

Narodowy Instytut Leków



mgr farm. Karolina Pioruńska

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

Rozprawa doktorska oparta na jednotematycznym cyklu publikacji naukowych
wykonana w Zakładzie Leków Sfalszowanych i Wyróbów Medycznych
Narodowego Instytutu Leków

Praca wykonana pod kierunkiem:
Promotor: dr hab. n. farm. Jan K. Maurin
Promotor pomocniczy: dr hab. n. farm. Agata Błażewicz

Warszawa, 2025

*Część badań prezentowanych w rozprawie doktorskiej finansowana ze środków projektu w ramach Programu Badawczo-Rozwojowego dla Młodych Pracowników Naukowych Narodowego Instytutu Leków pt. **Selektywność identyfikacji związków z grupy PDE5-i z użyciem spektrofotometrii w podczerwieni z transformacją Fouriera (FT-IR)***

*Projekt dofinansowany ze środków budżetu państwa, przyznanych przez Ministra Edukacji i Nauki w ramach Programu „Nauka dla Społeczeństwa II”
„Przeciwdziałanie przestępczości farmaceutycznej stanowiącej zagrożenie dla zdrowia społeczeństwa”*



**Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego**

*Pragnę podziękować Pani Doktor habilitowanej Agacie Błażewicz,
bez której moja rozprawa doktorska nie mogłaby powstać, również za pomoc
w redagowaniu pracy oraz motywację do opracowania samodzielnych koncepcji
na tle istniejącej literatury naukowej
i śledzenia aktualności w tak dynamicznej tematyce.*

*W szczególny sposób pragnę podziękować
Panu Doktorowi habilitowanemu Janowi Maurin za nieustanne wsparcie,
motywację, bycie nieocenionym mentorem i oazą spokoju niezależnie
od pojawiających się przeszkód.*

*Pragnę złożyć serdeczne podziękowania mojej rodzinie
oraz Ani i wszystkim Koleżankom i Kolegom w Narodowym Instytucie Leków,
za wsparcie, ciepłe słowo i nieskończone pokłady otuchy,
które zawsze mogłam u Nich znaleźć.*

Spis treści

Spis Rysunków	8
Spis Tabel	9
Wykaz prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej	10
1. Streszczenie w języku polskim.....	12
2. Abstract (Streszczenie w języku angielskim).....	13
3. Wprowadzenie	15
3.1 Nielegalny rynek farmaceutyczny i przeciwdziałanie przestępczości farmaceutycznej	15
3.2 Fałszowane produkty lecznicze	19
3.2.1 Przykład- inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i).....	22
3.3 Nielegalne substancje farmakologicznie czynne.....	25
3.3.1 Nowe substancje psychoaktywne	25
3.3.2 Substancje stosowane przeciw otyłości	31
3.3.3 Substancje poprawiające wydolność fizyczną i seksualną	32
3.4 Problematyka analizy próbek sfałszowanych lub nieznanach	38
4. Cel rozprawy doktorskiej.....	41
5. Omówienie wyników pracy badawczej	43
5.1 Techniki analityczne.....	43
5.2 Wyposażenie i warunki pomiarów	44
5.2.1 Pomiary z wykorzystaniem spektroskopii absorpcyjnej w podczerwieni w trybie całkowitego osłabionego odbicia.....	44
5.2.2 Pomiary z wykorzystaniem proszkowej dyfraktometrii rentgenowskiej ..	44
5.3 Badania fałszowanych produktów leczniczych.....	45
5.4 Badania substancji czynnych najczęściej występujących w fałszowanych produktach leczniczych stosowanych w leczeniu zaburzeń erekcji.....	50
5.5 Nielegalne substancje farmakologicznie czynne	54
5.5.1 Nowe substancje psychoaktywne	54
5.5.2 Substancje stosowane przeciw otyłości	60

5.5.3 Substancje poprawiające wydolność fizyczną i seksualną	60
6. Wnioski	65
7. Piśmiennictwo	67
8. Konferencje, wystąpienia ustne i plakatowe	76
9. Prace stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej	79

Spis Rysunków

Rysunek 1. Liczba incydentów przestępczości farmaceutycznej w latach 2020-2024.....	20
Rysunek 2. Podział leków będących przedmiotem incydentów przestępczości farmaceutycznej	21
Rysunek 3. Liczba identyfikacji NPS w latach 2012-2022 z uwzględnieniem katynonów i syntetycznych kannabinoidów.	28
Rysunek 4. Liczba NPS raportowanych po raz pierwszy w europejskim systemie wczesnego ostrzegania	29
Rysunek 5. Liczba NPS zgłaszanych każdego roku po ich pierwszej identyfikacji w Unii Europejskiej.....	29
Rysunek 6. Liczba zgłoszonych zatruc NPS lub środkami zastępczymi	30
Rysunek 7. Przykłady 9 różniących się dyfraktogramów tej samej formy polimorficznej cytrynianu syldenafilu	51
Rysunek 8. Przykłady 4 różniących się dyfraktogramów tej samej formy polimorficznej tadalafilu.....	52
Rysunek 9. Widmo ATR-FTIR związku 3,4-MDO-U-47700	57
Rysunek 10. Porównanie przykładowych dyfraktogramów próbek zawierających ten sam związek strukturalny	59
Rysunek 11. Analiza składu jakościowego produktu z deklarowanym anastrozolem.....	62
Rysunek 12. Analiza składu jakościowego produktu z deklarowaną hCG.....	63

Spis Tabel

Tabela 1. Porównanie parametrów farmakokinetycznych zarejestrowanych w Polsce substancji czynnych stosowanych w leczeniu zaburzeń erekcji.....	23
Tabela 2. Podział Nowych Substancji Psychoaktywnych ze względu na strukturę chemiczną	26
Tabela 3. Podział Nowych Substancji Psychoaktywnych zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia	27
Tabela 4. Nazwy DMAA występujące na etykietach suplementów diety.....	33
Tabela 5. Podział substancji wpływających na produkcję endogennego testosteronu	37
Tabela 6. Podział najczęściej stosowanych technik analitycznych w analizie produktów sfałszowanych ze względu na koszty analizy	39
Tabela 7. Współczynniki korelacji dla widm ATR-FTIR zgodnych par próbek.....	58
Tabela 8. Współczynniki korelacji dla widm ATR-FTIR niezgodnych par próbek.....	58
Tabela 9. Występowanie substancji czynnych w produktach PCT	62

Wykaz prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej:

1. K. Pioruńska-Sędłak, K. Stypułkowska, Strategy for identification of new psychoactive substances in illicit samples using attenuated total reflectance infrared spectroscopy, *Forensic Science International*, Volume 312, July 2020; doi:10.1016/j.forsciint.2020.110262 (IF 2,395; pkt. MNiSW 100)
2. K. Pioruńska-Sędłak, K. Stypułkowska, Selectivity of identification of compounds from the group of phosphodiesterase 5 inhibitors (PDE-5i) in counterfeit products from the Polish market using attenuated total reflectance Fourier transform infrared spectroscopy and X-Ray powder diffraction, *Science and Justice*, September 2021; doi:10.1016/j.scijus.2021.08.008 (IF 1,993; pkt. MNiSW 100)
3. E. Deconinck, P. Courselle, M. Raimondo, Y. Grange, H. Rebière, A. Mihailova, O. Bøyum, J.K. Maurin, K. Pioruńska-Sędłak, L. Stengelshøj Olsen, J. Acevska, K. Brezovska, T. Rundlöf, M.J. Portela, M. Bertrand, GEONs API fingerprint project: Selection of analytical techniques for clustering of sildenafil citrate API samples, *Talanta*, Volume 239, 2022, 123123; doi:10.1016/j.talanta.2021.123123 (IF 6.1; pkt. MNiSW100)
4. K. Pioruńska-Sędłak, K. Stypułkowska, J.K. Maurin, Spektrofotometria absorpcyjna w podczerwieni i rentgenowska dyfraktometria proszkowa w analizie farmaceutyczno-kryminalistycznej, W: *Analityka Sądowa*, PWN, Warszawa 2022: 415-427 (pkt. MNiSW 20)
5. E. Deconinck, M. Raimondo, A. Borioni, Y. Grange, H. Rebière, A. Mihailova, O. Bøyum, J.K. Maurin, K. Pioruńska-Sędłak, L. Stengelshøj Olsen, J. Acevska, K. Brezovska, T. Rundlöf, M.J. Portela, S. Meieranz, M. Miquel, M. Bertrand, Clustering of Tadalafil API Samples According to their Manufacturer in the Context of API Falsification Detection, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 112, 2023, 2834-2842; doi:10.1016/j.xphs.2023.05.015 (IF 3,7; pkt. MNiSW 70)

6. A. Mocarska, K. Piorunska, J.K. Maurin, A. Blazewicz, The Usefulness of Infrared Spectroscopy and X-ray Powder Diffraction in the Analysis of Falsified, Illegal, and Medicinal Products, *Frontiers in Chemistry*, 13:1536209.

doi:10.3389/fchem.2025.1536209 (3,8 IF w 2023; pkt. MNiSW 100)

7. A. Blazewicz, M. Poplawska, B. Daniszewska, K. Piorunska, M. Karynski, Illegal and falsified medicines self-administrated in not approved post-cycle therapy after the cessation of anabolic-androgenic steroids – qualitative analysis, *Frontiers in Chemistry*, 2025/13; doi: 10.3389/fchem.2025.1536858 (3,8 IF w 2023; pkt. MNiSW 100).

Sumaryczny współczynnik oddziaływania (IF) opublikowanych publikacji wchodzących w skład cyklu wynosi 21,788, a punktacja MNiSW 590.

1. Streszczenie w języku polskim

Praca koncentruje się na problemie nielegalnych produktów o działaniu farmakologicznym oraz sfałszowanych 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 grupy produktów z zastosowaniem spektroskopii osłabionego całkowitego odbicia w podczerwieni (ATR-FTIR) oraz rentgenowskiej dyfraktometrii proszkowej (XRPD) oraz zbadanie możliwości XRPD w różnicowaniu pochodzenia substancji farmakologicznie czynnych na przykładzie związków stosowanych w leczeniu zaburzeń erekcji. W planowaniu badań uwzględniono dostrzeżone ograniczenia dostępności danych w literaturze i bazach, 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 (NPS), produktów sfałszowanych 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 sylденаfileu oraz 46 substancji wzorcowych tadalafilu pozyskanych od różnych wytwórców. Udowodniono, że zastosowanie pokrewnych i uzupełniających się technik może mieć wysokie znaczenie i praktycznie zastosowanie nie tylko w szybkiej i kompleksowej analizie produktów nielegalnych i sfałszowanych, ale także w poszukiwaniu źródeł wytwarzania substancji czynnych oraz ich powiązania z konkretnym wytwórcą.

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

2. Abstract (Streszczenie w języku angielskim)

This dissertation focuses on the issue of illegal pharmacologically active products and falsified medicinal products circulating in illegal trade. These substances pose a threat to public health, making the implementation of effective analytical methods essential. The continuous improvement of analytical techniques and the introduction of additional, complementary methods into routine control help to enhance the efficiency of product evaluation and, consequently, user safety. Some techniques also show potential in identifying a shared origin of active substances, which could be applied in investigative processes and the detection of criminal activity from the early stages of production.

The aim of the study was to design, prepare, and implement a method of analyzing this group of products using Attenuated Total Reflection Infrared Spectroscopy (ATR-FTIR) and X-ray Powder Diffraction (XRPD), as well as to assess the potential of XRPD in differentiating the origin of pharmacologically active substances, based on compounds used to treat erectile dysfunction. The research plan considered the limited availability of data in the literature and databases, and included an evaluation of the techniques' potential in these areas and their implementation into research practice. To develop an effective complementary analytical approach, several dozen novel psychoactive substances (NPS), falsified products containing phosphodiesterase type 5 inhibitors, and products used in self-therapy following the 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 of tadalafil from various manufacturers were analyzed. The study demonstrated that the use of related and complementary techniques may be highly valuable and practically applicable not only for the rapid and comprehensive analysis of illegal and falsified medicinal products, but also for tracing the sources of active substances and linking them to specific manufacturers.

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

3. Wprowadzenie

3.1 Nielegalny rynek farmaceutyczny i przeciwdziałanie przestępczości farmaceutycznej

Organy ścigania i analitycy na całym świecie od lat walczą z fałszowaniem leków i nielegalnymi łańcuchami dystrybucji, a mimo to rynek sfalszowanych leków i nielegalne stosowanie aktywnych substancji czynnych (Active Pharmaceutical Ingredients- API) nieustannie się rozwija. Równocześnie organy ścigania borykają się z pojawianiem się nowych substancji psychoaktywnych i nielegalnym obrotem środkami dopingującymi. Te grupy produktów coraz częściej stają się obszarami zainteresowania zorganizowanych grup przestępczych. Handel tymi produktami przynosi znaczne przychody, a konsekwencje prawne są mniejsze niż w przypadku handlu narkotykami. Wiele z tych produktów jest sprzedawanych bez recepty na nieuregulowanych platformach, w tym na stronach internetowych, straganach i w sex shopach, często omijając kontrolę produktu poprzez etykietowanie, na przykład, jako „nie do spożycia przez ludzi” lub „wyłącznie do celów badawczych”. Dodatkowo dane zamieszczone na opakowaniach są często nieprawdziwe lub niedokładne, przez co mogą wprowadzać w błąd nabywców. Otwiera to możliwości niewłaściwego użycia, ponieważ produkty te mogą zawierać nieprawidłowe lub szkodliwe składniki, a także substancje występujące w różnych formach polimorficznych, stwarzając zagrożenie dla zdrowia. Walka z tymi niebezpiecznymi procederami odbywa się na wielu płaszczyznach: globalnej, międzynarodowej, krajowej. Do globalnych organizacji zaangażowanych w tę walkę należą między innymi:

- Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization- **WHO**), prowadząca działania na rzecz zapobiegania, wykrywania i reagowania na przypadki pojawiania się SSFFC- Substandard, Spurious, Falsely labelled, Falsified and Counterfeit medical products),
- Międzynarodowa Organizacja Policji Kryminalnych (International Criminal Police Organization – **INTERPOL**), koordynująca globalne akcje mające na celu zwalczanie nielegalnego obrotu sfalszowanymi produktami leczniczymi w Internecie, takie jak PANGEA,

- Biuro Narodów Zjednoczonych ds. Narkotyków i Przeszeczności (United Nations Office on Drugs and Crime- **UNODC**) monitorujące pojawianie się NPS i wspierające technicznie kraje w walce z nimi w ramach programu SMART,
- Światowa Agencja Antydopingowa (The World Anti-Doping Agency- **WADA**), niezależna organizacja odpowiedzialna za promowanie, koordynowanie i monitorowanie walki z dopingiem w sporcie,
- Pharmaceutical Security Institute (**PSI**), organizacja non-profit współpracująca z narodowymi organizacjami, urzędami celnymi i Interpolem.

Do organizacji międzynarodowych można zaliczyć:

- Agencję Unii Europejskiej ds. Narkotyków (**EUDA**), do 2024 r. znaną jako Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction- EMCDDA), prowadzącą Europejski System Wczesnego Ostrzegania (EWS) dotyczący NPS.

Na terenie Rzeczypospolitej Polskiej funkcjonują:

- Krajowa Organizacja Weryfikacji Autentyczności Leków (**KOWAL**), odpowiadająca za funkcjonowanie Polskiego Systemu Weryfikacji Autentyczności Leków (PLMVS), będącego częścią Europejskiego Systemu Weryfikacji Autentyczności Leków (EMVS), służącego do obsługi serializacji i weryfikacji autentyczności leków i umożliwiającego kontrolę legalnego obrotu. System ten jest praktyczną realizacją wymogów tzw. Dyrektywy Fałszywkowej, tj. Dyrektywy Parlamentu Europejskiego 2011/62/UE (Falsified Medicines Directive), obowiązującej w Polsce od 2019 roku,
- Krajowe Centrum Przeciwdziałania Uzależnieniom (**KCPU**), będące wyspecjalizowaną agendą Ministra Zdrowia, utworzone w 2022 roku w wyniku połączenia Krajowego Biura do Spraw Przeciwdziałania Narkomanii oraz Państwowej Agencji Rozwiązywania Problemów Alkoholowych; współpracujące z EUDA,
- Główny Inspektorat Farmaceutyczny (**GIF**),
- Główny Inspektorat Sanitarny (**GIS**),
- Polska Agencja Antydopingowa (**POLADA**),

- oraz organy ścigania i wymiaru sprawiedliwości.

W walkę z czarnym rynkiem szeroko pojętych nielegalnych farmaceutyków jest zaangażowanych wiele organów krajowych. Droga zwykle zaczyna się od zarekwirowania przez Policję, Straż Miejską, Straż Graniczną, Krajową Administrację Skarbową (np. w przesyłkach kurierskich) lub Służbę Celno-Skarbową. W kolejnych krokach produkty mogą być kierowane do badań, np. przez GIF, GIS, lub w ramach procesów dowodowych przez prokuratury lub sądy. Produkty mogą być przekazywane do badań toksykologicznych lub analitycznych. Badania tego typu realizują specjalistyczne laboratoria w zależności od charakteru sprawy, np. Centralne Laboratorium Kryminalistyczne Policji, Państwowy Zakład Higieny / Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – PZH-PIB, laboratoria Inspekcji Sanitarnej, wojewódzkiej lub państwowej, Narodowy Instytut Leków (NIL).

Narodowy Instytut Leków pełni funkcję Państwowego Laboratorium Kontroli Leków (Official Medicines Control Laboratory- OMCL) działającego w ramach Europejskiej Sieci Państwowych Laboratoriów Kontroli Produktów Leczniczych (General European OMCL Network- GEON), kontrolowanej przez Europejski Dyrektoriat Jakości Leków (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare- EDQM), agendy Rady Europy. NIL od wielu lat zaangażowany jest w walkę z przestępczością farmaceutyczną w obszarze przeciwdziałania fałszowaniu produktów leczniczych i suplementów diety, a także obrotowi sfałszowanymi i nielegalnymi produktami na terenie kraju. Na potrzeby postępowań prowadzonych przez organy ścigania oraz wymiaru sprawiedliwości, Narodowy Instytut Leków regularnie pełni funkcję biegłego instytucjonalnego, zgodnie z art. 193 § 2 Kodeksu postępowania karnego. Jako instytucja o wieloletnim doświadczeniu w tym obszarze jest powoływany do analizy zabezpieczonych dowodów rzeczowych, które mogą stanowić zarówno produkty lecznicze, wyroby medyczne i suplementy diety (w szczególności te podejrzewane o sfałszowanie lub nielegalne wprowadzenie do obrotu), jak i substancje nieznanego pochodzenia, a także nowe substancje psychoaktywne i środki zastępcze.

Działania Rady Europy w obszarze przeciwdziałania fałszowaniu produktów leczniczych wykraczają także poza działalność poprzez EDQM. Aby wzmocnić ochronę zdrowia publicznego i pomóc ograniczać zagrożenia wynikające

z fałszowania produktów medycznych Rada Europy uchwaliła Konwencję Medicrime [1]. Jej zapisy pozwalają na zmianę dotychczasowej kwalifikacji czynów, takich jak nielegalna produkcja, przemyt, wprowadzanie do obrotu oraz fałszowanie dokumentacji leków i substancji czynnych, z naruszenia własności intelektualnej na przestępstwo, a co za tym idzie- umożliwia odpowiednie penalizowanie tych czynów. Konwencja kładzie również nacisk na zapewnienie ochrony ofiarom tych czynów oraz promowanie współpracy zarówno na poziomie krajowym, jak i międzynarodowym. Jak dotąd dokument ten został podpisany przez 45 państw (w tym również spoza Europy), a spośród nich 23 dokonały jego ratyfikacji [2]. Niestety Polska jak dotąd nie podpisała ani nie ratyfikowała tej konwencji.

Definicja fałszowania produktów leczniczych (ang. falsified medicines) obejmuje nie tylko celową zamianę substancji czynnych, ale również szereg innych działań, takich jak fałszywe przedstawienie produktu w zakresie tożsamości (etykiety, nazwy lub składu), pochodzenia (wytwórcy, kraju, podmiotu odpowiedzialnego) lub historii (dokumentów lub dystrybucji). W prawodawstwie krajowym, zgodnie z art. 2 p. 38a Ustawy Prawo farmaceutyczne [3] *sfalszowanym produktem leczniczym - jest produkt leczniczy, z wyłączeniem produktu leczniczego z niezamierzoną wadą jakościową, który został fałszywie przedstawiony w zakresie:*

- a) *tożsamości produktu, w tym jego opakowania, etykiety, nazwy lub składu w odniesieniu do jakichkolwiek składników, w tym substancji pomocniczych, oraz mocy tych składników,*
- b) *jego pochodzenia, w tym jego wytwórcy, kraju wytworzenia, kraju pochodzenia lub podmiotu odpowiedzialnego, lub*
- c) *jego historii, w tym danych i dokumentów dotyczących wykorzystanych kanałów dystrybucji.*

W opracowaniach niektórych organizacji międzynarodowych można spotkać się również z terminem podrabianych produktów leczniczych (ang. counterfeit medicines). Stosuje się go często w znaczeniu pewnego rodzaju naśladownictwa (na przykład poprzez kopiowanie opakowania lub znaku towarowego) i rozpatruje się w kontekście naruszenia praw własności intelektualnej.

Pomimo dochodzeń i aresztowań wciąż pojawiają się nowe miejsca produkcji i nowe sieci dystrybucji. Szybka identyfikacja składu tych produktów ma

kluczowe znaczenie dla organów ścigania, ponieważ umożliwia szybką interwencję i zapobieganie rozprzestrzenianiu się tych niebezpiecznych produktów. Z drugiej strony, często produkty nie zawierają żadnych API i składają się wyłącznie z substancji pomocniczych, takich jak np. laktoza, skrobia, sacharoza lub mannitol. Sfałszowane produkty są zazwyczaj wytwarzane w słabo wyposażonych laboratoriach, co skutkuje obecnością pozostałości rozpuszczalników i zanieczyszczeń [4].

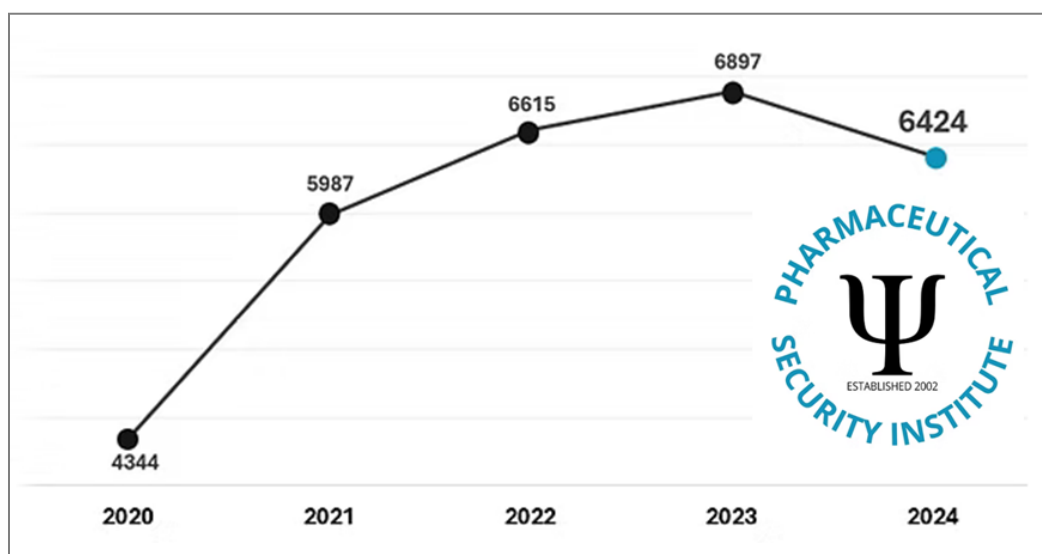
Kolejną grupą produktów zagrażających zdrowiu pacjentów są produkty substandardowe, czyli produkty oryginalne niespełniające wszystkich koniecznych wymagań jakościowych opisanych w dokumentach zatwierdzających te produkty, czyli w szczególności w specyfikacji produktu leczniczego. Wady jakościowe mogą dotyczyć składu, formy leku, zawartości substancji czynnych, a także wynikać ze stosowanych technik i metod kontroli jakości. Produkty substandardowe stanowią część szerszej problematyki dotyczącej nielegalnych oraz fałszowanych leków, a granica pomiędzy definicjami może stanowić wyzwanie w poprawnym zakwalifikowaniu produktów, z którymi mamy do czynienia. Nie ulega wątpliwości, że problem występowania tych produktów ma charakter globalny. We wrześniu 2022 roku WHO [5] zaraportowała przypadki czterech marek syropów na kaszel firmy Maiden Pharma z Indii, które były podejrzewane o spowodowanie śmierci 66 dzieci z Gambii. Później stwierdzono, że produkt zawierał nadmierne ilości glikolu dietylenowego i glikolu etylenowego jako zanieczyszczenia. W 2023 roku WHO podała, że problem dotyczy przynajmniej siedmiu różnych krajów, i już w trzech z nich liczba zgonów dzieci przekracza 300 [6].

3.2 Falszowane produkty lecznicze

Falszowanie produktów farmaceutycznych obejmuje zarówno leki ratujące życie, jak i preparaty poprawiające jakość życia. Problem ten nie ogranicza się wyłącznie do krajów rozwijających się – sfalszowane leki pojawiają się również w legalnych łańcuchach dystrybucji w państwach wysoko rozwiniętych [7, 8].

Skalę zjawiska przedstawiają dane gromadzone przez PSI, ukazujące także wzrost liczby incydentów przestępczości farmaceutycznej (Rysunek 1).

Niską wartość w 2020 roku można przypisać początkowi pandemii COVID-19 i należy zachować ostrożność w jej interpretacji.



Rysunek 1. Liczba incydentów przestępczości farmaceutycznej w latach 2020-2024 [9]

Do najczęściej fałszowanych grup leków należą:

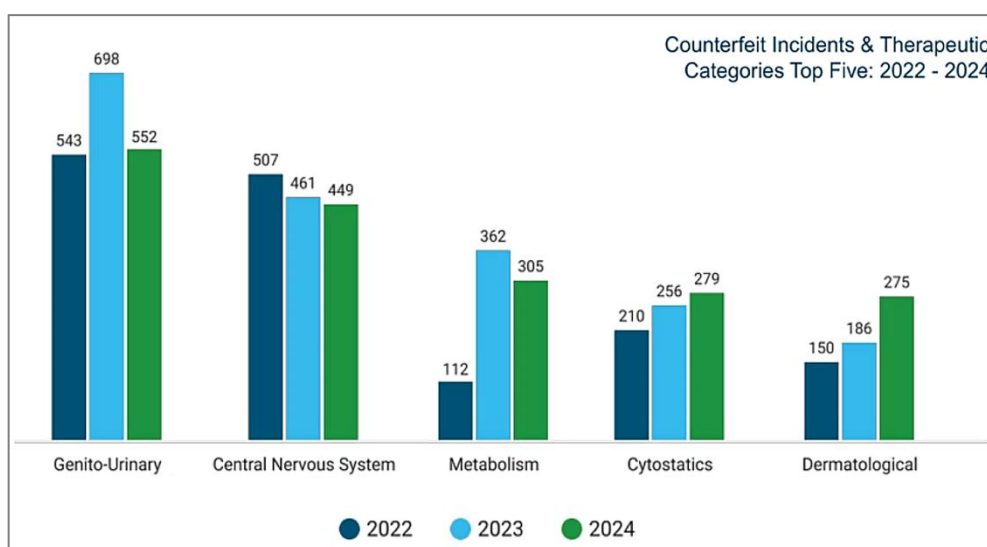
- antybiotyki (np. amoksycylina, cefalosporyny) – ze względu na powszechność stosowania i wysokie zapotrzebowanie [10], mogą stanowić nawet 28% udziału w całym światowym rynku fałszowanych produktów leczniczych [7],
- leki przeciwmalaryczne (np. artesunat, chlorochina) – szczególnie w Azji Południowo-Wschodniej i Afryce [11],

Przypuszcza się, że leki przeciwzakaźne (w tym przeciwwirusowe, przeciwgrzybiczne, antymalaryczne, antybiotyki itd.) mogą stanowić od 10 do nawet 50% fałszowanych produktów leczniczych [11].

Pozostałe najczęściej fałszowane grupy to:

- leki przeciw nadciśnieniu i kardiologiczne – takie jak amlodypina czy atorwastatyna, zwłaszcza w krajach o wysokim udziale chorób cywilizacyjnych [12],
- leki onkologiczne – fałszowane preparaty przeciwnowotworowe często zawierające zbyt małe dawki substancji czynnej lub nie zawierające jej wcale (np. bewacyzumab) wykryto m.in. w USA i Europie [13, 14],
- leki stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji (np. syldenafil) – najczęściej fałszowane w handlu internetowym, szczególnie w krajach rozwiniętych [15].

Według danych PSI za rok 2024, 6424 incydentów dotyczyło 2248 różnych leków, które można było podzielić na grupy przedstawione na Rysunku 2.



Rysunek 2. Podział leków będących przedmiotem incydentów przestępczości farmaceutycznej w latach 2022-2024 z podziałem na grupy terapeutyczne [16]

Poza dobrze udokumentowanymi przypadkami fałszowania produktów leczniczych, takich jak preparaty na potencję, przeciwmalaryczne czy onkologiczne, konieczne jest również monitorowanie nowych trendów rynkowych. Nowym, niepokojącym zjawiskiem jest fałszowanie produktów zawierających analogi ludzkiego peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1), pierwotnie przeznaczonych do leczenia cukrzycy typu 2 i uznawanych za przełom

w leczeniu otyłości, a obecnie masowo wykorzystywanych w celach redukcji wagi i cieszących się gwałtownie rosnącą popularnością na całym świecie.

Wśród licznych raportów, programów przeciwdziałania fałszowaniu oraz zorganizowanych akcji zamykania nielegalnych fabryk i przerywania nielegalnych łańcuchów dystrybucji swoim zasięgiem i rozpoznawalnością wyróżnia się coroczna akcja Interpolu PANGEA. Podczas PANGEA XVI w 2023 roku na obszarze 89 państw w ciągu tygodnia doprowadzono do przejścia potencjalnie niebezpiecznych leków o wartości ponad 7 milionów dolarów, wszczęcia 325 nowych śledztw i zamknięcia ponad 1300 stron internetowych o charakterze przestępczym [17]. Z raportu opisującego akcję wynika, że największą grupą zabezpieczonych produktów były preparaty stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji (22% wszystkich zabezpieczonych produktów). Według danych INTERPOLU dotyczących akcji PANGEA XVII trwającej od grudnia 2024 do maja 2025 na obszarze 90 krajów skonfiskowano nielegalne produkty o rekordowej wartości 65 milionów dolarów, wszczęto ponad 1700 postępowań i zlikwidowano ponad 123 grupy przestępcze [18]. Spośród zabezpieczonych produktów największą grupę stanowiły środki działające na układ nerwowy. Należy wziąć pod uwagę, że jest to grupa bardzo obszerna, zawierająca m.in. psychostymulanty, leki przeciwlękowe i leki na chorobę Parkinsona. Druga pozycja grupy dużo węższej, leków na zaburzenia erekcji, również świadczy o ich ogromnej popularności. Na terenie Polski w akcję zaangażowane były Policja, GIF oraz Krajowa Administracja Skarbowa (KAS). Sama KAS ujawniła i zatrzymała prawie 60 tys. sztuk nielegalnych produktów [19].

3.2.1 Przykład- inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i)

Najbardziej znany przedstawiciel grupy- cytrynian syldenafilu, został zaprojektowany jako lek mający duży potencjał w leczeniu nadciśnienia płucnego. W ciągu następnych lat jego zastosowanie zmieniło charakter, nowe wskazanie zostało zarejestrowane na podstawie wcześniejszego działania niepożądanego. We wrześniu 1988 został wprowadzony do obrotu pierwszy i do dzisiaj najbardziej rozpoznawalny produkt przeciw zaburzeniom erekcji zawierający tę substancję czynną, czyli Viagra[®] firmy Pfizer [20]. Hamowanie enzymu fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5) skutkuje zahamowaniem rozkładu cyklicznego

guanozyno-3',5'-monofosforanu (cGMP), a w konsekwencji rozluźnieniem mięśni gładkich, zwiększonym przepływem tętniczym i możliwością utrzymania erekcji. Wkrótce w leczeniu pojawiły się kolejne substancje czynne z tej grupy. Cialis[®] firmy Lilly zawierający tadalafil został zarejestrowany w listopadzie 2002, a Levitra[®] firmy Bayer zawierająca chlorowoderek wardenafilu w marcu 2003. Kolejna substancja czynna, awanafil, została zarejestrowana w 2012 roku w Stanach Zjednoczonych i w 2013 w Europie, najbardziej znana pod nazwami handlowymi Stendra[®] i Spedra[®]. Wszystkie te produkty lecznicze mają podobne wskazanie terapeutyczne co Viagra[®] [20].

Cytrynian syldenafilu, tadalafil, chlorowoderek wardenafilu i awanafil stanowią najczęściej spotykanych przedstawicieli tej obszernej grupy substancji czynnych. Do połowy 2010 roku w grupie analogów strukturalnych opisano 30 związków, a do 2018 roku tylko w suplementach diety stwierdzono ich aż 80. Najczęściej występującymi analogami są analogi syldenafilu, które występują znacznie powszechniej niż analogi tadalafilu czy wardenafilu [21]. Taka rozpiętość struktur chemicznych znajduje swoje odzwierciedlenie w rozpiętości parametrów farmakokinetycznych. Różnice przejawiają się między innymi w czasie osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu, wynoszącym ok. 0,7 godziny dla syldenafilu, ok. 0,8 godziny dla wardenafilu i ok. 2 godzin dla tadalafilu [22]. Różnice są zauważalne także przy porównaniu pozostałych parametrów (Tabela 1).

Tabela 1. Porównanie parametrów farmakokinetycznych zarejestrowanych w Polsce substancji czynnych stosowanych w leczeniu zaburzeń erekcji [23]

PARAMETR	SYLDENAFILU CYTRYNIAN	TADALAFIL	WARDENAFILU CHLOROWODOREK	AWANAFIL
maksymalne stężenie we krwi (t_{max})	60 minut	120 minut	60 minut	30-45 minut
okres półtrwania ($t_{1/2}$)	4 godziny	ok. 17 godzin	4 godziny	6-17 godzin
czas działania	do 12 godzin	do 36 godzin	do 12 godzin	6 godzin

Znacznie różnią się także dawki stosowane w leczeniu- jest to od 25 do 100 mg cytrynianu syldenafilu, od 5 do 20 mg tadalafilu, od 5 do 20 mg wardenafilu i od 50 do 200 mg awanafilu. Z przytoczonych danych jednoznacznie wynika,

że rodzaj API obecnej w produkcie ma znaczenia dla prawidłowego doboru dawkowania produktu leczniczego. Przyjęcie zamienionej substancji czynnej w nieznannej, odbiegającej od terapeutycznej dawce w sfałszowanym produkcie leczniczym może skutkować w najlepszym wypadku brakiem skuteczności, w najgorszym- nasileniem działań niepożądanych (ang. Adverse Drug Reaction-ADR). Do wspólnych dla tej grupy preparatów i najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: ból głowy, nieprawidłowe widzenie, zaczerwienienie twarzy i niestrawność. Charakterystycznym ADR kojarzonym z inhibitorami PDE-5 jest priapizm. I chociaż wystąpienie tego działania jest jedną z głównych obaw pacjentów, to statystyki pokazują, że jest ono dość rzadko spotykane (priapizm stanowił 0,8%, 1% i 0,6% raportów ADR dla sildenafilu, tadalafilu i wardenafilu). Ogólnie ta grupa preparatów jest oceniana jako grupa o stosunkowo dobrym profilu bezpieczeństwa [24]. Oprócz działań niepożądanych istotny aspekt stanowią również przeciwwskazania i interakcje z innymi lekami. Najgroźniejszą grupą leków w równoległym stosowaniu wydają się być leki przeciw nadciśnieniu. Wiele spośród nich nie przeszkadza w stosowaniu PDE5-i, jak na przykład β -blokery, diuretyki, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) czy blokery kanału wapniowego. Jednak już stosowanie α -blokerów lub azotanów (np. nitrogliceryny) może skutkować znacznym obniżeniem ciśnienia krwi [25], a w naturalnej konsekwencji do zaburzeń rytmu serca, niedokrwienia narządów, omdleń i zawrotów głowy, co z kolei może prowadzić do zwiększonego ryzyka upadków.

Dla każdej sytuacji, gdy pacjent stosujący różne leki celowo decyduje się na konkretny PDE5-i albo rezygnuje z niego na rzecz roślinnego suplementu diety z powodu przeciwwskazań lub istotnych interakcji, a później nieświadomie przyjmuje inną API dodaną do sfałszowanego produktu leczniczego, konsekwencje mogą być poważne. Dlatego fałszowanie tych produktów, zarówno przedstawianych jako produkty lecznicze jak i przedstawianych jako produkty całkowicie roślinne ma duży wpływ na bezpieczeństwo pacjentów.

Istotne różnice w kluczowych parametrach farmakokinetycznych między PDE-5i i ich analogami sprawiają, że informacje dotyczące tożsamości i dawki przyjmowanej substancji czynnej są niezwykle ważne. Szybkie uzyskanie wyników badań jakościowych, a czasem także ilościowych, jest kluczowe, ponieważ pozwala organom ścigania na szybką reakcję, przez co może wpłynąć na ograniczenie dalszej dystrybucji nielegalnego, często szkodliwego produktu. A skala zjawiska

jest szeroka- badanie przeprowadzone przez globalny dział bezpieczeństwa firmy Pfizer wykazało, że 77% tabletek Viagry® zamówionych online było sfałszowanych [26]. Samo potwierdzenie sfałszowania i zaprzeczenie oryginalności produktu bywa wyzwaniem. Podobieństwo strukturalne substancji czynnych i złożoność wieloskładnikowej matrycy często zmuszają laboratoria do stosowania kilku różnych technik analitycznych.

Najczęściej występującą API w sfałszowanych produktach leczniczych stosowanych w leczeniu zaburzeń erekcji jest cytrynian syldenafilu, ale znajduje się także analogi syldenafilu, jak na przykład homosyldenafil, hydroksyhomosyldenafil czy acetyldenafil [20]. W roślinnych suplementach diety oprócz wyżej wymienionych można spotkać także inne analogi, jak np. dimetylosyldenafil, oksoacetyldenafil, dioksyacetyldenafil, tiosyldenafil, dimetylotiosyldenafil, hydroksyhomotiosyldenafil i piperydenafil [27]. W literaturze można także znaleźć przypadki identyfikowania zupełnie innych substancji, jak na przykład klomifenu, metamizolu, chloramfenikolu, fluoksetyny, kwasu γ -aminomasłowego (GABA), chininy, kofeiny, L-argininy czy indygokarminy [20]. Podczas badań w Narodowym Instytucie Leków oprócz wymienionego chloramfenikolu identyfikowano również cyprofloksacynę i paracetamol.

3.3 Nielegalne substancje farmakologicznie czynne

Nielegalne substancje farmakologicznie czynne stanowią złożoną i dynamicznie zmieniającą się kategorię zagrożeń dla zdrowia publicznego. Obejmują zarówno środki nielegalne, jak i produkty lecznicze dostępne legalnie, lecz stosowane w niezgodny ze wskazaniami sposób lub poza kontrolą medyczną. Do tej grupy zalicza się m.in. nowe substancje psychoaktywne, substancje stosowane przeciw otyłości oraz substancje poprawiające wydolność fizyczną i seksualną. Część z nich jest produkowana w warunkach nielegalnych lub pozamedycznych, inne pochodzą z legalnego łańcucha dystrybucji, ale zostały redystrybuowane nielegalnie lub są używane niezgodnie z przeznaczeniem.

3.3.1 Nowe substancje psychoaktywne

Nowe substancje psychoaktywne zgodnie z definicją ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii [28] są to substancje niebędące substancjami psychotropowymi ani środkami odurzającymi, które swoim działaniem:

- naśladują ich działanie,

- wykazują działanie na ośrodkowy układ nerwowy, lub
- wykazują zagrożenia dla zdrowia lub zagrożenia społeczne porównywalne z tymi substancjami i środkami zgodnie z rekomendacją Zespołu do spraw oceny ryzyka zagrożeń dla zdrowia lub życia ludzi związanych z używaniem nowych substancji psychoaktywnych.

Substancje te mogą mieć pochodzenie zarówno naturalne jak i syntetyczne oraz mogą występować w postaci czystej lub w formie preparatu. Ze względu na główny sposób oddziaływania na ludzki organizm możemy zaliczyć je do grup związków uspokajających, stymulantów i substancji halucynogennych [29]. Dodatkowo można wydzielić produkty naśladujące działanie marihuany lub opioidów- morfiny lub heroiny [30]. Podział ze względu na strukturę chemiczną jest bardziej skomplikowany, dlatego można go przeprowadzić na kilka sposobów (Tabele 2, 3).

Tabela 2. Podział Nowych Substancji Psychoaktywnych ze względu na strukturę chemiczną z podziałem na cztery grupy według Shafi i wsp. [31]

GRUPA NPS	PODGRUPY / PRZYKŁADY	GLÓWNY MECHANIZM DZIAŁANIA	CHARAKTERYSTYKA
stymulanty	katynony (np. 3-CMC, efylon, meksedron),	blokada transporterów dopaminy/noradrenaliny/serotoniny	efekty zmienne zależnie od substancji, np. euforia, zwiększone uczucie empatii i współczucia, relaks, zwiększenie pewności siebie i libido, wysokie ryzyko uzależnienia, kardio- i neurotoksyczność
kannabinoidy	5F-MDMB-PICA AMB-FUBINACA 5F-MDMB-PINACA MDMB-CHMICA	agoniści receptorów kannabinoidowych	działanie podobne do THC, relaks, euforia, uczucie rozluźnienia, działanie może być nieprzewidywalne i toksyczne
halucynogeny	pochodne fenetyloaminy (2,5-dimetoksyfenetyloaminy), tryptaminy (AMT, DMT, 5-MeO-DIPT) , LSD-pochodne (ALD-52, 1PLSD),	agoniści receptorów serotoninowych	euforia, radość, zmiany percepcji, halucynacje, doświadczenia psychodeliczne, toksyczność serotonergiczna i sympatykomimetyczna

GRUPA NPS	PODGRUPY / PRZYKŁADY	GŁÓWNY MECHANIZM DZIAŁANIA	CHARAKTERYSTYKA
depresanty (hamujące ośrodkowy układ nerwowy)	opioidy (fentanyl, U-47700, 3,4-MDO-U-47700),	agoniści receptorów opioidowych,	uspokojenie, odprężenie, działanie przeciwbólowe, ryzyko depresji oddechowej i uzależnienia
	benzodiazepiny (diazepam, klonazolam)	modulatory receptora kwasu γ -aminomasłowego	uspokojenie, odprężenie, ryzyko drgawek i śpiączki

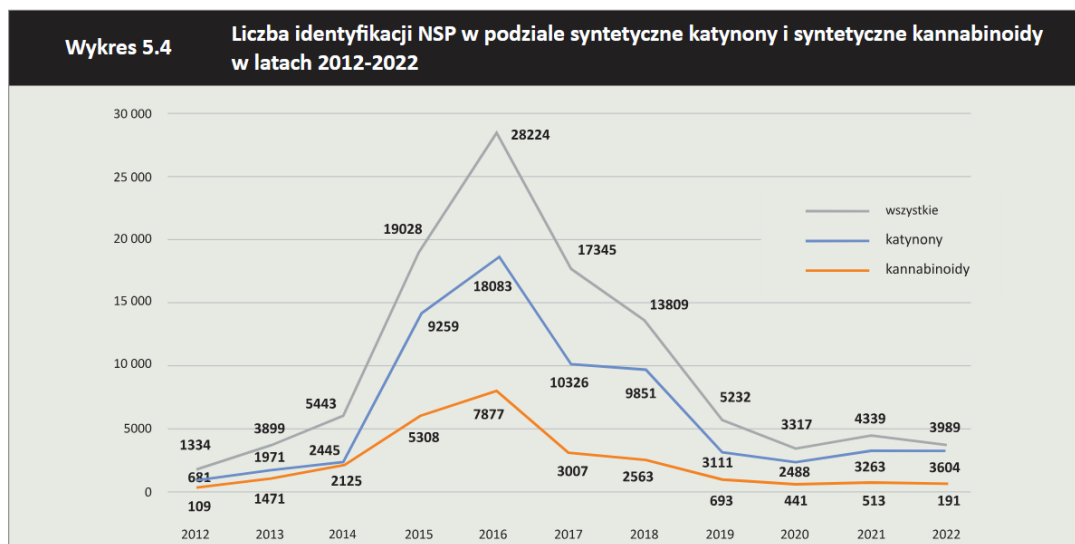
Tabela 3. Podział Nowych Substancji Psychoaktywnych zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu substancji psychotropowych, środków odurzających oraz nowych substancji psychoaktywnych [32, 33]

GRUPA NPS	CECHA STRUKTURALNA
I	Pochodne 2-fenyletyloaminy
II	Pochodne katynonu (2-amino-1-fenylpropan-1-onu)
III	Syntetyczne kannabinoidy (kannabinomimetyki)
IV	Pochodne fentanylu
V	Benzodiazepiny
VI	Pochodne tryptaminy
VII	Pochodne arylocykloheksyloaminy
VIII	Pochodne benzimidazolu

Pomimo nazwy „nowe” nie wszystkie substancje zaliczane do tej grupy mają krótką historię. W tym przypadku słowo „nowe” można rozumieć bardziej jako „nowo nadużywane” [34]. Część z nich powstała przy poszukiwaniach nowych leków, i choć nie znalazły zastosowania w lecznictwie lub zostały z niego wycofane, to ich działanie na ośrodkowy układ nerwowy zostało zauważone. Tylko część z nich jest wynikiem świadomych poszukiwań i syntez w celu stworzenia zupełnie nowych substancji.

Po NPS sięgają zarówno eksperymetatorzy jak i doświadczeni użytkownicy substancji odurzających. Najczęściej sięgają po nie z ciekawości, w celu poprawy samopoczucia i aktywności psychofizycznej, dla satysfakcji z efektów działania, często tłumacząc swoje wybory legalnym statusem prawnym i przystępną ceną [30]. Według ostatniego raportu Centrum Informacji o Narkotykach i Narkomanii Krajowego Biura ds. Przeciwdziałania Narkomanii (przed wcieleniem Centrum do KCPU), problem w 2020 roku nadal był istotny. Mimo wyraźnego, prawie siedmiokrotnego spadku liczby prawdopodobnych

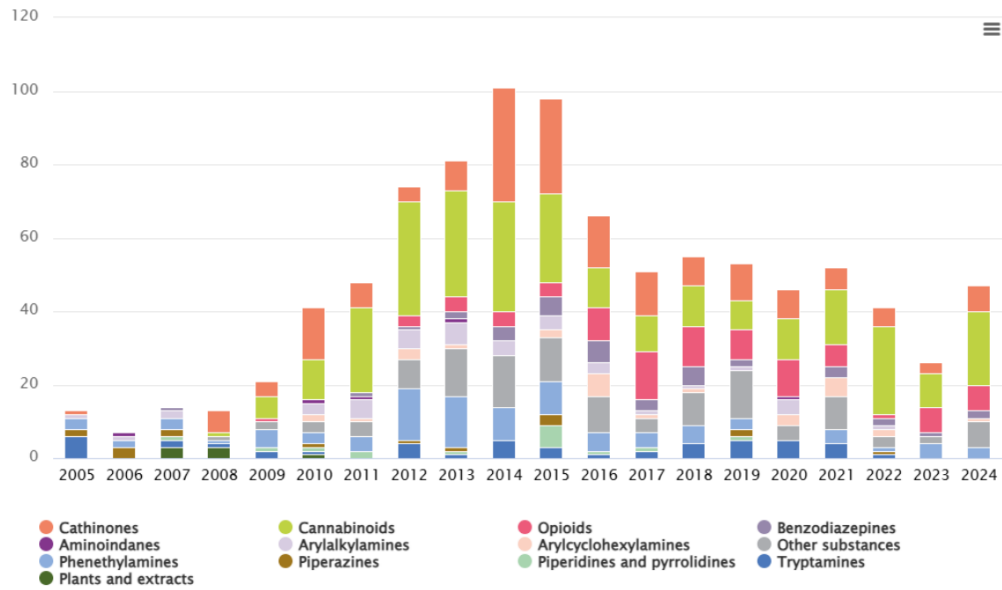
interwencji medycznych z powodu zatrucia NPS w stosunku do szczytowego roku 2015, to nadal liczba ta w 2020 roku przekraczała 1000 (1070) [35]. Ostatni dostępny raport KCPU za 2023 ukazuje popularność katynonów i syntetycznych kannabinoidów w Polsce oraz zmiany ich udziałów we wszystkich identyfikowanych NPS w latach 2012-2022 (Rysunek 3). Obecnie szacuje się, że katynony stanowią 90% wszystkich NPS identyfikowanych w Polsce.



Rysunek 3. Liczba identyfikacji NPS w latach 2012-2022 z uwzględnieniem katynonów i syntetycznych kannabinoidów [36]

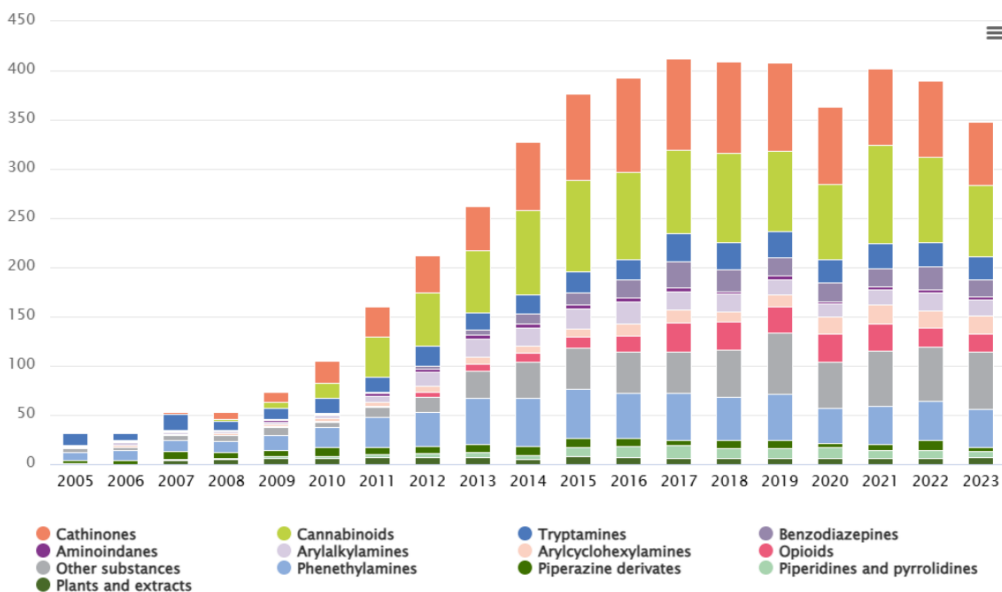
W szerszym spojrzeniu, najnowszy raport EUDA za rok 2024 ukazuje, że rozwój syntezy NPS postępuje i w każdym roku pojawiają się nowe, nieidentyfikowane wcześniej substancje (Rysunek 4) a popularność tych produktów utrzymuje się na wysokim poziomie (Rysunek 5).

Figure 7.5. Number of new psychoactive substances reported for the first time to the EU Early Warning System, by category, 2005-2024



Rysunek 4. Liczba NPS raportowanych po raz pierwszy w europejskim systemie wczesnego ostrzegania z podziałem na kategorie i lata [37]

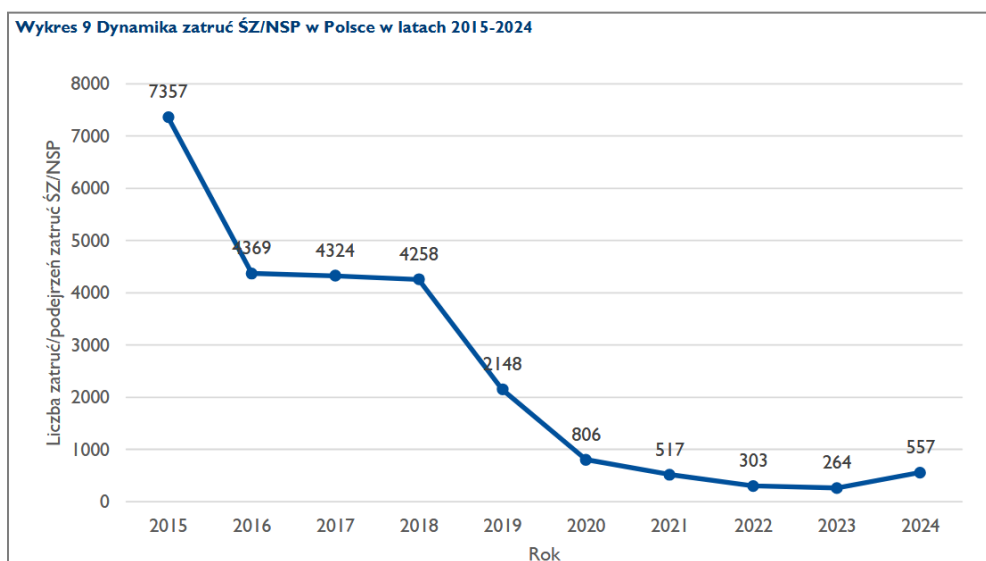
Figure 7.6. Number of new psychoactive substances reported each year following their first identification in the European Union, by category, 2005-2023



Rysunek 5. Liczba NPS zgłaszanych każdego roku po ich pierwszej identyfikacji w Unii Europejskiej z podziałem na kategorie i lata [37]

W ostatnich latach coraz częściej odnotowuje się obecność nowych opioidów, w tym licznych pochodnych fentanylu. Zjawisku temu towarzyszy wzrost liczby wykrywanych analogów tych substancji. Ich silne działanie farmakologiczne, duży potencjał uzależniający oraz wysokie ryzyko śmierci w następstwie przedawkowania, spowodowane depresją oddechową, czynią je poważnym zagrożeniem. Dane z EWS wskazują, że w 2023 roku w 20 państwach zgłoszono 927 przypadków przejścia nowych opioidów syntetycznych o łącznej masie 22 kg, podczas gdy rok wcześniej było to 17 kg. Ponadto odnotowano rozwój nowej grupy syntetycznych opioidów, nitazenów (pochodnych benzimidazolu), z których część jest znacznie silniejsza od fentanylu. Od 2019 roku ich obecność potwierdzono na rynkach narkotykowych co najmniej 21 krajów Unii Europejskiej, a masa przejętych nitazenów w 2023 roku wzrosła ponad trzykrotnie w porównaniu z rokiem poprzednim (z 3 kg do 10 kg) [38]. Liczba nowo wykrywanych substancji jest jednym ze wskaźników wykorzystywanych przez EUDA do monitorowania zmian na rynku narkotykowym.

Na terenie Polski statystyki dotyczące zatruc NPS i środkami zastępczymi prowadzi Główny Inspektorat Sanitarny, a zebrane dane publikuje w corocznych raportach. Ostatni dostępny raport z roku 2025 ukazuje dynamikę zgłoszonych zatruc NPS lub środkami zastępczymi w latach 2015-2024 (Rysunek 6).



Rysunek 6. Liczba zgłoszonych zatruc NPS lub środkami zastępczymi z podziałem na lata [39]

Tak duża liczba medycznych interwencji może wynikać z faktu, że objawy zażycia jak i siła działania, nawet podobnych lub tak samo opakowanych produktów, mogą się każdorazowo różnić. Ta zmienność może być konsekwencją:

- niejednorodności składu jakościowego i/lub ilościowego,
- różnicą dawek w obrębie jednego opakowania, np. w tabletkach lub kapsułkach,
- wpływem na użytkownika nie do końca poznanego metabolizmu substancji lub mechanizmu jej wydalania,
- rozbieżnością między dawką stosowaną a aktywnie działającą, co może wynikać z braku dokładnej znajomości tej drugiej,
- przekroczenia dawki toksycznej a nawet śmiertelnej, np. z powodu braku znajomości tych dawek,
- toksycznością przewlekłą substancji, która może nie być znana [40].

Wszystkie te aspekty sprawiają, że efekty zażycia są trudne do przewidzenia, nie ma możliwości szybkiego sprawdzenia (na miejscu zdarzenia) co zażył użytkownika, nawet jeżeli ma przy sobie opakowanie, a ratowanie pacjentów w stanie zatrucia, często w stanie bezpośredniego zagrożenia życia, jest niezwykle trudne i opiera się głównie na leczeniu objawowym.

3.3.2 Substancje stosowane przeciw otyłości

Sfałszowane produkty lecznicze stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji oraz nowe substancje psychoaktywne to nie jedyne kategorie produktów popularnych na czarnym rynku substancji oddziałujących na organizm człowieka.

Narastający globalnie problem otyłości skutkuje poszukiwaniem preparatów ułatwiających redukcję wagi lub przyspieszających metabolizm. Obecne w kulturze od dawna preparaty tzw. tradycyjnej medycyny chińskiej zaczęły być często fałszowane poprzez dodatek syntetycznych substancji czynnych w celu zwiększenia ich skuteczności. W wyniku niedawnego przeglądu systematycznego 26 badań i metaanalizy 22 badań Phan i współpracownicy [41] podają, że mediana częstości zafałszowań syntetycznych odnotowanych w ich pracy wynosi 37,5%, a mediana częstości zafałszowań samą sybutraminą wynosi 21,81%. Działanie sybutraminy opiera się na osłabieniu apetytu i nasileniu po posiłkowego uczucia sytości, co jest głównie konsekwencją selektywnego hamowania wychwyty zwrotnego serotoniny

i noradrenaliny w podwzgórzu [42]. Ze względu na poważne działania niepożądane, takie jak wzrost ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu [43] została oficjalnie wycofana z lecznictwa w 2010 roku [44].

Aktualnie popularną grupą produktów stosowaną w leczeniu otyłości są analogi ludzkiego peptydu glukagonopodobnego- GLP-1. Najbardziej rozpoznawalnym spośród związków tej grupy jest semaglutyd. Jego fałszowanie dotyczy szczególnie produktu Ozempic[®] - leku, który stał się symbolem kolejnej odsłony walki z nadmierną masą ciała, ale również obiektem zainteresowania rozpoznawalnych osobistości, celebrytów oraz internetowych poszukiwaczy skutecznych rozwiązań [45,46]. Coraz częściej pojawiają się też doniesienia o fałszowaniu doustnego odpowiednika zawierającego semaglutyd, produktu Rybelsus[®] [47]. Innym analogiem stosowanym w lecznictwie jest tirzepatyd, substancja aktywna zarejestrowanego produktu leczniczego Mounjaro[®]. W jego przypadku także odnotowano przypadki występowania w nielegalnym obrocie [48]. W sklepach internetowych pojawiają się coraz to nowe oferty preparatów zawierające inne substancje, np. acetyl GLP-1 w połączeniu z glukozozależnym peptydem insulintropowym (GIP). Obserwowana dynamika pojawiania się nowych analogów GLP-1, w tym także w preparatach o nielegalnym pochodzeniu, podkreśla konieczność stałego monitorowania rynku, prowadzenia bieżącej obserwacji trendów oraz elastycznego dostosowywania zaplecza analitycznego do zmieniających się potrzeb.

3.3.3 Substancje poprawiające wydolność fizyczną i seksualną

Zupełnie inną grupą substancji poszukiwanych i popularnych na czarnym rynku są substancje dopingujące oraz przyspieszające przyrost masy mięśniowej. Kontrola profesjonalnych sportowców jest dobrze ugruntowana i skrupulatnie realizowana przez krajowe instytucje odpowiedzialne za przeciwdziałanie dopingowi w sporcie, które działają zgodnie z wytycznymi i w ramach struktur Światowej Agencji Antydopingowej. Na terenie Polski funkcję tę od 2017 roku pełni POLADA i jest odpowiedzialna między innymi za wdrażanie Listy Substancji i Metod Zabronionych w sporcie. Od powstania w 2004 roku lista zmienia się w reakcji na nowe trendy dopingowe i nowe przełomy farmakologiczne i analityczne [49]. Jednak wśród sportowców amatorów oraz entuzjastów osiągnięcia

na siłowniach szybkich efektów niewielkim nakładem pracy popularne są różne substancje dopingujące, począwszy od wszelakich białek, suplementów diety, poprzez substancje farmakologicznie czynne w stałych postaciach leków stosowanych poza zakresem wskazań, skończywszy na roztworach do wykonywania iniekcji.

Ciekawym przykładem substancji mającej swoje początki w lecznictwie jest 1,3-dimetylamyloamina (1,3-DMAA). Została opracowana w 1944 jako środek obkurczający śluzówkę nosa (wypromowana przez firmę Eli Lilly) i była tak stosowana do 1983, aby powrócić w 2006, tym razem na rynek suplementów diety wspomagających odchudzanie i przemianę metaboliczną. Jej toksyczność ogólnoustrojową oceniono na większą niż efedryny, a wśród działań niepożądanych znajdują się często spotykane i mało charakterystyczne takie jak nudności, wymioty, zawroty czy bóle głowy, jak również ciężkie, takie jak udar krwotoczny, hepatotoksyczność, zawał mięśnia sercowego a nawet odnotowano przypadki zgonów. W wyniku tych niepożądanych skutków DMAA przykuło uwagę agencji regulacyjnych na całym świecie, WADA zakazała jej używania u sportowców w 2010 roku [50], a amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (The Food and Drug Administration- FDA) zakazała jej stosowania w suplementach diety w 2013 r. [51]. W komunikacie z 2018 roku FDA ponownie przestrzegала przed zażywaniem DMAA w suplementach diety, które opisała jako nielegalne [52].

Tabela 4. Nazwy DMAA występujące na etykietach suplementów diety [52]

DMAA	1,3-DMAA	1,3-Dimethylamylamine	1,3-Dimethylpentylamine
2-Amino-4-methylhexane	4-Methyl-2-hexanamine	Dimethylamylamine	Methylhexanamine
2-Hexanamine, 4-methyl- (9CI)	4-Methyl-2-hexylamine	Geranamine	Methylhexanenamine

Innymi substancjami stosowanymi dość powszechnie na siłowniach są steroidy anaboliczno-androgenne (Anabolic–Androgenic Steroids- AAS), takie jak na przykład różne estry testosteronu. Roczne badanie ankietowe przeprowadzone na przełomie lat 2022 i 2023 wśród bywalców siłowni we Wrocławiu wykazało, że aż 35% spośród nich używało testosteronu [53].

Z tych samych ankiet wynika, że typowy użytkownik to statystycznie mężczyzna w wieku od 26 do 35 lat, pracujący i dobrze zarabiający, żonaty i posiadający dzieci, trenujący od przynajmniej 6 miesięcy, minimum raz w tygodniu. Inne obszerne badanie obejmowało ponad 3,5 tysiąca ankietowanych (1855 mężczyzn i 1748 kobiet) podczas pandemii COVID-19 z różnych lokalizacji geograficznych. Ankiety dotyczyły nawyków treningowych i stosowanych dodatkowo substancji wspomagających treningi u osób praktykujących treningi oporowe, tzn. z zastosowaniem obciążenia własnego ciała, hantli czy gum oporowych. Aż 53% mężczyzn i 42% kobiet przyznało się do stosowania AAS [54]. Skala zjawiska może być tym bardziej zaskakująca, że działania niepożądane i konsekwencje stosowania tych preparatów bywają bardzo poważne, mogą być związane z nagłą śmiercią sercową, objawami neuropsychiatrycznymi i niepłodnością. W łagodniejszych przypadkach mogą obejmować ginekomastię, hipogonadyzm lub dysfunkcje seksualne [57]. Dodatkowe ryzyko stanowi fakt, że w przypadku wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego i konieczności interwencji lekarskiej użytkownicy stosujący nielegalne środki mogą nie przyznać się do ich zastosowania, co zaciemnia obraz, zwiększa ryzyko nieprawidłowej diagnozy i nieskutecznej pomocy.

Warto zaznaczyć, że AAS występują w różnych formach podania, takich jak proszki, tabletki, kapsułki oraz roztwory do wstrzykiwań. Szczególnie w przypadku tych ostatnich jakość preparatów ma kluczowe znaczenie. Zgodnie z wymaganiami zawartymi w Farmakopei [55], preparaty przeznaczone do podawania pozajelitowego, w tym roztwory do wstrzykiwań, muszą spełniać określone wymagania jakościowe. Obejmują one badanie obecności cząstek nierozpuszczalnych niewidocznych gołym okiem (monografia 2.9.19), ocenę jałowości (2.6.1) oraz oznaczenie poziomu endotoksyn bakteryjnych (2.6.14). W uzasadnionych przypadkach wymagane jest również spełnienie wymagania badania na obecność pirogenów (2.6.8). Finalnie posiadanie preparatu skutkuje jeszcze koniecznością wykonania iniekcji, którą często użytkownicy wykonują samodzielnie. Brak podstawowej wiedzy w tym zakresie oraz niewłaściwa jakość produktów przeznaczonych do iniekcji skutkuje występowaniem kolejnego typu działań niepożądanych. W badaniu 366 mężczyzn wstrzykujących sobie środki z grupy nazywanej w literaturze jako leki poprawiające wizerunek i wydajność (image- and performance-enhancing drugs- IPEDs) aż 42% z nich zgłosiło

wystąpienie zaczerwienienia, tkliwości lub obrzęku w miejscu wstrzyknięcia, a aż prawie 7% otwartą ranę lub ropień [56]. Przytoczone objawy mogą być konsekwencją nieumiejętnego podania oraz niejałowością produktów o pozajelitowych drogach podania, która wiąże się z ryzykiem zakażeń oraz narażeniem zdrowia i życia osób przyjmujących dany produkt.

Tę dość złożoną grupę substancji można podzielić ze względu na budowę chemiczną, wśród nich wyróżnia się przeznaczone do wstrzykiwań:

- estry testosteronu: np. testosteronu cypionian, enantan, propionian, dekanonian,
- pochodne 19-nortestosteronu: np. nandrolon, trenbolon,
- pochodne dihydrotestosteronu (DHT): np. drostanolon, mesterolon, stanozolol, oksandrolon;

oraz przeznaczone do podania doustnego:

- pochodne testosteronu: np. metylotestosteron, metandienon, fluoksymesteron, chlorodehydrometylotestosteron,
- prohormony: np. 1-androstenedion, dehydroepiandrosteron (DHEA),
- pochodne DHT: np. oksandrolon, oksymetolon, metenolon, stanozolol [57].

W badaniu, w którym mężczyźni zostali podzieleni na 4 grupy i poddano ich 10-cio tygodniowej kuracji testosteronem:

- pierwsza grupa nie przyjmowała testosteronu i nie trenowała,
- druga grupa przyjmowała testosteron i nie trenowała,
- trzecia grupa nie przyjmowała testosteronu i trenowała,
- czwarta grupa przyjmowała testosteron i trenowała.

Z badania wynikało, że przyjmowanie testosteronu skutkowało przyrostem beztłuszczowej masy ciała, zwiększeniem rozmiaru i siły mięśni. Efekt u osób przyjmujących testosteron i trenujących był większy niż u osób robiących każdą z tych rzeczy z osobna [58].

Duża popularność zjawiska przyjmowania egzogenego testosteronu pociągnęła za sobą rozwój kolejnego proceduru- poszukiwania środków odwracających negatywne efekty tych preparatów po ich odstawieniu i pobudzenie endogennej syntezy testosteronu. Po odstawieniu egzogenego testosteronu powrót jego poziomu do normy może potrwać miesiące, a nawet lata [59, 60]. Odstawienie egzogenego testosteronu wiąże się też z innymi nieprzyjemnymi

efektami – mężczyźni odstawiający preparaty mogą mierzyć się ze spadkiem libido, zaburzeniami erekcji, zmęczeniem i objawami depresji [59, 61].

Ponieważ aktualnie nie ma opartych na dowodach naukowych wytycznych ani zaleceń dotyczących bezpiecznego odstawienia AAS, niektórzy użytkownicy samodzielnie stosują niezatwierdzoną terapię po cyklu (Post-cycle therapy – PCT) w celu stymulacji endogennej produkcji testosteronu [62, 63]. Termin PCT jest terminem często stosowanym na forach kulturystycznych w kontekście zaprzestania stosowania AAS. Substancje, które znalazły zastosowanie w PCT są powszechnie stosowane w leczeniu określonych jednostek chorobowych, np. niepłodności mężczyzn i/lub męskiego hipogonadyzmu niezwiązanego z nadużywaniem androgenów (hCG) [64], leczeniu nowotworów piersi (tamoksyfen) lub niepłodności u kobiet spowodowanej brakiem owulacji (klomifen). Uważa się, że PCT pomaga zapobiegać zanikowi jąder oraz ogranicza objawy feminizacji, jak na przykład ginekomastia. Znaczenie terapii rośnie zwłaszcza przy stosowaniu wysokich dawek AAS lub kombinacji kilku substancji.

Aby przywrócić syntezę i poziom endogennego testosteronu stosuje się głównie inhibitory aromatazy (AI), selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM) i ludzką gonadotropinę kosmówkową (hCG) [65, 66]. AI i SERM to stosunkowo nowe środki, podobne do selektywnych modulatorów receptora androgenowego (SARM) [67]. Jedne i drugie znajdują się na Liście Substancji i Metod Zabronionych WADA 2025, w sekcji 4: „modulatory hormonów i metabolizmu” [68]. Aromataza, czyli cel działania AI, to enzym odpowiedzialny za przekształcanie testosteronu do estradiolu i androstenedionu w estron. AI są stosowane w PCT w celu zmniejszenia poziomu krążącego estradiolu, hamując w ten sposób negatywne sprzężenie zwrotne stosowania AAS, ograniczając nadmierne uwalnianie testosteronu. Dlatego AI odgrywają rolę w minimalizowaniu skutków ubocznych związanych z podwyższonym poziomem estradiolu u mężczyzn, w tym ginekomastii [69]. Natomiast SERM poprzez wysoce selektywne powinowactwo do receptora estrogenowego (ER), mogą działać agonistycznie lub antagonistycznie w zależności od tkanki. Za tę tkankową selektywność może odpowiadać wiele czynników, takich jak ich budowa, różne typy receptorów w tkankach oraz obecność białek pomocniczych, które mogą wzmacniać lub tłumić transkrypcje genów zależnych od ER [70].

Tabela 5. Podział substancji wpływających na produkcję endogennego testosteronu z przykładami

INHIBITORY AROMATAZY (AI)	steroidowe (nieodwracalnie hamujące aromatazę)	analogi androstenedionu, eksemestan, formestan, testolakton
	niesteroidowe (odwracalnie hamujące aromatazę)	anastrozol, letrozol
ANTY-ESTROGENY	selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM)	bazedoksyfen, klomifen, cyklofenil, ospemifen, raloksyfen, tamoksyfen, toremifen
	selektywne regulatory receptorów estrogenowych (SERD)	fulwestrant
INNE		hCG, karbegolina

Dokładny schemat PCT jest zależny od kilku czynników, np. rodzaju i długości cyklu sterydowego, stopnia zahamowania osi podwzgórze–przysadka–jądra (Hypothalamic–Pituitary–Testicular Axis- HPTA), używanych substancji wspomagających, celu samej PCT oraz wrażliwości i historii osobistej. Na forach internetowych opisywane są dwa główne cykle. Klasyczny protokół PCT trwa 22 dni i opiera się na stosowaniu klomifenu oraz tamoksyfenu w malejących dawkach. W wersji rozszerzonej (SERM+AI) dodaje się eksemestan co drugi dzień, aby skuteczniej kontrolować poziom estrogenu.

SERM (klomifen, tamoksyfen) są stosowane według analiz wpisów na forach kulturystycznych głównie po leczeniu AAS lub w „terapii po cyklu” (PCT) w celu „stymulacji” lub „ożywienia” osi podwzgórzowo-przysadkowej po 42 do 84 dniach leczenia AAS. Analogicznie, AI (anastrozol, eksemestan, letrozol) są stosowane głównie w celu kontroli aromatyzacji androgenów do estradioli [71].

Substancje stosowane w PCT, choć mają odwracać działania niepożądane stosowania egzogenego testosteronu i jego odstawienia, same mogą być źródłem negatywnych działań na organizm. Zgodnie z badaniami opisanymi przez Rochoy i wsp. głównymi działaniami zgłaszanymi u mężczyzn, stosujących wcześniej AAS, po SERM (klomifenie i tamoksyfenie) były obniżone libido i zaburzenia erekcji (24%), trądzik (21%), zmęczenie (19%), zaburzenia nastroju (13%), zaburzenia widzenia (5%), bóle stawów (4%) i bezsenność (4%). Głównymi działaniami zgłaszanymi związanymi ze stosowaniem AI były zaburzenia libido (27%), zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego (24%), zaburzenia układu nerwowego (17%), w tym zaburzenia nastroju (12,5%) z lękiem (4,5%) [71].

Ze względu na ograniczenia w dostępności tych produktów i duże zainteresowanie rozwinął się nielegalny handel tymi produktami. Jako preparaty przyjmowane poza nadzorem lekarza i często mające swoje źródło w nielegalnej produkcji i dystrybucji mogą być rozpatrywane jako zagrożenie dla zdrowia użytkowników.

3.4 Problematyka analizy próbek sfalszowanych lub nieznanymi

Konieczność identyfikacji nieznanymi i niedeklarowanych substancji w fałszowanych lub nielegalnych produktach, często pochodzących z nielegalnych łańcuchów dystrybucji, wymaga stałego rozwoju technik wykorzystywanych w badaniach analitycznych w laboratoriach prowadzących analizy kryminalistyczne na potrzeby organów ścigania i wymiaru sprawiedliwości.

Każdy produkt przychodzący do badań, często jako ślad lub przedmiot w postępowaniu dowodowym, jest początkowo poddawany szczegółowym oględzinom oraz staje się przedmiotem dokładnej dokumentacji fotograficznej. W przypadku produktów, które mogą zawierać substancje kontrolowane konieczne może być dokładne określenie ilości, na przykład poprzez zliczenie liczby jednostek, zważenie lub zmierzenie objętości. Elementem oceny wizualnej może być ocena wyglądu produktu, np. wymiarów tabletek, ich kształtu i koloru. Również ocena opakowania- zarówno bezpośredniego, np. blistrów, jak i zewnętrznego, może dostarczyć wielu informacji. Biorąc pod uwagę przepisy dotyczące opakowań i ich dokumentacji wszelkie odstępstwa i błędy w tekście, grafikach, rysunkach i nadrukach mogą stanowić cenne wskazówki w ocenie autentyczności preparatów, w szczególności jeśli możliwe jest porównanie z produktem referencyjnym. Dlatego cennymi elementami materiału dowodowego obok samych preparatów są opakowania bezpośrednie, zewnętrzne i ulotki informacyjne.

Po oględzinach a przed przejściem do badań jakościowych istotny jest dobór odpowiednich technik analitycznych. Dobiera się je w zależności od charakteru i postaci badanych produktów (np. płyn lub proszek czy tabletki), celu badania (analiza porównawcza z produktem referencyjnym lub badanie składu jakościowego) jak i dostępnej ilości produktu.

W Narodowym Instytucie Leków badania analityczne składu jakościowego są przeprowadzane z zastosowaniem technik: wysokorozdzielczej tandemowej spektrometrii mas połączonej z wysokosprawną chromatografią cieczową (LC-QToF-MS), rentgenowskiej dyfraktometrii proszkowej (XRPD), spektrofotometrii w średniej podczerwieni z transformacją Fouriera w trybie osłabionego całkowitego odbicia (ATR-FTIR), spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) oraz spektrometrii mas połączonej z chromatografią gazową (GC-MS). W niektórych przypadkach celowe jest zastosowanie innych, dodatkowych technik.

Tabela 6. Podział najczęściej stosowanych technik analitycznych w analizie produktów sfałszowanych ze względu na koszty analizy wg. Bakker-’t Hart i wsp. [72]

NISKOKOSZTOWE	(wysokosprawna) Chromatografia cienkowarstwowa (HPTLC)
	Test rozpadu tabletek
	Kolorymetria
ŚREDNIOKOSZTOWE	Spektroskopia Ramana
	Spektroskopia w podczerwieni (NIR/MIR/FTIR)
	Mikroskopia Ramana
	Mikroskopia FTIR
	Elektroforeza kapilarna z detekcją konduktometryczną (CE-CD)
WYSOKOKOSZTOWE	Chemometria (analiza wielowymiarowa)
	Wysokosprawna chromatografia cieczowa (z detekcją UV/MS) (HPLC(-UV/-MS))
	Ultra wysokosprawna chromatografia cieczowa z detekcją DAD lub MS/MS (UHPLC-DAD/MS/MS)
	Chromatografia gazowa z detekcją masową (GC-MS)
	Spektrometria masowa (różne konfiguracje: MS, MS/MS, HRMS, LDI-MSI, DART-MS)
	Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR)

Taka złożona analiza pozwala na potwierdzenie tożsamości deklarowanych API oraz substancji pomocniczych, a także na identyfikację innych, niedeklarowanych substancji lub zanieczyszczeń. Wspólna interpretacja uzyskanych wyników często umożliwia nawet określenie formy występującej substancji, np. soli, hydratu lub formy polimorficznej. Taka informacja może umożliwić stwierdzenie autentyczności lub fałszowania produktu, co zostało udowodnione na przykład

w przypadku Viagry[®] - produkt oryginalny zawiera bezwodny wodorofosforan wapnia [73], podczas gdy w sfałszowanych preparatach może występować wodorofosforan wapnia dwuwodny. Dodatkowe wyzwania w analizie farmaceutyczno-kryminalistycznej i doborze odpowiednich technik analitycznych stanowią: złożona matryca produktów wieloskładnikowych, duża zmienność nielegalnych substancji (np. syntetyzowanie nowych pochodnych), obecność nieznanymi i niewykrywanych wcześniej substancji.

4. Cel rozprawy doktorskiej

Przytoczony powyżej przegląd literaturowy świadczy o niezwykle szerokiej skali zjawiska fałszowania produktów leczniczych oraz stosowania nielegalnych substancji farmakologicznie czynnych w produktach leczniczych, suplementach diety i używania produktów stosowanych w celach rekreacyjnych. Dowodzi również tego jak trudnym wyzwaniem analitycznym jest analiza tych produktów i pokazuje jak istotne jest opracowanie sposobu stosowania różnych komplementarnych technik analitycznych.

Celem głównym pracy było opracowanie metod i strategii badania oraz zweryfikowanie wykorzystania technik ATR-FTIR i XRPD w identyfikacji substancji farmakologicznie czynnych i innych składników produktów nielegalnych i sfałszowanych, ze szczególnym uwzględnieniem ich użyteczności w:

- potwierdzaniu autentyczności produktów leczniczych,
- identyfikacji nowych substancji psychoaktywnych,
- badaniach składu jakościowego produktów nielegalnych lub nielegalnie stosowanych,
- analizie jakościowej substancji czynnych w tej samej formie polimorficznej, lecz pochodzących z różnych procesów wytwórczych.

Celami szczegółowymi były:

- opracowanie strategii potwierdzania oryginalności produktów leczniczych z wykorzystaniem technik ATR-FTIR i XRPD,
- opracowanie strategii identyfikacji nowych substancji psychoaktywnych z wykorzystaniem ATR-FTIR, z uwzględnieniem oceny przydatności dostępnych bibliotek widm referencyjnych,
- ocena korzyści wynikających z równoległego stosowania obu technik analitycznych - ATR-FTIR i XRPD, przy identyfikacji substancji czynnych i pomocniczych w kontekście ustalania autentyczności produktów leczniczych,
- analiza przydatności XRPD do wykrywania subtelnych różnic między substancjami w tej samej formie polimorficznej, mogących odzwierciedlać zmienność parametrów technologicznych wytwarzania.

5. Omówienie wyników pracy badawczej

5.1 Techniki analityczne

Wszystkie niżej przedstawione badania wykonywano z zastosowaniem nieniszczących technik analitycznych, tj. spektroskopii absorpcyjnej w podczerwieni w trybie całkowitego osłabionego odbicia i rentgenowskiej dyfraktometrii proszkowej. We wstępie **Pracy 4** opisano podstawy teoretyczne obu tych technik. Zjawiska, na których opierają się wykonywane pomiary determinują możliwości pomiarowe tych technik. Połączenie zastosowania obu umożliwia identyfikację form soli, ko-kryształów, mieszanin, różnych form polimorficznych i izomerów strukturalnych.

ATR-FTIR, jako technika o ugruntowanej pozycji w wielu laboratoriach na świecie – dzięki stosunkowo niskim kosztom, dobrej znajomości spektroskopii w podczerwieni w środowiskach akademickich i naukowych oraz dostępności urządzeń przenośnych – nadal wykazuje duży potencjał zastosowań w nowych obszarach badawczych i dla nowych obiektów badań. Jednocześnie XRPD cieszy się rosnącą popularnością, co wynika z postępującej miniaturyzacji, rozwoju technologii skutkującego wciąż skracającym się czasem pomiaru oraz pojawieniem się tańszych rozwiązań sprzętowych.

W wyniku przeglądu literatury dokonanego w ramach **Pracy 6** opisano liczne zastosowania w analizie farmaceutycznej, zarówno w obrębie produktów leczniczych, jak i suplementów diety, opakowań farmaceutycznych, oraz produktów sfałszowanych oraz nielegalnych.

Przykłady zastosowań w Narodowym Instytucie Leków opisane w **Pracy 4** również potwierdzają szeroki zakres wykorzystywania tych technik.

Opisane na podstawie przeglądu literatury w **Pracy 6** przykłady potwierdzają wnioski wyciągnięte na podstawie przykładów zastosowań opisanych w **Pracy 4**. Podkreślono w niej nieniszczący charakter analizy, wysoką powtarzalność i odtwarzalność wyników, oraz możliwość analizy próbki w stanie oryginalnym lub po minimalnym przygotowaniu, a także krótki czas pomiaru dla ATR-FTIR. Dla obu technik znaczenie ma budowanie bibliotek widm i dyfraktogramów, które stanowią punkt odniesienia w procesie identyfikacji substancji nieznanymi.

5.2 Wyposażenie i warunki pomiarów

5.2.1 Pomiary z wykorzystaniem spektroskopii absorpcyjnej w podczerwieni w trybie całkowitego osłabionego odbicia

Wszystkie pomiary wykonywano z zastosowaniem aparatu Nicolet iS5 Thermo Scientific. Aparat posiada wymienne przystawki: transmisyjną i ATR. Przystawka ATR posiada wbudowany kryształ diamentowy charakteryzujący się wysokim współczynnikiem załamania światła, tj. 2,41-2,42. Widma w tym trybie prezentowane w **Pracach 1, 2 i 4** rejestrowano w zakresie 4000 do 400 cm^{-1} podczas 32 skanów z rozdzielczością 4 cm^{-1} . Pomiędzy pomiarami kryształ przemywano etanolem. Przed każdą serią pomiarową rejestrowano widmo tła, w celu uwzględniania zmian warunków temperatury i wilgotności w pomieszczeniu. Do zbierania i opracowywania danych użyto oprogramowania producenta, OMNIC (v. 9.8). Do interpretowania danych używano zarówno bibliotek komercyjnych jak i bibliotek własnych, budowanych podczas wykonywanych badań z zastosowaniem materiałów odniesienia lub roboczych wzorców drugorzędowych.

Próbki badane w postaci proszków nanoszono na kryształ diamentowy przystawki ATR bez wcześniejszego przygotowania (**Praca 1, Praca 2, Praca 4**). Próbki w postaci kryształków dokładnie roztarto i zhomogenizowano w moździerzu agatowym (**Praca 1**). Próbki w postaci suszu ziołowego poddano ekstrakcji – do około 50 mg próbki dodano 1 ml metanolu, następnie próbkę sonikowano przez 3 minuty, płyny z nad osadów przesączono przez sączki strzykawkowe i rozpuszczalnik odparowano w 80 °C przez 15 minut. Suchy, czysty osad nanoszono na kryształ ATR (**Praca 1**). Próbki w postaci tabletek pozbawiano otoczki za pomocą skalpela, następnie masę tabletkową homogenizowano w moździerzu agatowym i tak przygotowaną próbkę nanoszono bezpośrednio na diamentowy kryształ (**Praca 2, Praca 4**).

5.2.2 Pomiary z wykorzystaniem proszkowej dyfraktometrii rentgenowskiej

Pomiary XRPD wykonywano na rentgenowskim dyfraktometrze proszkowym D8 Advanced Bruker AXS wyposażonym w pozycyjnie czuły gazowy detektor Vântec. Wykorzystywano monochromatyczne promieniowanie Cu K α pochodzące z miedzianej anody lampy rentgenowskiej. Przyjęto ustawienia dla generatora

wysokiego napięcia równe 40 kV i 40 mA. Dyfraktogramy rejestrowano w konfiguracji Bragg-Brentano w zakresie kątowym od 4,8° do 60°, z krokiem pomiarowym równym 0,011° i czasem na krok 424 s. Dane analizowano przy użyciu oprogramowania producenta, DIFFRAC.EVA V4.1.

Badane próbki w postaci tabletek przygotowano do badań poprzez usunięcie otoczki tabletki przy użyciu skalpela i roztarcie uzyskanej tabletki w moździerzu agatowym w celu homogenizacji próbki. Następnie sproszkowaną próbkę umieszczano w plastikowym uchwycie, a jej powierzchnię wyrównywano szkiełkiem mikroskopowym (**Praca 2, Praca 4, Praca 7**). Próbki w postaci proszków bez wcześniejszego przygotowania umieszczono w okrągłych plastikowych uchwytach (1,5 mm głębokości i 25 mm średnicy) i powierzchnie próbki wygładzono za pomocą szkiełka mikroskopowego (**Prace 2, 3, 4, 5 i 7**). Uchwyty próbek były wykonane ze specjalnego plastiku, który charakteryzuje się niskim tłem w eksperymentach rentgenowskich.

5.3 Badania fałszowanych produktów leczniczych

W okresie 2020–2024 w Narodowym Instytucie Leków w Zakładzie Leków Sfałszowanych i Wyrobów Medycznych przeanalizowano łącznie 1540 próbek produktów, które budziły podejrzenia co do fałszerstwa lub nielegalnego wprowadzenia do obrotu. Spośród nich 496 pochodziło z legalnych źródeł dystrybucji, natomiast 1044 zostały zabezpieczone w ramach obrotu nielegalnego. Produkty mające na celu poprawę sprawności seksualnej stanowiły aż 20,2% tych produktów [74].

Ze względu na dużą popularność tej grupy produktów, potwierdzoną także przeglądem literatury w ramach **Pracy 6**, a także na fakt, że są one szczególnie często badane z wykorzystaniem techniki ATR-FTIR, zdecydowano się na zastosowanie tej metody również w niniejszych badaniach (**Prace 2 i 4**). Jednocześnie zauważono, że analizy z użyciem ATR-FTIR rzadko dostarczają pełnej informacji o składzie jakościowym substancji pomocniczych, co ogranicza użyteczność tej techniki w kontekście identyfikacji poszczególnych komponentów próbki. W związku z tym w badaniach uwzględniono także technikę komplementarną – XRPD – która wykazuje duże możliwości w tym zakresie.

Badania objęły zarówno oryginalne i sfałszowane produkty lecznicze (**Prace 2 i 4**) jak i najczęściej występujące w tego rodzaju produktach substancje czynne (**Prace 3 i 5**).

Podczas badania produktów leczniczych opisanych w **Pracy 2** przebadano 20 produktów przekazanych do NIL podejrzewanych o sfałszowanie lub nielegalne wprowadzenie do obrotu. 11 spośród nich było oznakowanych jako Viagra[®], natomiast 9 jako Cialis[®]. Do zwalidowania metody użyto również 12 oryginalnych produktów dopuszczonych do obrotu na terenie RP o dobrze znanym deklarowanym składzie opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz potwierdzonym podczas planowych badań.

Strategie potwierdzenia autentyczności i badania składu jakościowego

Potwierdzenie autentyczności każdego produktu opierało się na porównaniach z produktem oryginalnym- referencyjnym. W przypadku ATR-FTIR potwierdzenie oparto na wyznaczeniu liczbowego współczynnika zgodności, tj. współczynnika korelacji i przyjęciu granicznej wartości akceptacji $> 0,90$ oraz braku dodatkowych pasm. Dla XRPD potwierdzenie oparto na ocenie zgodności położenia kątowych pików dyfrakcyjnych w granicach $\pm 0,2^\circ$. Pomiaru każdorazowo poprzedzała szczegółowa ocena wizualna. Identyfikacja składników próbek przebiegała w oparciu o porównanie z widmami pojedynczych składników (materiałów lub widm odniesienia) i zgodność położenia występujących pasm w granicach $\pm 4\text{cm}^{-1}$ dla ATR-FTIR oraz o porównanie z dyfraktogramami pojedynczych składników (materiałów odniesienia lub dyfraktogramów z baz danych) i zgodność położenia kątowych występujących pików dyfrakcyjnych w granicach $\pm 0,2^\circ$ dla XRPD.

Walidacja

Przeprowadzono kilkietapową walidację procesu badania techniką ATR-FTIR obejmującą określenie jej specyficzności, selektywności, czułości i efektywności w potwierdzaniu oryginalności produktów.

W pierwszym etapie zarejestrowano referencyjne, certyfikowane materiały odniesienia, wyznaczono położenia maksimów absorbancji na zarejestrowanych widmach, a następnie położenia te porównano z danymi literaturowymi, a także z widmami dostępnymi w bibliotekach widm (**Praca 2**, Tabela 1).

Wyznaczono także współczynniki korelacji pomiędzy tymi samymi materiałami odniesienia pochodzącymi od różnych dostawców oraz między różnymi materiałami odniesienia (**Praca 2**, Tabela 2). Potwierdzoną zgodność pasm oraz uzyskane współczynniki korelacji przyjęto za potwierdzenie specyficzności i powtarzalności metody.

W drugim kroku przygotowano mieszaninę substancji pomocniczych, jednych z najczęściej występujących w tego rodzaju fałszowanych produktach. Wytypowano je na podstawie dotychczasowych doświadczeń podczas wieloletnich analiz techniką XRPD [73, 75]. Do części mieszanin celulozy mikrokrystalicznej z siarczanem wapnia lub z dwuwodnym wodorofosforanem wapnia dodawano kolejne API: cytrynian syldenafilu, tadalafil i chlorowodorek wardenafilu. Porównywano zarejestrowane widma dla mieszanin substancji czynnych z odpowiadającymi im mieszaninami z dodatkiem API. Każdorazowo w mieszaninie z dodatkiem API skutecznie wyznaczono jej pasma charakterystyczne, zgodne w położeniach liczb falowych z czystymi referencyjnymi API, co świadczy o selektywności metody.

Podczas trzeciego kroku wyznaczono czułość metody. Należy podkreślić, że czułość metody może zależeć od wielu czynników, ale w dużej mierze zależy od dokładnego składu jakościowego oraz ilościowego matrycy oraz od rodzaju i dawki substancji czynnej. Na potrzeby tego kroku przygotowano szereg różnych stężeń cytrynianu syldenafilu, tadalafilu i chlorowodoru wardenafilu w stężeniach 1%, 3%, 6% w wodorofosforanie wapnia. Następnie dla przygotowanych stężeń zarejestrowano widma ATR-FTIR. Główne różnice zaobserwowano w zakresie liczb falowych 1900–1200 cm^{-1} . Analiza uzyskanych danych wskazuje, że wykrywalność API zależy od stężenia, w którym występuje. W tym przypadku pasma absorpcji charakterystyczne dla cytrynianu syldenafilu były widoczne przy stężeniu syldenafilu 3%, ale nie były widoczne przy stężeniu 1%, podczas gdy dla tadalafilu i chlorowodoru wardenafilu charakterystyczne pasma absorpcji były widoczne przy stężeniu 6%. Wartości te przyjęto jako granice wykrywalności. Ważne jest podkreślenie, że uzyskane wyniki ujemne nie wykluczają obecności API w niskich stężeniach. W takich przypadkach wymagana jest dalsza analiza z wykorzystaniem innej techniki analitycznej (np. LC-MS).

Czwarty krok dotyczył skuteczności potwierdzania oryginalności produktu określonej przez powtarzalność metody. Porównano ze sobą dwie partie

oryginalnego produktu oznaczonego jako Viagra[®], zarejestrowano widma w podczerwieni i wyznaczono współczynnik korelacji – uzyskana wartość 0,96 potwierdziła zdolność metody do potwierdzania oryginalności produktu. Dodatkowo porównano ze sobą 12 oryginalnych produktów uzyskanych od producentów. Wyraźnie wykazano, że wartości współczynników korelacji były wyższe dla par widm ATR-FTIR produktów zawierających tę samą substancję czynną i te same substancje pomocnicze (**Praca 2**, Tabela 3). Należy zauważyć, że odróżnienie produktów o bardzo podobnym składzie API i substancji pomocniczych, nawet od różnych producentów, może stanowić trudność. Jednocześnie produkty zawierające to samo API, ale o różnym składzie substancji pomocniczych, można wyraźnie odróżnić.

Badanie produktów podejrzanych o sfalszowanie

Przebadano 11 produktów oznakowanych jako Viagra[®] i 9 oznakowanych jako Cialis[®]. Badanie rozpoczęto od szczegółowej oceny wizualnej. Wygląd każdego z nich częściowo odbiegał od wyglądu produktu referencyjnego (szczególnie w zakresie barwy otoczki).

Następnie wszystkie próbki poddano analizie jakościowej metodą ATR-FTIR a uzyskane widma porównano z widmami oryginalnych produktów (**Praca 2**, Rycina 4). Już wstępne wizualne porównanie uzyskanych widm pozwala stwierdzić, że różnią się one od widm oryginalnych produktów. Potwierdzono to poprzez porównanie wyrażone we współczynnikach korelacji (**Praca 2**, Tabela 4). Dla jednego produktu wartość współczynnika wynosiła 0,89, czyli blisko przyjętego kryterium akceptacji 0,90. Świadczy to o konieczności dwutorowej, numerycznej i wizualnej analizy.

W kolejnym etapie przeprowadzono identyfikację występującej substancji czynnej. 9 z 11 oznakowanych jako Viagra[®] zawierało deklarowany cytrynian syldenafilu, a jeden zawierał zupełnie inną substancję- paracetamol, czyli substancję o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym (**Praca 2**, Tabela 5). 8 z 9 produktów oznakowanych jako Cialis[®] zawierało deklarowany tadalafil, natomiast jeden zawierał cytrynian syldenafilu- inny PDE5-i, występujący w oryginalnej Viagrze[®] (**Praca 2**, Tabela 6). Pasma nienależące do substancji czynnych wykorzystano do identyfikacji substancji pomocniczych, a wszystkie wyniki uzyskane techniką ATR-FTIR porównano z wynikami uzyskanymi techniką

XRPD (**Praca 2**, Tabela 5; **Praca 2**, Tabela 6). Wyniki uzyskane obiema technikami były zbieżne, wykazując jednak pewne różnice (utrudniona identyfikacja celulozy mikrokrystalicznej w zależności od stężenia w próbce, wyraźna obecność stearynianu magnezu w ATR-FTIR). Podsumowując, żaden z produktów podejrzanych o sfałszowanie, ale oznaczonych jako produkt oryginalny, nie okazał się w istocie oryginalny.

Podczas badań zrealizowanych w ramach **Pracy 2** opracowano strategię weryfikacji oryginalności produktu, która umożliwiła szybkie i łatwe potwierdzenie oryginalności. Opracowana strategia pozwala na szybką ocenę autentyczności produktu podejrzanego o sfałszowanie, pod warunkiem dostępności widma referencyjnego oryginalnego produktu lub samego produktu. Zaletami tej strategii są: ograniczone przygotowanie próbki (usunięcie otoczki tabletki i roztarcie próbki), bardzo krótki czas pomiaru i niewielka ilość próbki do badania (kilka miligramów), co często ma znaczenie w badaniach nielegalnych produktów. Wykazano, że ATR-FTIR umożliwia identyfikację substancji czynnej w produktach o różnym składzie substancji pomocniczych, co potwierdzono przez porównanie z wynikami uzyskanymi akredytowaną i zwalidowaną metodą XRPD. Ponadto metoda ta wykazuje pewną przydatność w określaniu głównych substancji pomocniczych obecnych w produktach. Wykazano również, że mimo popularności techniki ATR-FTIR w badaniach tej grupy produktów, potwierdzonej przeglądem literatury w **Pracy 6**, wykazuje ona wyraźnie większy potencjał w połączeniu z komplementarną techniką XRPD, a przykładów łącznego zastosowania obu tych technik podczas przeglądu nie odnaleziono.

Przykład analizy produktu z tej grupy opisano również w **Pracy 4**. Produkt podejrzany o sfałszowanie, oznakowany jako popularny lek na zaburzenia erekcji był wizualnie podobny do oryginalnego pod względem opakowania oraz wyglądu tabletek. Dyfraktogram rentgenowski wykazywał znaczne różnice w porównaniu do dyfraktogramu produktu oryginalnego, co już na tym etapie uzasadniło wątpliwości co do autentyczności produktu (**Praca 4**, Rys. 34.5). Dzięki połączonej analizie ATR-FTIR i XRPD zidentyfikowano cytrynian sildenafilu, celulozę mikrokrystaliczną oraz stearynian magnezu. Równocześnie przeprowadzane badania LC-QToF-MS (techniką, która charakteryzuje się większą czułością)

potwierdziły obecność syldenafilu i jonów cytrynianowych oraz jonów magnezu, ale również dodatkowo wykazały obecność innego PDE5-i – tadalafilu, prawdopodobnie w niskim stężeniu.

5.4 Badania substancji czynnych najczęściej występujących w fałszowanych produktach leczniczych stosowanych w leczeniu zaburzeń erekcji

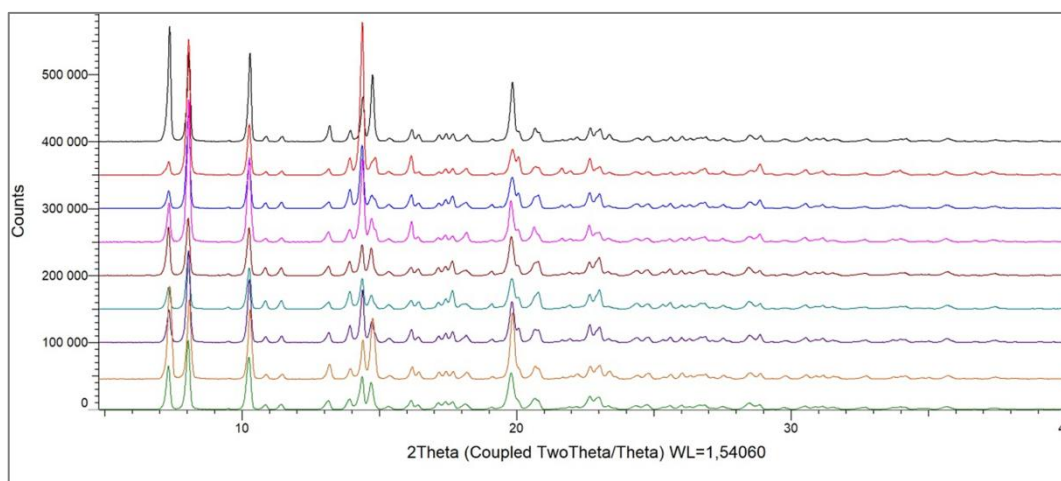
W **Pracach 3 i 5** przeprowadzono bardziej szczegółową analizę cytrynianu syldenafilu i tadalafilu. Poprzez Grupę Roboczą ds. Aktywnych Składników Farmaceutycznych (Active Pharmaceutical Ingredient Working Group- API-WG) sieć GEON, koordynowana przez EDQM, regularnie organizuje badania nadzoru rynku dla konkretnych API pod kątem ich zgodności z odpowiednią monografią w Farmakopei Europejskiej. W ciągu ostatnich lat niektóre badania były łączone z badaniem „fingerprint”- odcisków palców API. Zamysłem jest uzyskanie „fingerprintu” dla każdego producenta API objętego badaniem, co umożliwi sieci OMCL identyfikację przyszłych próbek, a także wykrycie API substandardowej lub sfalszowanej. Dodatkowym celem pomiarów dyfrakcyjnych podczas realizowanych badań było sprawdzenie użyteczności techniki XRPD w wykrywaniu subtelnych różnic pomiędzy substancjami pozostającymi w tej samej formie polimorficznej, a powstałymi w wyniku różnic w procesach technologicznych stosowanych podczas wytwarzania substancji czynnej.

W ramach takich badań przebadano 79 próbek API cytrynianu syldenafilu pozyskanego od 14 różnych wytwórców (**Praca 3**) oraz 46 próbek API tadalafilu pochodzących od 13 różnych wytwórców (**Praca 5**). Wszystkie próbki zostały zebrane w ramach kolejnych odsłon programu Market Surveillance Studies (MSS) EDQM, który koncentruje się na produktach dostępnych na różnych rynkach krajowych państw członkowskich.

Po wykonaniu pomiarów próbek z zastosowaniem rentgenowskiej dyfraktometrii proszkowej wszystkie zarejestrowane dyfraktogramy poddano wstępnemu wygładzeniu i odjęciu tła. Następnie poddano je dokładnej analizie z uwzględnieniem zgodności położenia kątowego i względnych intensywności pików.

Za zgodność położenia kątowych uznaje się zgodność położenia poszczególnych pików dyfrakcyjnych w granicach $\pm 0,2^\circ$.

Wszystkie badane API cytrynianu sylденаfileu miały tę samą formę polimorficzną, co potwierdzało położenie pików przy tych samych wartościach położenia kątowych. Zauważono jednak pewne różnice we względnych natężeniach pików przy $\sim 7,3^\circ$, $\sim 8,0^\circ$, $\sim 10,2^\circ$, $\sim 13,9^\circ$, $\sim 14,4^\circ$, $\sim 14,7^\circ$, względnych natężeniach i rozszczepieniu pików w zakresie $19,5^\circ < 2\theta < 20,5^\circ$ oraz natężeniu, położeniu i rozszczepieniu pików w zakresie $21,0^\circ < 2\theta < 24,0^\circ$. Takie różnice mogą wynikać z różnych rozmiarów krystalitów, innego profilu zanieczyszczeń, co może być też związane z różnicami w technologii syntezy, oczyszczania lub krystalizacji. Na podstawie tych drobnych różnic 79 zarejestrowanych dyfraktogramów podzielono wstępnie na 9 grup (Rysunek 7).

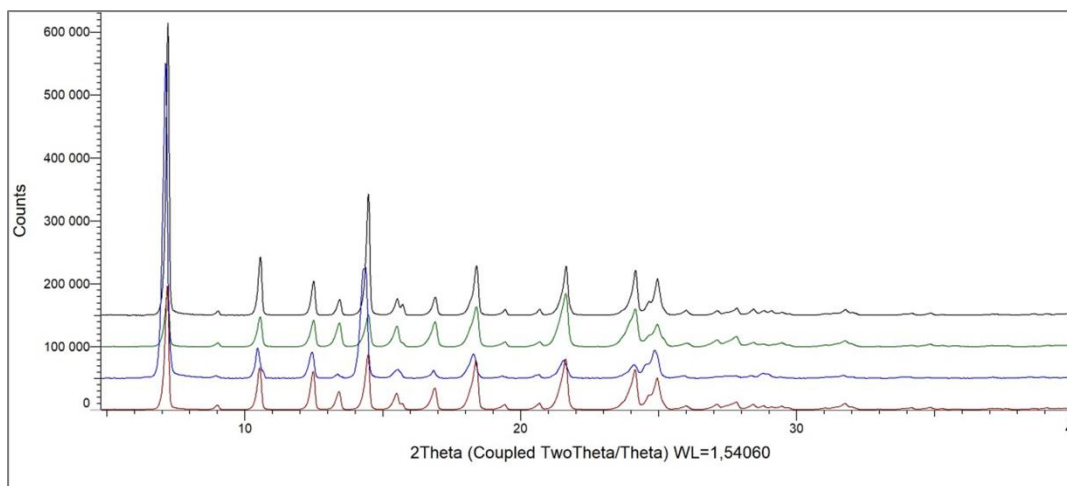


Rysunek 7. Przykłady 9 różniących się dyfraktogramów tej samej formy polimorficznej cytrynianu syldenafileu w zakresie kątowym $4,8-40,0^\circ$

Wszystkie dyfraktogramy zapisano w postaci zależności intensywności- liczby zliczeń od położenia kątowych w programie Excel i przekazano do analizy chemometrycznej.

Również wszystkie badane próbki API tadalafilu miały tę samą formę polimorficzną, co można było stwierdzić dzięki zgodności położenia kątowych pików i braku innych pików, ale widoczne były różnice we względnych intensywnościach pików przy $7,2^\circ$, $14,5^\circ$, $21,6^\circ$, $24,2^\circ$, $25,0^\circ$ oraz rozszczepieniu pewnych pików w niektórych zakresach kątowych. Mogło to być spowodowane różnicami

w wielkości krystalitów lub obecnością zanieczyszczeń, które mogą być konsekwencjami różnic w procesach syntezy, oczyszczania lub krystalizacji. Zauważone różnice przełożono na wstępny podział 46 zarejestrowanych dyfraktogramów na 4 grupy (Rysunek8).



Rysunek 8. Przykłady 4 różniących się dyfraktogramów tej samej formy polimorficznej tadalafilu w zakresie kątowym 4,8-40,0°

Analiza chemometryczna

Następne etapy badania (poza NIL) obejmowały analizę chemometryczną uzyskanych wyników razem z danymi z innych technik. Próbki cytrynianu syldenafilu badano również technikami spektroskopii w podczerwieni, spektroskopii ramanowskiej, chromatografii ciekowej dla substancji pokrewnych/zanieczyszczeń, chromatografii gazowej dla pozostałości rozpuszczalników i magnetycznego rezonansu jądrowego (**Praca 3**). Próbki tadalafilu analizowano pod kątem analizy zanieczyszczeń i pozostałości rozpuszczalników, a także technikami spektrometrii mas i magnetycznego rezonansu jądrowego (**Praca 5**).

Analizę chemometryczną przeprowadzono w innych europejskich laboratoriach OMCL z zastosowaniem analizy głównych składowych (Principal component analysis- PCA) i hierarchicznej analizy skupień (Hierarchical clustering- HCA). Dyfraktogramy poddano analizie z wykorzystaniem metod PCA oraz HCA, stosując różne techniki wstępnego przetwarzania danych, takie jak centrowanie względem średniej, autoskalowanie, przekształcenie typu Signal Noise

Variate (SNV) oraz obliczanie drugiej pochodnej dla cytrynianu syldenafilu (**Praca 3**) i pierwszą pochodną dla tadalafilu (**Praca 5**).

Dla syldenafilu najlepsze rezultaty przedstawiono na rysunkach (**Praca 3**, Rycina 5 i Rycina 6). Zarówno w analizie PCA, jak i HCA, najbardziej efektywne okazało się centrowanie względem średniej jako metoda wstępnego przetwarzania danych. Na wykresie wyników PCA zauważalne są wyraźne skupiska próbek pochodzących od trzech producentów, a także pewna tendencja do grupowania w przypadku czwartego producenta. Wyniki analizy HCA okazały się mniej jednoznaczne niż te uzyskane za pomocą PCA. W najbardziej czytelnym dendrogramie, opracowanym na podstawie danych XRPD po centrowaniu względem średniej, jedynie próbki pochodzące od jednego producenta zostały poprawnie zgrupowane.

Dla tadalafilu w przypadku analizy PCA najlepsze rezultaty uzyskano dla danych po autoskalowaniu. Zauważono tendencję do grupowania próbek pochodzących od dwóch producentów (**Praca 5**, Rycina 4), przy czym próbki od pierwszego z nich są wyraźnie oddzielone wzdłuż pierwszej głównej składowej (PC1), natomiast od drugiego tworzą klastr w płaszczyźnie PC1–PC2.

Analiza składowych głównych nie pozwoliła na zidentyfikowanie konkretnych fragmentów dyfraktogramów odpowiedzialnych za zaobserwowane tendencje grupowania. W przypadku analizy HCA jedynie dla jednego, pierwszego wspomnianego producenta, zaobserwowano wyraźne grupowanie próbek.

Wszystkie próbki API analizowane w trakcie badań były zgodne ze specyfikacjami odpowiednio monografii Ph. Eur. 2270 Sildenafil citrate i Ph. Eur. 2606 Tadalafil.

Wyniki analizy chemometrycznej API syldenafilu pokazały, że wszystkich wytwórców można scharakteryzować przy zastosowaniu danych z chromatografii gazowej i profilu pozostałości rozpuszczalników, widm protonowych NMR i proszkowej dyfrakcji rentgenowskiej, a jednak żadna z tych technik nie pozwoliła na rozróżnienie wszystkich producentów (reprezentowanych przez więcej niż jedną próbkę), dlatego też konieczne są wszystkie trzy techniki analityczne, a także trzy różne modele chemometryczne (**Praca 3**).

Zastosowany w analizie próbek tadalafilu model HCA oparty na analizie zanieczyszczeń umożliwił wyraźne wyodrębnienie próbek pochodzących od jednego z producentów. Z kolei analiza pozostałości rozpuszczalników pozwoliła na rozróżnienie próbek pochodzących od czterech różnych producentów. Natomiast model oparty na połączonych danych dotyczących pozostałości rozpuszczalników oraz widm NMR umożliwił identyfikację próbek od sześciu wytwórców. Wyniki XRPD pozwoliły na wyróżnienie jednego producenta.

Wyniki analizy ukazały, że rozróżnienie wszystkich wytwórców tadalafilu może być możliwe z zastosowaniem modelu bazującego na fuzji danych trzech technik: analizy zanieczyszczeń, pozostałości rozpuszczalników oraz widm ^1H NMR (**Praca 5**).

W toku wykonanych badań dowiedziono, że poza dobrze opisaną i udokumentowaną zdolnością techniki XRPD do rozróżniania różnych form polimorficznych, wykazuje ona również potencjał w odróżnianiu substancji w tej samej formie polimorficznej lecz otrzymanych z odmiennych źródeł lub w wyniku różnych procesów syntezy.

5.5 Nielegalne substancje farmakologicznie czynne

5.5.1 Nowe substancje psychoaktywne

Spośród licznych substancji o działaniu na ludzki organizm zakazanych do stosowania w ostatnich latach największym echem odbiło się rozpowszechnienie nowych substancji psychoaktywnych. Początkowa intensywna dystrybucja, brak kampanii informacyjnych i edukacji oraz brak prawodawstwa w tym zakresie doprowadził do gwałtownego wzrostu skali problemu, a tym samym do licznych poważnych konsekwencji zdrowotnych i zgonów wśród użytkowników. W Narodowym Instytucie Leków w latach 2008-2015 przetestowano ponad sześć tysięcy próbek zawierających substancje psychoaktywne, stosując techniki LC-QToF-MS, GC-EI-MS i NMR [76]. W kolejnych latach kontynuowano badania nielegalnych produktów zawierających NPS, pozyskanych od organów ścigania i wymiaru sprawiedliwości, inspekcji sanitarnej a także od użytkowników NPS w ramach realizacji projektu badawczego „Dopalamy wiedzę. Pilotaż testowania substancji psychoaktywnych pozyskanych bezpośrednio od użytkowników

tw. "dopalaczy" w Polsce" realizowanego w ramach zadań określonych w Narodowym Programie Zdrowia (NPZ) na lata 2016-2020 (część VI, pkt 2.5, ppkt 15- Wspieranie badań naukowych w obszarze problemu narkotyków i narkomanii) [77]. Zaczęto również włączać do badań techniki komplementarne jak ATR-FTIR.

Podczas przeglądu literatury oraz podczas rutynowego wykonywania badań zauważono, że w dostępnych bibliotekach nowych substancji psychoaktywnych najczęściej dostępne są widma GC-MS oraz LC-MS, dla nielicznych substancji dostępne są również widma NMR oraz FTIR. Zauważono jednak, że dla niektórych substancji widma ATR-FTIR nie są dostępne, choć technika jest niedroga, pomiary szybkie, a widma wykazują duży potencjał w identyfikacji składników badanych próbek. W związku z tym przebadano próbki NPS techniką ATR-FTIR i podjęto się identyfikacji składników próbek z równoczesnym sprawdzeniem użyteczności dostępnych bibliotek widm.

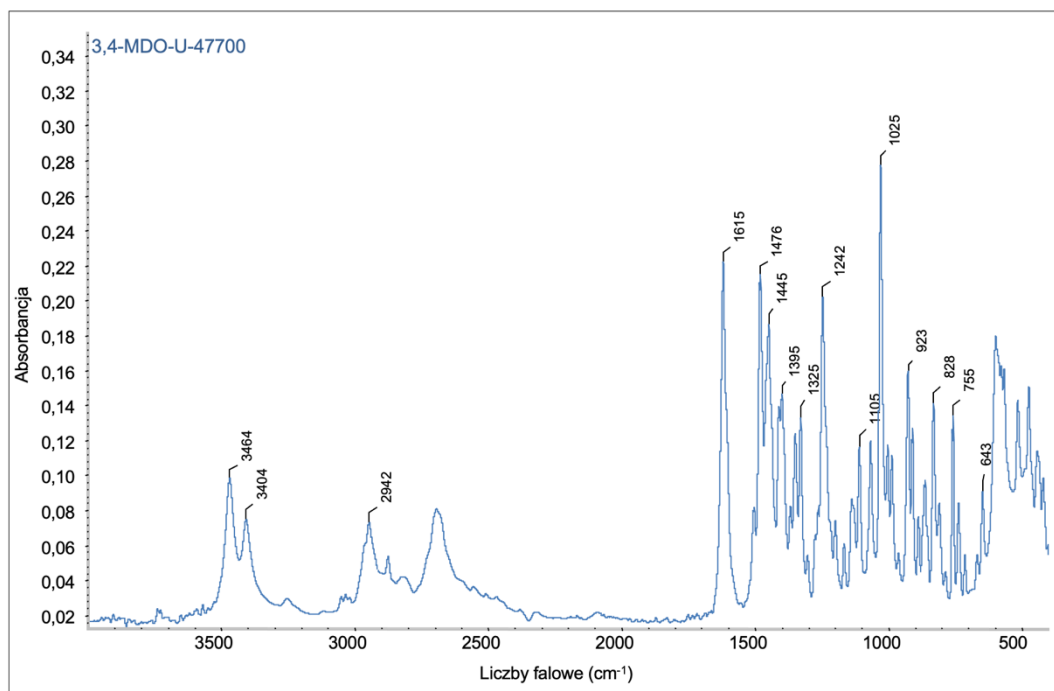
W ramach badań opisanych w **Pracy 1** przebadano 45 próbek pozyskanych w 2018 roku z polskiego rynku z zastosowaniem ATR-FTIR- techniki nie stosowanej wcześniej w NIL do badań tego typu próbek. 31 spośród nich miało postać białych proszków, zamkniętych w foliowych woreczkach bez etykiet (minimalne ilości do badań, pozyskane od użytkowników NPS). Próbki badane w postaci proszków nanoszono na kryształ diamentowy przystawki ATR bez wcześniejszego przygotowania. Próbki w postaci kryształków dokładnie roz tarto i zhomogenizowano w moździerz agatowym. Próbki w postaci suszu ziołowego wymagały dostosowania dotychczasowych metod pomiarowych. Susz poddano ekstrakcji – do około 50 mg próbki dodano 1 ml metanolu, następnie próbę sonikowano przez 3 minuty, płyny z nad osadów przesączono przez sączki strzykawkowe i rozpuszczalnik odparowano w 80 °C przez 15 minut. Suchy, czysty osad nanoszono na kryształ ATR.

Identyfikacja każdej z próbek techniką ATR-FTIR była oparta na porównaniach z widmami odniesienia z komercyjnych bibliotek widm, ogólnodostępnych bibliotek internetowych oraz bibliotek własnych, zbudowanych z zastosowaniem wzorcowych materiałów odniesienia lub wzorców roboczych

(ich skład został potwierdzony innymi, akredytowanymi technikami, takimi jak LC-QToF-MS, NMR, XRPD). Identyfikację oparto na wyznaczeniu współczynnika korelacji między widmem zarejestrowanym a widmem odniesienia, obliczanego przez oprogramowanie na podstawie położenia pasm i ich intensywności względnych a mieszczącego się w zakresie 0,00-1,00, gdzie 0,00 to brak zgodności a 1,00 to całkowita zgodność. Na potrzeby przeprowadzonych badań przyjęto kryterium akceptacji dla współczynnika korelacji równe 0,90.

Podczas badania 45 próbek zidentyfikowano 31 różnych związków, w tym kilka, których widma nie były dostępne w komercyjnych bibliotekach oraz jeden, którego widmo FTIR, według naszej wiedzy, nie było do tej pory opublikowane. Najwięcej zidentyfikowanych związków należało do grupy katynonów (13), zidentyfikowano również substancje z grupy kannabinoidów (4), fenyloamin (3), opioidów (1), pochodnych piperazyny (1), arylocykloheksyloamin (1) oraz osiem innych związków. Zgodnie z podziałem pod względem działania zidentyfikowano przedstawicieli stymulantów, syntetycznych kannabinoidów i halucynogenów.

Ponadto zarejestrowano widmo związku z grupy opioidów, 3,4-MDO-U-47700, które według naszej wiedzy nie było wcześniej publikowane (Rysunek9). Widma masowe oraz NMR również zostały zarejestrowane po raz pierwszy w NIL i przekazane w ramach raportu do systemu EWS EMCDDA dotyczącego substancji zidentyfikowanych po raz pierwszy na terenie UE oraz równocześnie opublikowane [78].



Rysunek 9. Widmo ATR-FTIR związku 3,4-MDO-U-47700 z wyznaczeniem charakterystycznych maksimów absorbancji

W toku badań rozróżniono kilka związków pokrewnych o podobnej strukturze, np. 4-chlorometkatynon (4-CMC), 4-chloroetkatynon (4-CEC) i 4-chlorbutkatynon (4-CBC), różniących się tylko liczbą grup metylenowych (**Praca 1**, Rycina 4.). Rozróżnienie poza oceną wizualną widm potwierdzono także w wymiarze liczbowym z zastosowaniem współczynnika korelacji: dla par 4-CMC/4-CEC, 4-CMC/4-CBC i 4-CEC/4-CBC współczynnik wynosił odpowiednio 0,35, 0,20 i 0,46.

Pośród 45 badanych próbek zidentyfikowano także pary izomerów strukturalnych i skutecznie rozróżniono je od siebie: 3-metyloetkatynon (3-MMC) i 4-metyloetkatynon (4-MMC) oraz 3-chlorometkatynon (3-CMC) i 4-chlorometkatynon (4-CMC) (**Praca 1**, Rycina 5.). Największe różnice w widmach w podczerwieni zaobserwowano w obszarach 1500-700 cm⁻¹.

Walidację metody przeprowadzono w trzech krokach. W pierwszym wyniki uzyskane techniką ATR-FTIR dla zidentyfikowanych próbek porównano z wynikami uzyskanymi innymi, niezależnymi technikami, w tym przypadku LC-QToF-MS i GC/MS. Analiza danych na tym etapie pozwoliła na zidentyfikowanie związków w 18 próbkach. W drugim kroku do wewnętrznych

bibliotek dodano widma substancji, których tożsamość została potwierdzona technikami LC-QToF-MS i GC/MS i ponownie dokonano identyfikacji próbek z zastosowaniem tych bibliotek. Takie postępowanie skutkowało zidentyfikowaniem związków w kolejnych 22 próbkach. Wyjaśnienie negatywnej identyfikacji pięciu pozostałych próbek podjęto w trzecim kroku. Dla próbek zawierających katynony, jako dla najliczniejszej grupy próbek, wyznaczono współczynniki korelacji. Dla kilku par próbek zawierających ten sam związek potwierdzono występowanie tej substancji poprzez uzyskanie współczynnika >0,90 (Tabela 7).

Tabela 7. Współczynniki korelacji dla widm ATR-FTIR zgodnych par próbek katynonów

4-CMC (PR. 16)	A-PHIP (PR. 15)	A-PHIP (PR. 30)	A-PHIP (PR. 15)	MEKSEDRON (PR. 25)	MPHP (PR. 13)	MDPHP (PR. 29)
VS.	VS.	VS.	VS.	VS.	VS.	VS.
4-CMC (PR. 17)	A-PHIP (PR. 30)	A-PHIP (PR. 42)	A-PHIP (PR. 42)	MEKSEDRON (PR. 27)	MPHP (PR. 21)	MDPHP (PR. 6)
0,92	0,99	0,96	0,96	0,99	0,94	0,99

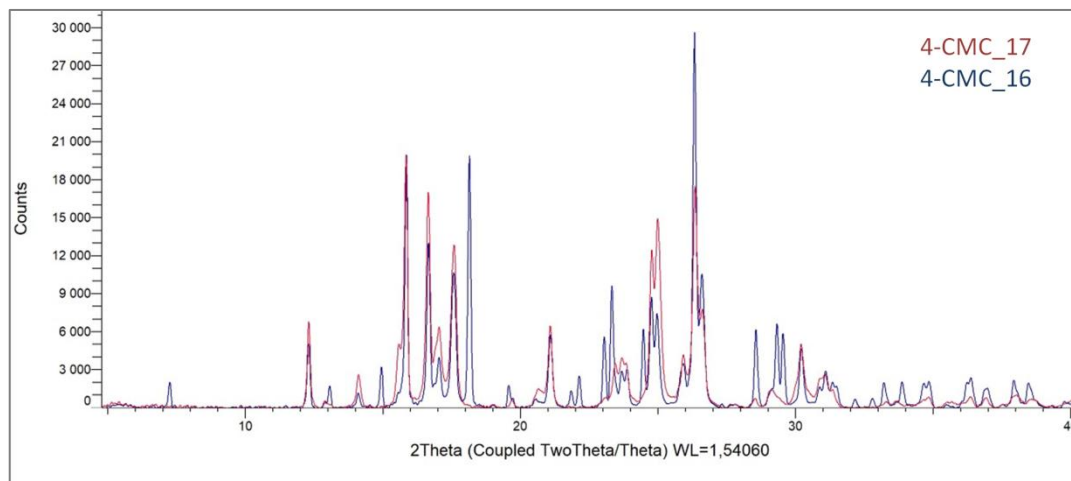
Dla pięciu nie potwierdzonych wcześniej związków faktycznie uzyskano niski współczynnik korelacji w porównaniu z próbką zawierającą ten związek, która przeszła pozytywnie identyfikację (Tabela 8).

Tabela 8. Współczynniki korelacji dla widm ATR-FTIR niezgodnych par próbek katynonów

4-CMC (PR. 4)	4-CMC (PR. 4)	EPHYLONE (PR. 8)	NEP (PR. 19)
VS.	VS.	VS.	VS.
4-CMC (PR. 16)	4-CMC (PR. 17)	EPHYLONE (PR. 41)	NEP (PR. 34)
0,30	0,61	0,06	0,19

Niskie współczynniki korelacji przeanalizowano pod kątem różnic w krystaliczności substancji i formie polimorficznej. Już sam wygląd próbek sugerował możliwe różnice: próbki 4, 16 i 41 miały postać małych kryształków, próbka 17 była proszkiem, podczas gdy próbka 8 była jednym, dużym kryształem (ok. 5-cio gramowym). Proces krystalizacji z metanolu nie miał wpływu

na poprawę współczynnika korelacji. Wykonano pomiary XRPD w celu stwierdzenia, czy związki tak samo zidentyfikowane przy użyciu LC-QToF-MS różnią się w obrazie dyfrakcyjnym, a co za tym idzie- czy mają inną formę polimorficzną (Rysunek10).



Rysunek 10. Porównanie przykładowych dyfraktogramów próbek zawierających ten sam związek strukturalny

Dyfraktogramy każdej pary próbek wykazywały różnice, obejmujące m.in. obecność dodatkowych pików. Potwierdzono, że próbki te zawierały inną formę polimorficzną.

Opracowana strategia oparta na ATR-FTIR stanowi szybką, łatwą i tanią propozycję dla procesu przesiewowego NPS w próbkach. Umożliwia ona szybką identyfikację znanych substancji, podczas gdy wszelkie niepasujące próbki są typowane w procesie przesiewowym, a następnie poddawane kompleksowej identyfikacji i charakterystyce za pomocą różnych uzupełniających się technik analitycznych (LC-QToF-MS, GC-MS, NMR). Tak dokładnie zidentyfikowana substancja o potwierdzonej czystości może być zarejestrowana i zapisana w bibliotekach widm lub bazie danych jako wewnętrzny standard odniesienia. W ten sposób biblioteki widm są stale rozszerzane bez konieczności użycia zewnętrznych standardów odniesienia, często niedostępnych. Jest to duża zaleta tej strategii, ponieważ ma zastosowanie wtedy, gdy wcześniej nieznanne związki pojawią się ponownie w kolejnych zestawach próbek.

Co więcej, badanie przesiewowe z wykorzystaniem techniki ATR-FTIR ma znaczący wpływ na średni czas wymagany do scharakteryzowania przychodzących próbek do badań, ponieważ pojedyncza analiza ATR-FTIR zajmuje mniej niż minutę bez przygotowania próbki. Późniejsze opracowanie danych i przeszukiwanie bibliotek wymagają kolejnej minuty. To szybkie gromadzenie i przetwarzanie danych oznacza, że analizy przesiewowe ATR-FTIR mogą znacznie zwiększyć liczbę próbek możliwych do przeanalizowania w jednostce czasu w porównaniu z metodami chromatograficznymi.

Należy podkreślić, że chociaż ATR-FTIR nie jest idealną techniką identyfikacji nowej substancji, szczególnie w próbkach ze złożoną, wieloskładnikową matrycą, to umożliwia ona prawidłową identyfikację konkretnego związku spośród innych należących do tej samej grupy, nawet izomerów strukturalnych lub form polimorficznych, pod warunkiem posiadania widm referencyjnych.

Przykład analizy wspomnianych powyżej izomerów strukturalnych 3-MMC i 4-MMC oraz 3-CMC i 4-CMC z zastosowaniem technik komplementarnych opisano również w podrozdziale 34.4.4 **Pracy 4**.

5.5.2 Substancje stosowane przeciw otyłości

Ze względu na charakterystykę tego typu preparatów, na przykład często występującą matrycę roślinną, badania tych próbek nie zawsze są możliwe przy zastosowaniu technik XRPD lub ATR-FTIR. Jednak przykład takiego produktu zawierającego matrycę nieorganiczną zaprezentowano w **Pracy 4**. Przeprowadzono analizę preparatu odchudzającego przedstawianego jako „całkowicie naturalny”, w którym potwierdzono obecność niedeklarowanego chlorowodoru sybutraminy- substancji wycofanej z obrotu ze względu na działania niepożądane. Analiza próbki technikami XRPD i ATR-FTIR potwierdziła nie tylko obecność substancji czynnej, ale również matrycy nieorganicznej (kwarc) (**Praca 4**, Rysunek34.8).

5.5.3 Substancje poprawiające wydolność fizyczną i seksualną

W okresie od stycznia 2020 roku do końca sierpnia 2024 roku w NIL przebadano łącznie 601 próbek zabezpieczonych przez policję i prokuraturę z nielegalnego rynku, przeznaczonych do stosowania jako środki wspomagające wydolność fizyczną (Performance enhancing drugs - PEDs).

Obiekty do badań

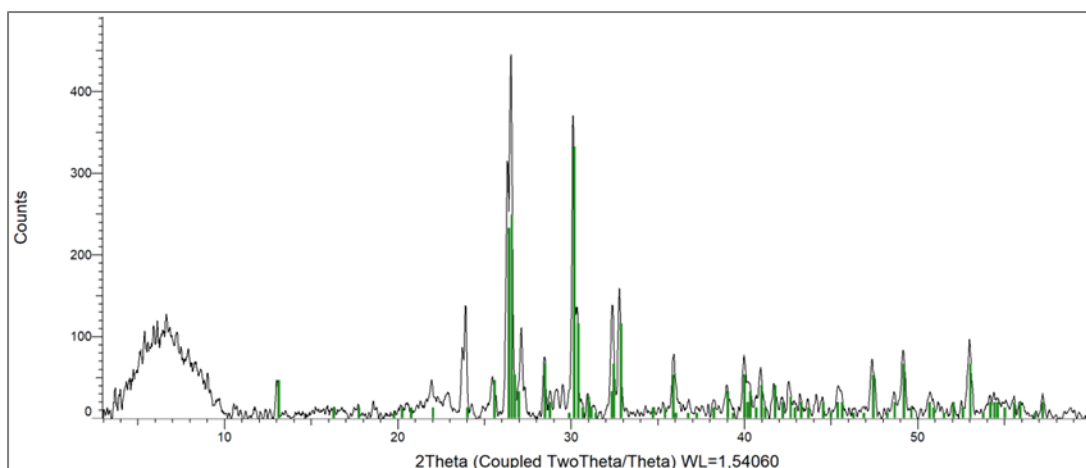
Wszystkie przebadane próbki pobrano w okresie od stycznia 2020 r. do końca sierpnia 2024 r. z nielegalnego łańcucha dostaw przejętego przez policję, prokuraturę, służby celne lub inne grupy egzekwujące przestrzeganie przepisów prawa. Produkty pobrano z nielegalnych miejsc dystrybucji produktów leczniczych, sklepów internetowych, indywidualnych przesyłek pocztowych i więzień. Spośród 601 próbek zawierających PED większość wskazywała na obecność AAS (411), 63 próbki były przeznaczone do terapii PCT, a w 127 zadeklarowano obecność innych substancji stosowanych także w PCT. Wygląd większości próbek odpowiadał wyglądowi produktów leczniczych. 47 próbek miało postać tabletek doustnych, pozostałe 16- proszków do sporządzenia roztworów do wstrzykiwań. Spośród nich, SERM zadeklarowano w 21 próbkach (3,5%), AI w 16 (2,7%), a inne substancje PCT w 26 próbkach (4,3%) (**Praca 7**, Rycina 1). Większość produktów nie posiadała ulotek, za to część posiadała zabezpieczenia przed fałszowaniem lub zabezpieczenia mające sprawiać wrażenie autentyczności. Ponadto w nadrukach można było zauważyć błędy literowe, głównie w nazwach substancji czynnych, np. *exemastene* zamiast *exemestane*, *anastrazole* zamiast *anastrozole*, i inne.

Badanie składu jakościowego

Próbki analizowano przy użyciu akredytowanych metod, w tym chromatografii cieczowej sprzężonej z wysokorozdzielczą spektrometrią mas oraz rentgenowskiej dyfraktometrii proszkowej, w celu oszacowania częstości występowania produktów zalecanych w PCT wśród innych środków PED.

Substancje z grupy AI występują zwykle w niskich dawkach (zazwyczaj 1 mg anastrozolu, 2,5 mg letrozolu i 12,5 mg eksemestanu); ich stężenie w badanych produktach było zbyt niskie, aby możliwe było potwierdzenie ich obecności techniką XRPD. Dla takich produktów wyniki uzyskane tą techniką obejmują identyfikację substancji pomocniczych, co jest pomocne na przykład w ocenie autentyczności produktu leczniczego (Rysunek 11).

Substancje czynne w tej grupie preparatów zostały zidentyfikowane techniką LC-QToF-MS (**Praca 7**, Tabela 2).



Rysunek 11. Analiza składu jakościowego produktu z deklarowanym anastrozolem- kolor czarny. Zidentyfikowano- monetyt/ bezwodny wodorofosforan wapnia- kolor zielony

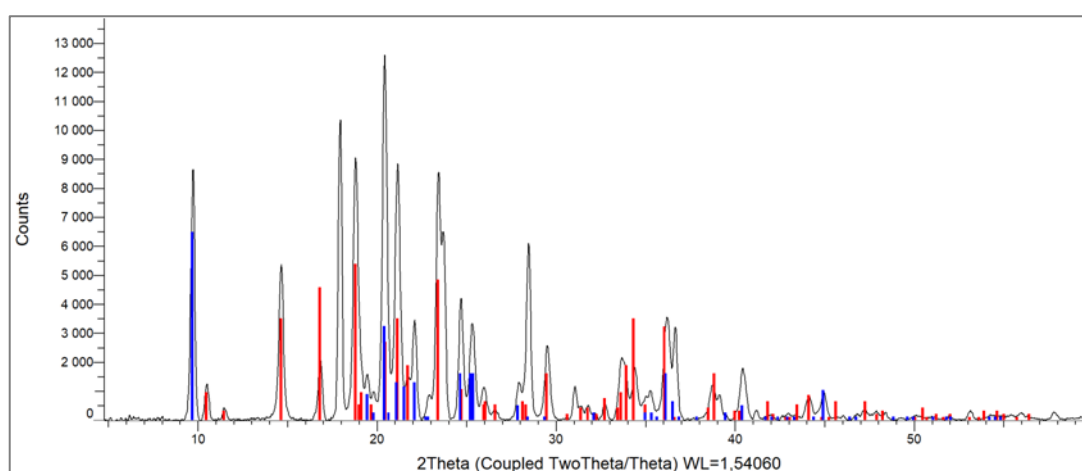
Badanie składu jakościowego SERM i antyestrogenów podsumowano w tabeli (**Praca 7**, Tabela 2). Wyniki identyfikacji substancji czynnych w badanych produktach w odniesieniu do deklaracji na opakowaniu zaprezentowano w Tabeli 9.

Tabela 9. Występowanie substancji czynnych w produktach PCT

PRODUKTY Z DEKLAROWANĄ ZAWARTOŚCIĄ	BADANYCH	LICZBA PRODUKTÓW ZAWIERAJĄCYCH DEKLAROWANĄ API	LICZBA PRODUKTÓW ZAWIERAJĄCYCH DODATKOWĄ API	POZOSTAŁE PRODUKTY W KTÓRYCH API ZOSTAŁA WYRYTA JAKO NIEDEKLAROWANA
AI				
Letrozol	2	2	1	3
Anastrozol	7	4	5	0
Eksemestan	7	7	0	2
SERM				
i anty-estrogeny				
Tamoksyfen	7	5	1	7
Raloksyfen	0	0	0	3
Klomifen	14	7	3	5
Inne PCT				
Kabergolina	6	4	2	0
Mesterolon	4	2	1	0
hCG	16	10	0	0

Podsumowując, 65,1% produktów zawierało deklarowane API, podczas gdy w 34,9% produktów nie było deklarowanej substancji czynnej. W 58,7% badanych próbek deklarowana API była jedyną zidentyfikowaną substancją czynną, a w 6,4% przypadków zidentyfikowano dodatkową, niedeklarowaną API. W przypadku próbek niezawierających deklarowanych substancji, dla 20,6% produktów nie zidentyfikowano żadnej API, a dla 14,3% próbek zidentyfikowano inne, niedeklarowane API.

Dla 7 produktów z deklarowaną zawartością hCG, w których nie zidentyfikowano substancji czynnej zidentyfikowano substancję pomocniczą- mannitol (Rysunek12).



Rysunek 12. Analiza składu jakościowego produktu z deklarowaną hCG- kolor czarny. Zidentyfikowano- β -mannitol- kolor czerwony, δ -mannitol- kolor niebieski

Nie jest zaskoczeniem, że spośród 601 omawianych produktów to steroidy anaboliczno-androgenne stanowiły największą grupę w każdym roku między 2020 a 2024 (średnio 68,4%); jednak ich udział spadł z 80,8% w 2020 r. do 58,2% w 2023 r. W przeciwieństwie do tego, liczba próbek innych PED wzrosła z 7,5% w 2020 r. do 32,9% w 2023 r. Może to być spowodowane wzrostem zainteresowania selektywnymi modulatorami receptora androgenowego, hormonami peptydowymi, ich czynnikami uwalniającymi, modulatorami czynników wzrostu i modulatorami metabolicznymi. Podsumowując, w ramach przeprowadzonych badań stwierdzono, że leki stosowane w PCT stanowiły 6,5% próbek w 2021 r., 14,5% w 2022 r. i 8,5% w 2024 r. (średnio 10,5%). Zainteresowanie nimi pozostaje na stałym poziomie i nie zaniknie, dopóki AAS pozostają popularne. Spośród 63 próbek PCT 33,3% zawierało selektywne

modulatory receptora estrogenowego, 25,4% – inhibitory aromatazy, 41,3% – inne substancje PCT. Zidentyfikowano dziewięć różnych substancji, najczęściej: kломifen, hCG, tamoksyfen, eksemestan, anastrozol, kabergolinę, letrozol, mesterolon i raloksyfen. Chociaż w badaniu wykryto tylko trzy substancje antyestrogenowe zakazane przez WADA (kломifen, tamoksyfen, raloksyfen), możliwe jest, że w produktach z czarnego rynku mogą występować też inne (np. bazedoksyfen, toremifen, fulwestrant). Ich obecność i tym samym wykrywalność będzie rosła wraz z zapotrzebowaniem na bardziej nowoczesne środki.

Podobna sytuacja dotyczy inhibitorów aromatazy – zidentyfikowano trzy substancje (letrozol, anastrozol i eksemestan), choć inne związki z nowszych generacji również mogą znajdować się w obrocie. Nowocześniejsze generacje są obecnie bardziej dostępne i dominujące na nielegalnym rynku.

Uzyskane wyniki potwierdzają pilną potrzebę monitorowania rynku i edukacji użytkowników w zakresie ryzyka związanego z samoleczeniem, zwłaszcza produktami pozyskanymi z nielegalnego łańcucha dystrybucji.

Inne substancje poprawiające wydolność fizyczną i seksualną zaprezentowano w **Pracy 4**. Pierwszym przypadkiem była analiza kilku kilogramów białego proszku. Ponownie obie techniki, zarówno ATR-FTIR i XRPD pozwoliły zgodnie przeprowadzić identyfikację nieznaną substancji- był nią propionian testosteronu (**Praca 4**, Rysunek34.10, Rysunek34.11). I podobnie jak we wcześniej opisanych próbkach, badania LC-QToF-MS pozwoliły stwierdzić obecność śladowych ilości innych substancji- enantanu testosteronu i androstendionu. Drugim przykładem było badanie proszku przesłanego w workach opisanych jako „białko roślinne”. Tutaj kolejność badań była odwrotna- badanie LC-QToF-MS wskazało na obecność metyloheksanoaminy, natomiast analiza ATR-FTIR umożliwiła precyzyjne określenie izomeru DMAA jako 1,3-dimetylamyloaminy (inaczej 4-metyloheksano-2-aminy)- związku znajdującego się na Liście Substancji i Metod Zabronionych w Sporcie Światowej Agencji Antydopingowej.

6. Wnioski

Przeprowadzone badania obejmowały kompleksową analizę jakościową oraz porównawczą produktów leczniczych i nielegalnych, a także występujących w nich substancji czynnych. Badane produkty i substancje pochodziły zarówno z legalnego rynku jak i nielegalnego łańcucha dystrybucji. Wszystkie badania zostały zaplanowane tak, aby kolejne etapy uzupełniały się wzajemnie tworząc spójny ciąg działań prowadzących do pełnej charakterystyki badanych próbek.

W toku wszystkich przeprowadzonych badań:

- opracowano strategię identyfikacji nowych substancji psychoaktywnych (**Praca 1**) oraz strategię potwierdzania autentyczności produktów leczniczych (**Praca 2**),
- potwierdzono, że technika ATR-FTIR umożliwia rozróżnianie związków różniących się budową chemiczną i rozłożeniem wiązań w cząsteczce, w tym izomerów strukturalnych (**Praca 1**),
- udowodniono, że potwierdzenie oryginalności produktów jest możliwe dzięki zastosowaniu zarówno ATR-FTIR jak i XRPD, przy czym skuteczność analiz rośnie wraz z dostępnością produktów referencyjnych (**Praca 2, Praca 4**),
- potwierdzono, że techniki ATR-FTIR i XRPD umożliwiają identyfikację zarówno substancji czynnych jak i pomocniczych, co może stanowić podstawę potwierdzenia lub wykluczenia autentyczności produktów (**Praca 2, Praca 4, Praca 7**),
- wykazano, że techniki ATR-FTIR i XRPD umożliwiają identyfikację zarówno deklarowanych i niedeklarowanych substancji czynnych (**Praca 2, Praca 4, Praca 7**), co przekłada się na uzyskanie pełniejszej analizy składu jakościowego,

- wykazano przydatność XRPD w definiowaniu subtelnych różnic w obrazach dyfrakcyjnych substancji czynnych w tej samej formie polimorficznej a pochodzących z innych procesów wytwarzania (**Praca 3, Praca 5**) i zauważono potencjał w rozwoju tej ścieżki postępowania i wprowadzeniu obliczeń chemometrycznych w celu identyfikacji źródeł pochodzenia API („fingerprint”),
- potwierdzono, że zastosowanie technik ATR-FTIR i XRPD umożliwia prowadzenie analiz zgodnie z zasadami zielonej chemii, ponieważ próbki mogą być badane bezpośrednio, bez konieczności stosowania dodatkowych odczynników, w szczególności rozpuszczalników organicznych.

Badania ukazały zróżnicowanie jakości badanych produktów, w tym pod kątem składu jakościowego i rozbieżności między składem deklarowanym a rzeczywistym. Równocześnie zastosowanie analizy chemometrycznej pozwoliło powiązać dane pochodzące z różnych technik analitycznych, a wyniki dowodzą, że połączenie kilku technik i chemometrii zwiększa możliwości badawcze i interpretacyjne w porównaniu do użycia jednej techniki.

Podsumowując, przedstawiony cykl prac stanowi przykład zastosowania zintegrowanego podejścia analitycznego, w którym połączenie wyników uzyskanych różnymi technikami i metod obliczeniowych pozwoliło na uzyskanie pełniejszego obrazu badanych produktów.

Analiza farmaceutyczno-kryminalistyczna produktów podejrzewanych o sfałszowanie 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.

Zaalarmowanie służb i instytucji związanych z ochroną zdrowia publicznego o wykryciu i ujawnieniu szkodliwych substancji w ramach prowadzonych badań w Narodowym Instytucie Leków, opracowanymi w ramach niniejszej pracy metodami z zastosowaniem technik XRPD i ATR-FTIR, przyczyniło się do wyeliminowania wielu produktów stanowiących zagrożenie dla zdrowia i życia ludzi [79, 80, 81].

7. Piśmiennictwo

- ¹ Council of Europe. Medicrime Convention: Council of Europe Convention on the counterfeiting of medical products and similar crimes involving threats to public health (2011). <https://www.coe.int/en/web/medicrime/the-medicrime-convention> [dostęp: 03.06.2025]
- ² Council of Europe. Medicrime Convention: Signatures / Ratifications (2025). <https://www.coe.int/en/web/medicrime/signatures-/-ratifications> [dostęp 14.05. 2025]
- ³ Internetowy System Aktów Prawnych. USTAWA z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (2024). <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20240000686/T/D20240686L.pdf> [dostęp 5.06.2025]
- ⁴ Sansone A, Cuzin B, Jannini EA. Facing Counterfeit Medications in Sexual Medicine. A Systematic Scoping Review on Social Strategies and Technological Solutions. *Sexual Medicine* (2021) 9(6). doi:10.1016/j.esxm.2021.100437
- ⁵ World Health Organization. Medical Product Alert N°6/2022: Substandard (contaminated) paediatric medicines (2022). [https://www.who.int/news/item/05-10-2022-medical-product-alert-n-6-2022-substandard-\(contaminated\)-paediatric-medicines](https://www.who.int/news/item/05-10-2022-medical-product-alert-n-6-2022-substandard-(contaminated)-paediatric-medicines) [dostęp 16.04.2025]
- ⁶ World Health Organization. WHO urges action to protect children from contaminated medicines (2023). <https://www.who.int/news/item/23-01-2023-who-urges-action-to-protect-children-from-contaminated-medicines> [dostęp 16.04. 2025]
- ⁷ Delepierre A, Gayot A, Carpentier A. Update on counterfeit antibiotics worldwide; public health risks. *Med Mal Infect.* (2012) 42(6):247–255. doi: 10.1016/j.medmal.2012.04.007
- ⁸ Ozawa S, Evans DR, Bessias S et al. Prevalence and estimated economic burden of substandard and falsified medicines in low- and middle-income countries. *JAMA Network Open* (2018) 1(4), e181662. doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.1662
- ⁹ Pharmaceutical Security Institute. Incident trends (2025). <https://www.psi-inc.org/incident-trends> [dostęp 13.08.2025]
- ¹⁰ Kelesidis T, Kelesidis I, Rafailidis PI, Falagas ME. Counterfeit or substandard antimicrobial drugs: A review of the scientific evidence. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2007) 60(2), 214–236. doi.org/10.1093/jac/dkm109

¹¹ Newton PN, Green MD, Fernández FM, Day NPJ, White NJ. Counterfeit anti-infective drugs. *The Lancet Infectious Diseases* (2006) 6(9), 602–613. doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70581-3

¹² World Health Organization. WHO Global Surveillance and Monitoring System for Substandard and Falsified Medical Products (2017). <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/339295/WHO-EMP-RHT-SAV-2017.01-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [dostęp 20.06.2025]

¹³ Mackey TK, Nayyar G. Digital danger: a review of the global public health, patient safety and cybersecurity threats posed by illicit online pharmacies. *British Medical Bulletin* (2016) 118(1), 110–126. doi.org/10.1093/bmb/ldw016

¹⁴ Mackey TK, Cuomo R, Guerra C, Liang BA. After counterfeit Avastin®- what have we learned and what can be done? *Nat Rev Clin Oncol* (2015) May;12(5):302-8. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.35

¹⁵ Sansone A, Cuzin B, Jannini EA. Facing Counterfeit Medications in Sexual Medicine. A Systematic Scoping Review on Social Strategies and Technological Solutions. *Sex Med* (2021) Dec;9(6):100437. doi: 10.1016/j.esxm.2021.100437

¹⁶ Pharmaceutical Security Institute. Therapeutic Categories (2025). <https://www.psi-inc.org/therapeutic-categories> [dostęp 13.08.2025]

¹⁷ INTERPOL. Global illicit medicines targeted by INTERPOL operation (2023). <https://www.interpol.int/News-and-Events/News/2023/Global-illicit-medicines-targeted-by-INTERPOL-operation> [dostęp 29.10. 2024]

¹⁸ INTERPOL. Record 769 arrests and USD 65 million in illicit pharmaceuticals seized in global bust (2025). <https://www.interpol.int/News-and-Events/News/2025/Record-769-arrests-and-USD-65-million-in-illicit-pharmaceuticals-seized-in-global-bust> [dostęp 01.08.2025]

¹⁹ Ministerstwo Finansów - Krajowa Administracja Skarbowa. KAS w globalnej walce z fałszywymi lekami - Operacja PANGEA XVII edycja (2025). <https://www.gov.pl/web/kas/kas-w-globalnej-walce-z-falszywymi-lekami--operacja-pangea-xvii-edycja> [dostęp 01.08.2025]

²⁰ Blok-Tip L, Vogelpoel H, Vredenberg MJ, Barends D, Kaste D. Counterfeits and imitations of Viagra and Cialis tablets: trends and risks to public health. A survey of the analyses carried out at the Dutch National Institute for Public Health and the Environment in the time period 2000-2004. RIVM report 267041001/2005 (2005)

-
- ²¹ Kee Ch-L, Ge X, Gilard V, Malet-Martino M, Low M-Y. A review of synthetic phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE-5i) found as adulterants in dietary supplements. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* (2018) 147 p. 250–277. doi:10.1016/j.jpba.2017.07.031
- ²² Lew-Starowicz Z. Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 — podobieństwa i różnice. *Seksuologia Polska* (2003) 1, 2, 79–82
- ²³ Rabijewski M, Awanafil w leczeniu zaburzeń wzrodu prącia. *Przegląd Urologiczny* (2016) 4, 98
- ²⁴ Lui JL, Shaw NM, Abbasi B, Hakam N, Breyer BN. Adverse reactions of PDE5 inhibitors: An analysis of the World Health Organization pharmacovigilance database. *Andrology* (2023) 11: 1408–1417. doi:10.1111/andr.13430
- ²⁵ Bryan G, Schwartz MD, Kloner RA. Drug Interactions With Phosphodiesterase-5 Inhibitors Used for the Treatment of Erectile Dysfunction or Pulmonary Hypertension. *Circulation* (2010) Volume 122, Issue 1, Pages 88-95. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.944603
- ²⁶ Campbell N, Clark J P, Stecher VJ, Goldstein I. Internet-Ordered Viagra (Sildenafil Citrate) Is Rarely Genuine. *The Journal of Sexual Medicine* (2012) 9(11), 2943–2951. doi:10.1111/j.1743-6109.2012.02877
- ²⁷ Poplawska M, Blazewicz A, Bukowinska K, Fijalek Z. Application of high-performance liquid chromatography with charged aerosol detection for universal quantitation of undeclared phosphodiesterase-5 inhibitors in herbal dietary supplements. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* (2013) Volume 84, Pages 232-243. doi:10.1016/j.jpba.2013.06.018
- ²⁸ Internetowy System Aktów Prawnych. USTAWA z dnia 29 lipca 2005 r. o przeciwdziałaniu narkomanii (Dz. U. z 2023 r. poz. 172), z uwzględnieniem zmian wprowadzonych ustawą z dnia 7 lipca 2022 r. o zmianie ustawy – Kodeks karny oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. poz. 2600 oraz z 2023 r. poz. 403) oraz zmian wynikających z przepisów ogłoszonych przed dniem 16 sierpnia 2023 r. (2023). <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230001939> [dostęp 04.01.2024]
- ²⁹ Hohmann N, Mikus G, Czock D. Effect and risks associated with novel psychoactive substances: mislabeling and sale as batch salts, spice, and research chemicals. *Dtsch. Arztebl. Int.* (2014) 111 (9) 139–147. doi:10.3238/arztebl.2014.0139
- ³⁰ ChemiSit. NPS - Nowe substancje psychoaktywne (dopalacze) (2025). <https://www.chemisit.pl/baza-wiedzy/nps-nowe-substancje-psychoaktywne-dopalacze> [dostęp 20.04.2025]

³¹ Shafi A, Berry AJ, Sumnall H, Wood DM, Tracy DK. New psychoactive substances: a review and updates . *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* (2020) Volume 10.
doi:10.1177/2045125320967197

³² Internetowy System Aktów Prawnych. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu substancji psychotropowych, środków odurzających oraz nowych substancji psychoaktywnych (2024). <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20240001139> [dostęp 1.08.2025]

³³ Internetowy System Aktów Prawnych. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2025 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie wykazu substancji psychotropowych, środków odurzających oraz nowych substancji psychoaktywnych. (2025).
<https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20250000598> [dostęp 11.08.2025]

³⁴ King LA, Kicman AT. A brief history of 'new psychoactive substances. *Drug Testing and Analysis* (2011) 3, 401–403. doi:10.1002/dta.319

³⁵ Centrum Informacji o Narkotykach i Narkomanii. Raport o stanie narkomanii w Polsce 2020 (2020). <https://www.cinn.gov.pl/porta1?id=105923> [dostęp 08.01.2024]

³⁶ Krajowe Centrum Przeciwdziałania Uzależnieniom. Raport 2023 UZALEŻNIENIA W POLSCE. (2023). <https://kcpu.gov.pl/wp-content/uploads/2024/03/Raport-2023-wersja-Internetowa.pdf>
[dostęp 04.08.2025]

³⁷ EUROPEAN UNION DRUGS AGENCY. European Drug Report 2025: Trends and Developments (2025). https://www.euda.europa.eu/publications/european-drug-report/2025_en
[dostęp 04.08.2025]

³⁸ EUROPEAN UNION DRUGS AGENCY. Heroin and other opioids – the current situation in Europe (European Drug Report 2025) (2025). https://www.euda.europa.eu/publications/european-drug-report/2025/heroin-and-other-opioids_en [dostęp 04.08.2025]

³⁹ Główny Inspektorat Sanitarny. Raporty Głównego Inspektora Sanitarnego w sprawie środków zastępczych i nowych substancji psychoaktywnych (2025). <https://www.gov.pl/web/gis/raporty-glownego-inspektora-sanitarnego-w-sprawie-srodkow-zastepczych-i-nowych-substancji-psychoaktywnych> [dostęp 04.08.2025]

-
- ⁴⁰ Centrum Wiedzy ALAB laboratoria. Dopalacze – wykrywanie w organizmie <https://sklep.alablaboratoria.pl/centrum-wiedzy/dopalacze> (2022). [dostęp 06.08.2025]
- ⁴¹ Phan DTA, Kongkaew C, Heinrich M, Dao TCM, Vo TH. From 'Traditional' Remedies to 'Modern' Supplements: A Systematic Review and Meta-Analysis of Pharmaceutical Adulteration in Weight-Loss Natural Products. *Front Pharmacol* (2025) Volume 16. doi:10.3389/fphar.2025.1594975
- ⁴² Tziomalos K, Krassas GE, Tzotzas T. The use of sibutramine in the management of obesity and related disorders: an update. *Vascular Health and Risk Management* (2009) 5, 441–452. doi:10.2147/vhrm.s4027
- ⁴³ James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, Torp-Pedersen C, Sharma AM, Shepherd GM, Rode RA, Renz CL. for the SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *The New England Journal of Medicine* (2010) 363:905-917. doi: 10.1056/NEJMoa1003114
- ⁴⁴ European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisation for sibutramine (2010). <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-recommends-suspension-marketing-authorisation-sibutramine> [dostęp 03.05.2025]
- ⁴⁵ U.S. Food and Drug Administration. FDA warns consumers not to use counterfeit Ozempic (semaglutide) found in U.S. drug supply chain (2023). <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-consumers-not-use-counterfeit-ozempic-semaglutide-found-us-drug-supply-chain> [dostęp 20.06.2025]
- ⁴⁶ Novo Nordisk. Company statement on counterfeit versions of Ozempic (semaglutide injection) (2023). <https://www.novomedlink.com/content/dam/novomedlink/semaglutide/June-16-2023-Company-Statement.pdf> [dostęp 20.06.2025]
- ⁴⁷ Therapeutic Goods Administration. Counterfeit Rybelsus Semaglutide tablets detected (2025). https://www.tga.gov.au/news/safety-alerts/counterfeit-rybelsus-semaglutide-tablets-detected?utm_source=chatgpt.com [dostęp 7.08.2025]
- ⁴⁸ U.S. Food and Drug Administration. FDA's Concerns with Unapproved GLP-1 Drugs Used for Weight Loss (2025). <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fdas-concerns-unapproved-glp-1-drugs-used-weight-loss> [dostęp 7.08.2025]

-
- ⁴⁹ Kinahan A, Budgett R, Mazzoni I. Structure and Development of the List of Prohibited Substances and Methods . *The Anti-Doping Science* (2017) 62:39-54. doi:10.1159/000460699
- ⁵⁰ Olympic World Library. The world anti-doping code. The 2010 prohibited list : international standard (2010). <https://library.olympics.com/doc/SYRACUSE/208563/the-2010-prohibited-list-international-standard-the-world-anti-doping-code-world-anti-doping-agency> [dostęp 5.05.2025]
- ⁵¹ Dolan SB, Gatch MB. Abuse liability of the dietary supplement dimethylamylamine. *Drug and Alcohol Dependence*. (2015) 146, 97-102. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.11.006
- ⁵² U.S. Food and Drug Administration. DMAA in Products Marketed as Dietary Supplements (2018). https://www.fda.gov/food/information-select-dietary-supplement-ingredients-and-other-substances/dmaa-products-marketed-dietary-supplements?utm_source=chatgpt.com [dostęp 5.05.2025]
- ⁵³ Skrzypiec-Spring M, Pokrywka A, Bombała W, Berezovska D, Rozmus J, Brawańska K, Nowicki K, Abu Faraj G, Rynkowski M, Szelağ A. Illegal Use of Testosterone and Other Anabolic-Androgenic Steroids in the Population of Amateur Athletes in Wrocław, Poland-An Unfavorable Lifestyle Trend in the Population of Men of Reproductive Age. *J Clin Med*. (2024) Jun 26;13(13):3719. doi: 10.3390/jcm13133719
- ⁵⁴ Hoseini R, Hoseini Z. Exploring the prevalence of anabolic steroid use among men and women resistance training practitioners after the COVID-19 pandemic. *BMC Public Health*. (2024) 24, 798 doi:10.1186/s12889-024-18292-5
- ⁵⁵ European Pharmacopoeia. Parenteral preparations (2025). (dostęp 05.08.2025).
- ⁵⁶ Evans NA. Local complications of self administered anabolic steroid injections. *Br J Sports Med*. (1997) Dec;31(4):349-50. doi: 10.1136/bjism.31.4.349
- ⁵⁷ Ding JB, Ng MZ, Huang SS, Ding M, Hu K. Anabolic-Androgenic Steroid Misuse: Mechanisms, Patterns of Misuse, User Typology, and Adverse Effects. *Journal of Sports Medicine* (2021) 7497346, doi:/10.1155/2021/7497346
- ⁵⁸ Bhasin S, Storer TW, Berman N, Callegari C, Clevenger, B, Phillips J, Bunnell TJ, Tricker R, Shirazi A, Casaburi, R. THE EFFECTS OF SUPRAPHYSIOLOGIC DOSES OF TESTOSTERONE ON MUSCLE SIZE AND STRENGTH IN NORMAL MEN. *The New England Journal of Medicine* (1996) VOLUME 335, Number 1, DOIdoi:10.1056/NEJM199607043350101

-
- ⁵⁹ Kanayama G, Hudson JI, DeLuca J, Isaacs S, Baggish A, Weiner R et al. Prolonged hypogonadism in males following withdrawal from anabolicandrogenic steroids: an under-recognized problem. *Addiction* (2015) 110 (5), 823–831. doi:10.1111/add.12850
- ⁶⁰ Shankara-Narayana N, Yu C, Savkovic S, Desai R, Fennell C, Turner L et al. Rate and extent of recovery from reproductive and cardiac dysfunction due to androgen abuse in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab* (2020) 105 (6), 1827–1839. doi:10.1210/clinem/dgz324
- ⁶¹ Rasmussen JJ, Selmer C, Østergren PB, Pedersen KB, Schou M, Gustafsson F et al. Former abusers of anabolic androgenic steroids exhibit decreased testosterone levels and hypogonadal symptoms years after cessation: a case-control study. *PLoS One* 11 (2016) 8, e0161208. doi:10.1371/journal.pone.0161208
- ⁶² Griffiths S, Henshaw R, McKay FH, Dunn M. Post-cycle therapy for performance and image enhancing drug users: a qualitative investigation. *Perform. Enhanc. Health* (2017) 5 (3), 103–107. doi:10.1016/j.peh.2016.11.002
- ⁶³ Grant B, Campbell J, Pradeep A, Burns AD, Bassett P, Abbara A et al. Factors predicting normalization of reproductive hormones after cessation of anabolicandrogenic steroids in men: a single center retrospective study. *Eur. J. Endocrinol.* (2023) 6 (189), 601–610. doi:10.1093/ejendo/lvad164
- ⁶⁴ Grant B, Hyams E, Davies R, Minhas S, Jayasena CN. Androgen abuse: risks and adverse effects in men. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* (2024). 1538, 56–70. doi:10.1111/nyas.15187
- ⁶⁵ Karavolos S, Reynolds M, Panagiotopoulou N, McEleny K, Scally M, Quinton R. Male central hypogonadism secondary to exogenous androgens: a review of the drugs and protocols highlighted by the online community of users for prevention and/or mitigation of adverse effects. *Clin. Endocrinol* (2015) 82 (5), 624–632. doi:10.1111/cen.12641
- ⁶⁶ Bonnacaze AK, O'Connor T, Burns CA. Harm reduction in male patients actively using anabolic androgenic steroids (AAS) and performance-enhancing drugs (PEDs): a review. *J. Gen. Intern.Med.* (2021) 36 (7), 2055–2064. doi:10.1007/s11606-021-06751-3
- ⁶⁷ Hackney AC. Hormone and metabolic modulators. *Perform. Enhancing Drugs, and Hormones Sport* (2018) 77–89. doi:10.1016/b978-0-12-813442-9.00007-9

-
- ⁶⁸ World Anti-Doping Agency. The world anti-doping code 2024. International Standard. Prohibited List 202.5 (2025). https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2024-09/2025list_en_final_clean_12_september_2024.pdf [dostęp .0512.08.2025]
- ⁶⁹ Basaria S. Androgen abuse in athletes: detection and consequences. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2010) 95 (4), 1533–1543. doi:10.1210/jc.2009-1579
- ⁷⁰ Thiebaud D, Sequester RJ. Selective estrogen receptor modulators: mechanism of action and clinical experience. Focus on raloxifene, *Reproduction, Fertility and Development* (2001) 13, 331–336. doi:10.1071/rd00109
- ⁷¹ Rochoy M, Danel A, Chazard E, Gautier S, Berkhout C. Doping with aromatase inhibitors and oestrogen receptor modulators in steroid users: analysis of a forum to identify dosages, durations and adverse drug reactions. *Therapie* (2022) 77 (6), 683–691. doi:10.1016/j.therap.2022.03.004
- ⁷² Bakker-'t Hart IME, Ohana D, Venhuis BJ. Current challenges in the detection and analysis of falsified medicines, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* (2021) 197, 113948 doi:10.1016/j.jpba.2021.113948
- ⁷³ Maurin JK, Pluciński F, Mazurek AP, Fijałek Z. The usefulness of simple X-ray powder diffraction analysis for counterfeit control—The Viagra® example, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* (2007) 43, 4, 1514-1518. doi:10.1016/j.jpba.2006.10.033
- ⁷⁴ Błażewicz A, Popławska M, Daniszewska B, Pioruńska K, Mocarska A, Chmielewska P, Olzak P, Rudnicki-Velasquez P, Sieńko A, Przygocka S, Bednarek E, Sitkowski J, Warowna-Grześkiewicz M, Mazurek A, Urbanowicz M, Łaszcz M, Karyński, M. Przeciwdziałanie przestępczości farmaceutycznej stanowiącej zagrożenie dla zdrowia społeczeństwa – wyniki badań analitycznych Narodowego Instytutu Leków, 21 Międzynarodowy Kongres "Kryminalistyka i ekspertologia sądowa: nauka, studia, praktyka", monografia Wolters Kluwer, 2025.
- ⁷⁵ Fijałek Z, Sarna K, Błażewicz A, Maurin J, Baran P, Waclawek, K. Counterfeit medicinal products, medical devices and dietary supplements – growing safety risks for public health, *Military Pharm. Med.* (2011) 29–38
- ⁷⁶ Błażewicz A, Bednarek E, Sitkowski J, Popławska, M, Stypułkowska K, Bocian W, Kozerski L. Identification and structural characterization of four novel synthetic cathinones: α -methylaminohexanophenone (hexedrone, HEX), 4-bromoethcathinone (4-BEC), 4-chloro- α -pyrrolidinopropiophenone (4-Cl-PPP), and 4-bromo- α -pyrrolidinopentiophenone (4-Br-PVP) after their seizures, *Forensic Technology* (2017) 35, 317–332. doi:10.1007/s11419-017-0360-2

⁷⁷ DZIENNIK USTAW RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 4 sierpnia 2016 r. w sprawie Narodowego Programu Zdrowia na lata 2016–2020 (2016). <https://dziennikustaw.gov.pl/DU/rok/2016/pozycja/1492> [dostęp 8.08.2025]

⁷⁸ Popławska M, Bednarek E, Naumczuk B, Kozerski L, Błażewicz A. Identification and structure characterization of five synthetic opioids: 3,4-methylenedioxy-U-47700, *o*-methyl-acetylfentanyl, 2-thiophenefentanyl, benzoylfentanyl and benzoylbenzylfentanyl. *Forensic Toxicology* (2021) 39, 45–58. doi:10.1007/s11419-020-00539-6

⁷⁹ Centralne Biuro Śledcze Policji. (2025). CBŚP rozbiło gang produkujący nielegalne anaboliki. Zatrzymano 8 osób. <https://cbsp.policja.pl/cbs/aktualnosci/264534,CBSP-rozbilo-gang-produkujacy-nielegalne-anaboliki-Zatrzymano-8-osob.html> [dostęp 13.08.2025]

⁸⁰ Centralne Biuro Śledcze Policji. (2023). Jedna z największych akcji w historii CBŚP wymierzona w przestępczość farmaceutyczną. <https://cbsp.policja.pl/cbs/aktualnosci/239660,Jedna-z-najwiekszych-akcji-w-historii-CBSP-wymierzona-w-przestepczosc-farmaceuty.html> [dostęp 13.08.2025]

⁸¹ Centralne Biuro Śledcze Policji. (2024). Nielegalnie produkowali i sprzedawali przez Internet leki. CBŚP zatrzymało 11 osób. <https://cbsp.policja.pl/cbs/aktualnosci/251579,Nielegalnie-produkowali-i-sprzedawali-przez-Internet-leki-CBSP-zatrzymalo-11-oso.html> [dostęp 13.08.2025]

8. Konferencje, wystąpienia ustne i plakatowe

Wystąpienia ustne

1. 65 Konwersatorium Krystalograficzne, PÓLILOŚCIOWA ANALIZA PROSZKOWEJ DYFRAKCJI RENTGENOWSKIEJ, Armand Budzianowski, **Karolina Pioruńska-Sędlak**, Magdalena Popławska, Jan K. Maurin, Agata Błażewicz, Wrocław 2024
2. V Konferencja Młodych Chemików Sądowych, Badania sfalszowanych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu zaburzeń erekcji metodami ATR-IR i XRPD, **Karolina Pioruńska-Sędlak**, Karolina Stypułkowska Agata Błażewicz, Kraków 2021
3. Science & Justice Research Seminar 5, Selectivity of identification of compounds from the group of phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE-5i) in falsified products from the Polish market using attenuated total reflectance Fourier transform infrared spectroscopy and X-ray powder diffraction, **Karolina Piorunska-Sedlak**, Karolina Stypułkowska, Agata Błażewicz, on-line 2022
4. 21 Międzynarodowy Kongres "Kryminalistyka i ekspertologia sądowa: nauka, studia, praktyka", Przeciwdziałanie przestępczości farmaceutycznej stanowiącej zagrożenie dla zdrowia społeczeństwa - badania NIL w ramach projektu MNiSW Nauka dla Społeczeństwa II, A. Błażewicz, M. Popławska, B. Daniszewska, **K. Pioruńska**, A. Mocarska, P. Chmielewska, P. Olzak, P. Rudnicki-Velasquez, A. Sieńko, S. Przygocka, E. Bednarek, J. Sitkowski, M. Warowna-Grześkiewicz, A. Mazurek, M. Karyński, Gdańsk, wrzesień 2025

Seminaria i wykłady

1. „Selektywność identyfikacji związków z grupy inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 z użyciem spektrofotometrii w podczerwieni z transformacją Fouriera (FT-IR)”, seminarium naukowe Narodowego Instytutu Leków, **Karolina Pioruńska-Sędlak**, Warszawa 2020
2. „Badania substancji farmakologicznie czynnych występujących w produktach sfalszowanych i nielegalnych technikami ATR-IR i XRPD”, seminarium naukowe Narodowego Instytutu Leków, **Karolina Pioruńska** Warszawa 2025

3. „Zastosowanie technik analitycznych XRPD i IR do wykrywania sfałszowania leków” wykład dla studentów w Narodowym Instytucie Leków w ramach fakultetu Farmacja analityczna WUM, **Karolina Pioruńska-Sędłak**, Warszawa 2024

Plakaty

1. 66 Konwersatorium Krystalograficzne, THE ROLE OF XRPD IN PHARMACEUTICAL AUTHENTICATION OF ILLEGAL AND FALSIFIED MEDICINES, Anna Mocarska, **Karolina Pioruńska**, Marta Łaszcz, Agata Błażewicz, Wrocław 2025
2. 66 Konwersatorium Krystalograficzne, ANALIZA FIZYKO-CHEMICZNA TABLETEK WYDRUKOWANYCH TECHNIKĄ SELEKTYWNEGO SPIEKANIA LASEROWEGO, Magdalena Urbanowicz, Marta Łaszcz, **Karolina Pioruńska**, Patrycja Chmielewska, Anna Mocarska, Ewelina Baran, Piotr Kulinowski, Wrocław 2025
3. The European Academy of Forensic Science 2025, Identification of undeclared pharmacologically active substances in illegally traded and falsified medicinal products, Agata Błażewicz, Magdalena Popławska, Beata Daniszewska, **Karolina Pioruńska**, Elżbieta Bednarek, Jerzy Sitkowski, Anna Mocarska, Patrycja Chmielewska, Przemysław Olzak, Paweł Rudnicki-Velasquez, Agnieszka Sieńko, Sylwia Przygocka, Michał Karyński, Dublin 2025

Publikacje (poza cyklem)

1. Monografia w Wolters Kluwer, 2025; 21 Międzynarodowy Kongres "Kryminalistyka i ekspertologia sądowa: nauka, studia, praktyka", Przeciwdziałanie przestępczości farmaceutycznej stanowiącej zagrożenie dla zdrowia społeczeństwa – wyniki badań analitycznych Narodowego Instytutu Leków, A. Błażewicz, M. Popławska, B. Daniszewska, **K. Pioruńska**, A. Mocarska, P. Chmielewska, P. Olzak, P. Rudnicki-Velasquez, A. Sieńko, S. Przygocka, E. Bednarek, J. Sitkowski, M. Warowna-Grześkiewicz, A. Mazurek, M. Urbanowicz, M. Łaszcz, M. Karyński, 2025 - ZGŁOSZONE i przyjęte do druku

2. Budzianowski A, **Pioruńska-Sędłak K**, Popławska M, Maurin JK, Błażewicz A. Semiquantitative X-ray Powder Diffraction Analysis in Counterfeit Medicines Investigation—The Viagra Example. *Crystals*. 2023; 13(10):1485. <https://doi.org/10.3390/cryst13101485> - Publikacja zawiera rozszerzone wyniki badań, których część była przedstawiona w pracy magisterskiej autorki.

3. Boczar D, Bocian W, Sitkowski J, **Pioruńska K**, Michalska K. Development of a Cyclodextrin-Based Drug Delivery System to Improve the Physicochemical Properties of Ceftriaxone as a Model Antibiotic. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025; 26(13):5953. <https://doi.org/10.3390/ijms26135953>

9. Prace stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej

Praca 1:

K. Pioruńska-Sędlak, K. Stypułkowska, “Strategy for identification of new psychoactive substances in illicit samples using attenuated total reflectance infrared spectroscopy”, *Forensic Science International*, Volume 312, July 2020

Praca 2:

K. Pioruńska-Sędlak, K. Stypułkowska, “Selectivity of identification of compounds from the group of phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE-5i) in falsified products from the Polish market using attenuated total reflectance Fourier transform infrared spectroscopy and X-ray powder diffraction”, *Science & Justice*, Volume 61, Issue 6, 2021

Praca 3:

E. Deconinck, P. Courselle, M. Raimondo, Y. Grange, H. Rebière, A. Mihailova, O. Bøyum, J.K. Maurin, K. Pioruńska-Sędlak, L. Stengelshøj Olsen, J. Acevska, K. Brezovska, T. Rundlöf, M.J. Portela, M. Bertrand, GEONs API fingerprint project: Selection of analytical techniques for clustering of sildenafil citrate API samples, *Talanta*, Volume 239, 2022, 123123

Praca 4:

K. Pioruńska-Sędlak, K. Stypułkowska, J.K. Maurin, Spektrofotometria absorpcyjna w podczerwieni i rentgenowska dyfraktometria proszkowa w analizie farmaceutyczno-kryminalistycznej. W: *Analityka Sądowa*, PWN, Warszawa 2022: 415-427

Praca 5:

E. Deconinck, M. Raimondo, A. Borioni, Y. Grange, H. Rebière, A. Mihailova, O. Bøyum, J.K. Maurin, K. Pioruńska-Sędlak, L. Stengelshøj Olsen, J. Acevska, K. Brezovska, T. Rundlöf, M.J. Portela, S. Meieranz, M. Miquel, M. Bertrand, Clustering of Tadalafil API Samples According to their Manufacturer in the Context of API Falsification Detection, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 112, 2023, 2834-2842

Praca 6:

A. Mocarska, K. Piorunska, J.K. Maurin, A. Blazewicz, The Usefulness of Infrared Spectroscopy and X-ray Powder Diffraction in the Analysis of Falsified, Illegal, and Medicinal Products, *Frontiers in Chemistry*, 13:1536209.

Praca 7:

A. Błazewicz, M. Poplawska, B. Daniszewska, K. Piorunska, M. Karynski, Illegal and falsified medicines self-administrated in not approved post-cycle therapy after the cessation of anabolic-androgenic steroids – qualitative analysis, *Frontiers in Chemistry*, 2025/13; doi: 10.3389/fchem.2025.1536858

