNAKE
PREDNOSTI:
Visoka zaščita pred ponarejanjem farmacevtskega izdelka.
Posamezne tehnologije omogočajo identifikacijo pristnosti tudi posamezne tablete, kapsule ...
Omogočajo hitro identifikacijo pristnosti s posebnimi napravami.
SLABOSTI:
Patentirane tehnologije so večinoma omejene na enega dobavitelja tehnologije.

Visoki stroški implementacije forenzičnih tehnologij v farmacevtski izdelek oziroma farmacevtsko ovojnino.

Težavna implementacija tehnologije in kontrola na številnih trgih prodaje izdelka.

Kemični in biološki označevalci, ki se vgradijo v sestavo farmacevtskega izdelka morajo biti predhodno potrjeni s strani regulatornih organov (FDA, EMA ...). Noben uporabljeni označevalec farmacevtskih izdelkov ne sme vplivati na varnost in učinkovitost farmacevtskega izdelka.

5.3 Možnosti umestitve tehnologij za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanji glede na pakiranje v primarno, sekundarno in terciarno farmacevtsko ovojnino

Tehnologije za zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanji ni mogoče umestiti v vse nivoje farmacevtske ovojnine. V tabeli 7 so predstavljene možnosti umestitve tehnologij proti ponarejanju glede na vrsto farmacevtske ovojnine.

Tabela VII: Možnosti umestitve tehnologij za zaščito farmacevtskih izdelkov na različne nivoje ovojnine

TEHNOLOGIJA ZAŠČITE PRED PONAREJANJEM	PRIMARNA OVOJNINA	SEKUNDARNA OVOJNINA	TERCIARNA OVOJNINA
2D podatkovna koda	da	da	da
»RFID«	da	da	da
Forenzični označevalci	da	ne	ne
Zaščita pred prvim odpiranjem izdelka	da	da	da
Signature	da	da	da
Tiskanje in grafika	da	da	ne
Oblikovanje pakiranja	da	ne	ne

6 SKLEPI

Z uporabo varnostnih oziroma zaščitnih elementov pri izdelavi farmacevtskega izdelka zaščitimo lastno blagovno znamko, državo, v katero tržimo farmacevtski izdelek, in končne uporabnike farmacevtskih izdelkov (bolnike). Z zaščito namreč onemogočamo vstop ponarejenega zdravila v lastno distribucijsko mrežo.

Uporaba varnostnih elementov poveča zaupanje državnih regulatornih organov v farmacevtske izdelke, ki imajo nameščene dodatne zaščitne elemente pred ponarejanjem. Za zdravila, ki niso ponarejena, lahko trdimo, da so varna, kakovostna in učinkovita, in le takšna zdravila pozitivno vplivajo na splošno zdravje ljudi. Uporaba varnostnih elementov ščiti uradno distribucijsko pot pred vstopom ponarejenih zdravil ter posledično zmanjša prodajo ponarejenih farmacevtskih izdelkov in poveča prodajo originalnih farmacevtskih izdelkov.

Z uporabo zaščitnih elementov zagotovimo, da končni uporabnik farmacevtskega izdelka prejme originalni izdelek s karakteristikami varnega, kakovostnega in učinkovitega izdelka. Proizvajalci farmacevtskih izdelkov imajo možnost izbire različnih sistemov varovanja farmacevtskih izdelkov. Pri načrtovanju zaščite pred ponarejanjem moramo upoštevati zahteve države, v kateri želimo tržiti farmacevtski izdelek. Stroški sistemov zaščite so praviloma sorazmerni s kompleksnostjo zaščitnih sistemov. Pri načrtovanju varnostnih elementov na farmacevtskem izdelku je priporočena izdelava ocene tveganja, v kateri opredelimo stopnjo tveganja pred ponarejanjem. Dodatna zaščita poleg zahtevane se načrtuje skladno s tveganjem pred ponarejanjem in ceno farmacevtskega izdelka. V primeru, da imamo izdelek z nizko dodano vrednostjo oziroma nizko ceno, kjer je običajno tveganje pred ponarejanjem manjše, je s stališča ekonomičnosti izdelka nerealna uporaba dragega sistema zaščite pred ponarejanjem. Pri načrtovanju varnostnega sistema je potrebno upoštevati razvitost trga, kjer bomo tržili izdelek. V farmacevtski izdelek, ki se trži v državi brez ustrezne telekomunikacijske infrastrukture, ni smotno vgrajevati naprednih sistemov zaščite pred ponarejanjem, ki za svoje delovanje potrebujejo povezavo z internetom.

Pri načrtovanju zaščite je priporočena kombinirana zaščita farmacevtskih izdelkov pred ponarejanji. Z uporabo različnih varnostnih elementov hkrati pomembno povečamo varnost farmacevtskega izdelka pred ponarejanjem. V primeru, da dodana vrednost farmacevtskega izdelka ne opravičuje dragega sistema zaščite pred ponarejanjem, je smotrno na izdelek namestiti vidno in enostavno zaščito in jo po določenem času spreminjati skladno z dovoljenjem za promet (registracijsko dokumentacijo). Poleg uvedbe zakonsko predpisanih zaščit pred ponarejanji bo potrebno v bodoče tudi povečati kazni za trženje in izdelavo ponarejenih farmacevtskih izdelkov, saj so pre nizke.

Za označitev farmacevtskih izdelkov z unikatno serijsko številko je danes najprimernejša uporaba 2D podatkovne kode, saj je njena izdelava bistveno cenejša kot izdelava »RFID« signature. Za izdelavo 2D podatkovnih kod imamo v svetu že uveljavljene standarde za izdelavo, standardi za »RFID« signature pa so še v nastajanju. »RFID« signature po drugi strani omogočajo hitrejšo identifikacijo na daljavo in shranjevanje večjih količin podatkov, kot jih lahko shranimo na 2D podatkovne kode. Z razvojem »RFID« signatur v prihodnosti lahko pričakujemo nižje stroške uporabe te zaščitne tehnologije, s čimer bo ta tehnologija postala dostopnejša za širšo uporabo. To bo še dodatno pozitivno vplivalo na stroške uporabe in s tem posledično tudi na boljšo zaščito farmacevtskih izdelkov pred ponarejanjem.

7 LITERATURA

1. Theodore K, Iosif K: Counterfeit or substandard antimicrobial drugs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007: 214-236
2. Direktiva 2011/62/EU EVROPSKEGA PARLAMENTA IN SVETA, 2011, Uradni list Evropske unije: 74-86
3. »E-pedigree« zakon. Dostopano na (16. 10. 2013):
http://www.pharmacy.ca.gov/about/e_pedigree_laws.shtml
4. »E-pedigree« zakon. Dostopano na (18. 10. 2013):
http://www.pharmacy.ca.gov/laws_regs/e_pedigree_laws_summary.pdf
5. »IMPACT« Counterfeit Medicines: an update on estimates 2006.
Dostopano na (10. 11. 2013):
<http://www.who.int/medicines/services/counterfeit/impact/TheNewEstimatesCounterfeit.pdf>
6. »EFPIA« European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations.
Dostopano na (25. 10. 2013):
http://en.wikipedia.org/wiki/European_Federation_of_Pharmaceutical_Industries_and_Associations
7. Domino Pharmaceutical Traceability Solutions article 2010.
Dostopano na (25. 10. 2013):
<http://www.domino-printing.com/Channels/USA/eng/NewsAndEvents/News/2010-Local/DominoPharmaceuticalTraceability.aspx>
8. CFR 21 201.17, 201.18, 211.130, 211.137, »FDA« Standards for Securing the Drug Supply Chain - Standardized Numerical Identification for Prescription Drug Packages. Dostopano na (25. 10. 2013):
<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125505.htm>
9. Mackey K, Liang A: The global counterfeit drug trade: Patient safety and public health risks. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2011, 100 (11): 4571-4579
10. Traynor K: Counterfeit drugs pose growing health threat. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2010, 67 (22): 1896-1898

11. Heartland Institute Newsletters, Counterfeit Drug Sales to Reach \$75 Billion by 2010. Dostopano na (11. 11. 2013):
<http://news.heartland.org/newspaper-article/2005/11/01/counterfeit-drug-sales-reach-75-billion-2010-report-says>
12. Modi S, Wadhwa S: Multiple strategies and technologies to combat counterfeit drugs. Dostopano na (13. 11. 2013): <http://www.slideshare.net/guest696d96/multiple-strategies-and-technologies-to-combat-counterfeit-drugs>
13. »MOHFW« Report on countrywidesurvey for spurious drugs 2009. Dostopano na (11. 12. 2013):
<http://mohfw.nic.in/WriteReadData/1892s/71072165Countrywide%20Survey%20on%20Spurious%20Drugs,%202009.pdf>
14. Miller G, Duggan E: Top counterfeit drugs report. Dostopano na (11. 12. 2013):
<http://www.fiercepharmamanufacturing.com/special-reports/top-counterfeit-drugs>
15. Easton G: Clicking for pills. British Medical Journal 2007, 334(7583): 14-15.
16. Bhattar P, Chatterjee A, Mistry N: Interdiscip Perspect Infect Disease (2012). Dostopano na (22. 2. 2014):
http://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=3398628_IPID2012-625459.001&req=4
17. »WHO« (World Health Organization) General information on counterfeit medicines. Dostopano na (16. 10. 2013):
<http://www.who.int/medicines/services/counterfeit/overview/en/>
18. Sonal Sekhar M, Adheena Mary C, George R.M, Sasidharan S: Counterfeit medicines A real threat to the society. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research 2011, 2 (7): 1645-1650
19. Rodgers D, Fletcher B, et al: Pharmaceutical Track and Trace Serialization. Dostopano na (19. 10. 2013):
http://www.healthcarepackaging.com/playbooks/pharmaceutical-serialization-playbook?csource=hcp_wse
20. Pharmaceutical manufacture magazine, E-Pedigree: The Rugged Road Ahead 2010. Dostopano na (29. 10. 2013):
<http://www.pharmamanufacturing.com/articles/2010/033.html>

21. Turkish Medicines and Medical Devices Agency (Turška agencija za zdravila in medicinske pripomočke) ITS. Dostopano na (19. 10. 2013): <http://itsportal.saglik.gov.tr/index.php?run=home>
22. Wechsler J: Track-and-Trace Not Enough to Halt Drug Counterfeiters. Dostopano na (20. 4. 2014): <http://blog.pharmtech.com/2014/03/04/track-and-trace-not-enough-to-halt-drug-counterfeiters>
23. »FDA« Standardized numerical identifiers serialized National Drug Code. Dostopano na (19. 10. 2013): http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125505.htm#_Toc254967077
24. Bansal D, Malla S, Gudala K, Tiwari P: Anti-Counterfeit Technologies: A Pharmaceutical Industry Perspective. *Scientia Pharmaceutica* 2013, 81(1): 1-13
25. Taylor P: Sweden will host EFPIA serialisation project Securing pharma 2009. Dostopano na (5. 11. 2013): <http://www.securindustry.com/sweden-will-host-efpia-serialisation-project/s15/a130/?cmd=PrintView&nosurround=true>
26. »CFDA« (China Food and Drug administration), Kitajska agencija za prehrano in zdravila. Dostopano na (8. 11. 2013): <http://eng.sfda.gov.cn/WS03/CL0758/>
27. Capone A: An approach to the problem of traceability and counterfeit of drugs. Dostopano na (4. 12. 2013): http://www.grupoassa.com/white_papers/espanol-serializacion/
28. Clapper L: How China's Serialization Move Impacts Global Traceability 2013. Dostopno na (6. 12. 2013): <http://www.pharmaceuticalonline.com/doc/how-china-s-serialization-move-impacts-global-traceability-0001>
29. Rossi G, Ruggirello G: Improving quality, optimize supply chain, implementing traceability: a “global” challenge for the pharmaceutical industry. Dostopano na (10. 12. 2013): <http://www.ctpsystem.com/home/images/PDF/articolo%20rossi%20ruggirello.pdf>
30. Rodeck G: Track and Trace for Pharmaceutical Applications 2011. Dostopano na (10. 12. 2013): http://www.pptech.eu/sitedata/files/Laetus_Track_and_Trace_Pha.pdf
31. Pujari K: Implementation of Barcoding on Export Consignment of Drugs for Track & Trace (Traceability). Dostopano na (15. 12. 2013): <http://www.cdsc0.nic.in/forms/list.aspx?lid=1513&Id=31>

32. Chen R: Korea Food and Drug administration (Korejska agencija za prehrano in zdravila). Dostopano na (16. 12. 2013):
http://www.gs1tw.org/twct/gslw/download/3_1_20121102.pdf
33. »EFPIA« A vision for the coding and identification of pharmaceutical products. Dostopano na (30. 11. 2013):
http://ec.europa.eu/health/files/counterf_par_trade/doc_publ_consult_200803/114_b_efpia_en.pdf
34. SecurPharm, Status report 1. 2013. Dostopano na (30. 10. 2013):
http://www.securpharm.de/fileadmin/pdf/Englisch/status_report_securpharm_2013-1_english.pdf
35. IFA codingsystem, From the PZN to PPN. Dostopano na (26. 11. 2013):
<http://www.ifaffm.de/en/ifa-codingsystem/pzn-to-ppn.html>
36. Marimbert J: Notice to human-use medicinal product marketing authorization holders and head pharmacists of the pharmaceutical establishments cited in article R. 51242 of the France Public Health Code. Dostopano na (28. 11. 2013):
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b02d12c20a61ec4c6119974c92c0d15f.pdf
37. Grimald P: Fighting counterfeit medicines using a traceability system based on GS1 Standards. Dostopano na (24. 11. 2013):
http://www.gs1.org.ar/documentos/casos%20de%20exito/Caso_Roche.pdf
38. Taylor P: »COFA reassures pharmacies on Argentina's traceability proposals«. Dostopano na (27. 11. 2013): <http://www.securindustry.com/pharmaceuticals/cofa-reassures-pharmacies-on-argentina-s-traceability-proposals/s40/a1062/>
39. Schmitt P: Brazil Publishes Its Serialization Plan. Dostopano na (17. 11. 2013):
<http://www.pmpnews.com/passport/brazil.html>
40. Macdonald G: Systech's T&T system wins »top 10« pharma customer in Brazil. Dostopano na (22. 11. 2013): <http://www.in-pharmatechnologist.com/Drug-Delivery/Systech-s-T-T-system-wins-top-10-pharma-customer-in-Brazil>
41. Bilcare Research, nonClonableID™ Technologies. Dostopano na (22. 11. 2013):
<http://www.bilcaretech.com/industry/pharmaceutical.htm>

42. Guideline for the Tamper-Evident Packaging of Medicines, Complementary Healthcare Products and Medical Devices, December 2000 Edition 1. Dostopano na (23. 12. 2013): <http://www.tga.gov.au/pdf/archive/packaging-tamper-evident-guideline-001222.pdf>
43. Lancaster L: Trends: Holograms and Anticounterfeiting. Dostopano na (26. 12. 2013): <http://www.pharmtech.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=505361>
44. Martinelli L: TamperStop Security Technology - Anti-Tamper and Anti-Counterfeit Pharmaceutical Enclosures and Security Technology. Dostopano na (29. 12. 2013): <http://www.pharmaceutical-technology.com/contractors/brand-protection/tamper-stop/>
45. Taylor P: Label combines holograms, 2D datamatrix and thermal monitoring 2011. Dostopano na (2. 1. 2014): <http://www.securindustry.com/pharmaceuticals/label-combines-holograms-2d-datamatrix-and-thermal-monitoring/s40/a1151/>
46. Sachdeva S, Prasad P: Leveraging RFID and 2D Barcodes E-Pedigree and Beyond. Dostopano na (31. 1. 2014): http://www.tcs.com/SiteCollectionDocuments/White%20Papers/LSHC_WP_RFID_Technology_062009.pdf
47. Swedberg J: RFID - Best hope for quashing counterfeiting and diversion. Pharmacy Times 2005, 71(8): 60-61
48. Schutze C: Track and trace with RFID and 2D code: Combating counterfeit drugs in the pharma supply chain. PZ Prisma 2007, 14 (2): 101-111
49. Bilcare Research nonClonableID Technologies nonClonableID™ Architecture for Authentication. Dostopano na (20.3.2014): http://www.bilcare.com/businesses/bilcare_technologies2.htm
50. Kodak: Kodak Security Solutions Overview. Dostopano na (1. 12. 2013): http://graphics.kodak.com/KodakGCG/uploadedFiles/Products/Security_and_Authentication/TRACELESS_System/Tab_Contents/Traceless_Pharmaceutical_Anticounterfeiting_Presentation.pdf
51. Yuguen C, Kirovski K: Counterfeit and tamper resistant labels with randomly occurring features. United States Patent, US 7878398, datum podelitve 1. 2. 2011
52. Xiaomei W, Dale C: Erasable taggant distribution channel validation method and system. United States Patent , US 7875457, datum podelitve 25. 1. 2011

53. AlpVision® Alpvision Cryptoglyph®. Dostopano na (13. 2. 2014):
<http://www.alpvision.com/cryptoglyph-covert-marking.html>
54. AlpVision® Alpvision Fingerprint™. Dostopano na (16. 2. 2014):
<http://www.alpvision.com/fingerprint-product-authentication.html>
55. Taylor P: Capsugel deal takes NanoGuardian up a gear 2010. Dostopano na (24. 2. 2014): <http://www.securindustry.com/pharmaceuticals/capsugel-deal-takes-nanoguardian-up-a-gear/s40/a390/>
56. Glover J: The importance of on-dose technologies in the fight against misuse, abuse and illegal diversion of opioids. Dostopano na (26. 2. 2014):
http://capsugel.com/media/library/the_importance_of_on_dose_technologies_in_the_fight_against_misuse_abuse_and_illegal_diversion_of_opioids.pdf
57. Milmo S: European Union Packaging Safety Features Come into Effect 2014.
Dostopano na (2. 4. 2014):
<http://www.pharmtech.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=837396&topic=36>