

1. Streszczenie w języku polskim

Badania substancji farmakologicznie czynnych występujących w produktach sfalszowanych i nielegalnych technikami ATR-FTIR i XRPD

Autor: mgr farm. Karolina Pioruńska

Promotor: dr hab. n. farm. Jan K. Maurin

Promotor pomocniczy: dr hab. n. farm. Agata Błażewicz

Praca koncentruje się na problemie nielegalnych produktów o działaniu farmakologicznym oraz sfalszowanych produktów leczniczych obecnych w nielegalnym obrocie. Stanowią one zagrożenie dla zdrowia publicznego, dlatego konieczne jest wdrażanie skutecznych metod ich analizy. Ciągłe doskonalenie metod analitycznych oraz wprowadzanie do rutynowej kontroli kolejnych, komplementarnych technik pozwala zwiększać efektywność oceny tych produktów, a tym samym bezpieczeństwo użytkowników. Niektóre z technik wykazują też potencjał do określenia wspólnych źródeł pochodzenia substancji czynnych, co mogłoby znaleźć zastosowanie w procesach śledczych i wykrywaniu działalności przestępczej od samego początku produkcji.

Celem pracy było zaplanowanie, przygotowanie i wdrożenie sposobu analizy tej specyficznej grupy produktów z zastosowaniem spektroskopii osłabionego całkowitego odbicia w podczerwieni (ATR-FTIR) oraz rentgenowskiej dyfraktometrii proszkowej (XRPD) oraz zbadanie możliwości XRPD w zakresie różnicowania pochodzenia substancji farmakologicznie czynnych na przykładzie związków stosowanych w leczeniu zaburzeń erekcji.

W planowaniu badań uwzględniono dostrzeżone w literaturze i bazach danych ograniczenia w dostępności danych, zaplanowano ocenę potencjału technik w tych obszarach oraz wdrożenie do praktyki badawczej. W celu opracowania sposobu efektywnej analizy technikami komplementarnymi przebadano kilkadziesiąt nowych substancji psychoaktywnych, produktów sfalszowanych zawierających inhibitory fosfodiesterazy typu 5 oraz produktów stosowanych w samodzielnej terapii po odstawieniu steroidów anaboliczno-androgennych. Z kolei w celu ustalenia możliwości rozróżnienia substancji czynnych

względem ich pochodzenia przebadano 79 substancji wzorcowych cytrynianu syldenafilu oraz 46 substancji wzorcowych tadalafilu pozyskanych od różnych wytwórców.

W przeprowadzonych badaniach opracowano strategie identyfikacji nowych substancji psychoaktywnych oraz potwierdzania autentyczności produktów leczniczych. Wykazano, że techniki ATR-FTIR i XRPD umożliwiają nie tylko różnicowanie związków, w tym izomerów strukturalnych, lecz także identyfikację substancji czynnych i pomocniczych oraz ujawnianie składników niedeklarowanych.

Podkreślono również użyteczność XRPD w rozróżnianiu subtelnych różnic wynikających z odmiennych procesów wytwarzania, co wskazuje na potencjał tworzenia charakterystycznych „odcisków palca” dla substancji czynnych i powiązywania ich z konkretnym wytwórcą. Połączenie wyników uzyskanych różnymi technikami z analizą chemometryczną pozwoliło na pełniejszą charakterystykę badanych próbek i zwiększyło wiarygodność interpretacji. Analiza farmaceutyczno-kryminalistyczna produktów podejrzewanych o sfalszowanie i nielegalnych jest istotna dla ustalenia, czy zawierają one potencjalnie szkodliwe i niebezpieczne substancje, a co za tym idzie- czy mogą stanowić zagrożenie dla zdrowia i życia ludzi.

Słowa kluczowe: leki sfalszowane, produkty nielegalne, nowe substancje psychoaktywne, inhibitory fosfodiesterazy typu 5, spektroskopia w podczerwieni, osłabione całkowite odbicie, proszkowa dyfrakcja rentgenowska

2. Abstract (Streszczenie w języku angielskim)

Studies of Pharmacologically Active Substances Present in Counterfeit and Illegal Products Using ATR-FTIR and XRPD Techniques

Author: M.Sc. Pharm. Karolina Pioruńska

Supervisor: Assoc. Prof. Jan K. Maurin, Ph.D. (Pharm.)

Auxiliary Supervisor: Assoc. Prof. Agata Błażewicz, Ph.D. (Pharm.)

This dissertation focuses on the problem of illegal pharmacologically active products and falsified medicinal products circulating in illicit trade. These substances pose a serious threat to public health, which makes the development and implementation of effective analytical methods essential. The continuous improvement of analytical techniques, as well as the introduction of additional, complementary methods into routine control, increases the efficiency of product evaluation and thereby enhances user safety. Some of the techniques also demonstrate potential for determining the shared origin of active substances, which may be useful in investigative processes and the detection of criminal activity from the early stages of production.

The aim of the study was to design, develop, and implement analytical strategies for this specific group of products using Attenuated Total Reflection Infrared Spectroscopy (ATR-FTIR) and X-ray Powder Diffraction (XRPD), and to investigate the potential of XRPD in differentiating the origin of pharmacologically active substances, based on compounds used in the treatment of erectile dysfunction. The research plan considered the limited availability of data in the literature and databases, and therefore included an evaluation of the potential of these techniques in such areas and their implementation into research practice. To establish an effective complementary analytical approach, several dozen novel psychoactive substances (NPS), falsified products containing phosphodiesterase type 5 inhibitors, and products used in self-therapy after discontinuation of anabolic-androgenic steroids were examined. To explore the possibility of distinguishing active substances by origin, 79 reference samples of sildenafil citrate and 46 reference samples of tadalafil obtained from different manufacturers were analyzed.

The study resulted in the development of strategies for the identification of novel psychoactive substances and for confirming the authenticity of medicinal products. It was demonstrated that ATR-FTIR and XRPD enable not only the differentiation of compounds,

including structural isomers, but also the identification of both active and excipient substances, as well as the detection of undeclared components.

Furthermore, the usefulness of XRPD was highlighted in recognizing subtle differences arising from distinct manufacturing processes, which indicates the potential for creating characteristic “fingerprints” of active pharmaceutical ingredients and linking them to specific manufacturers. The integration of results obtained with complementary analytical techniques and chemometric methods allowed for a more complete characterization of the examined samples and improved the reliability of interpretation. The applied forensic and pharmaceutical analysis of suspected falsified and illegal products is essential to determine whether they contain potentially harmful or dangerous substances and, consequently, whether they may pose a threat to human health and life.

Keywords: falsified medicines, illegal products, novel psychoactive substances, phosphodiesterase type 5 inhibitors, infrared spectroscopy, attenuated total reflectance, X-ray powder diffraction