



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ABORDAGENS ANALÍTICAS NA DETECÇÃO DE
CONTRAFAÇÕES DE MEDICAMENTOS**

Trabalho submetido por

Rafael Duarte Pinto

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Novembro de 2015



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ABORDAGENS ANALÍTICAS NA DETECÇÃO DE
CONTRAFAÇÕES DE MEDICAMENTOS**

Trabalho submetido por

Rafael Duarte Pinto

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por

Professora Doutora Luísa Gonçalves

Novembro de 2015

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu Irmão,
que sirva de exemplo para a sua vida académica futura.

AGRADECIMENTOS

Um agradecimento especial à minha orientadora, Professora Doutora Luísa Gonçalves, pelo orientação e pela disponibilidade que permitiram a realização deste trabalho.

Quero agradecer aos colegas de curso por toda esta jornada que chega ao fim, com reconhecimento muito especial para o grupo Herman, do qual fazem parte a Ana Borges, a Inês Almeida, a Carlota Costa Matos e o Paulo Gomes, pela paciência, perseverança, aventuras, partilhas, carinho e, acima de tudo, eterna amizade e para a Bruna Matias porque será sempre a “B”.

Aos meus pais e avós, sem o seu apoio diário nada disto seria possível. Ao meu primo Tiago, pela motivação, aconselhamento e exemplo que representa. Ao meu pequeno eu, o meu irmão David, pelo inocente encorajamento, brincadeiras e sorrisos malandros.

Aos meus amigos Rui “Wisers” Andrade, Ricardo “Wraathz” Reis, Bruno “Kalashez” Monteiro, Miguel “Fininho” Valente, Bruno “Runaway” Nunes, Alexandre “Narso” Madeira, Sami “Elvemage” Amiar, Gonçalo “Bohemia” Silvestre, Carolina Alfaiate, Marta Vale e Bárbara Rebelo, por estarem sempre presentes, nos momentos bons e maus, cada um ajudando da sua tão singela maneira que no seu todo completa o que somos, uma família.

Por último, um agradecimento especial ao Dr. Gonçalo Paulino e a toda a equipa da Farmácia Central de Almada pela oportunidade que me proporcionaram e pela confiança depositada em mim.

RESUMO

Na última década a contrafação de medicamentos tornou-se uma realidade crescente a nível global e por isso, um grave problema para a saúde pública. Os medicamentos mais contrafeitos atualmente são os antibióticos, os anti-hipertensores, os anti-retrovirais, os antimaláricos, os tuberculostáticos, os usados nas doenças cardiovasculares e oncológicas e na disfunção erétil.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que nos países desenvolvidos a contrafação de medicamentos atinja 1 % do valor de mercado. No entanto, este valor chega a atingir os 30% quando falamos de países em vias de desenvolvimento do continente africano, asiático e sul-americano onde a venda de tuberculostáticos, anti-retrovirais e antimaláricos contrafeitos é constante.

Foram apontadas várias medidas para dificultar e reduzir os números destas práticas fraudulentas como, a criação de marcas únicas nas embalagens (selos, marca de água e/ou “data matrix”), a redução da duração das patentes dos medicamentos e o apoio à inovação, pesquisa e desenvolvimento de novos tratamentos e novos métodos de análise para a deteção de contrafações.

Nos últimos anos o controlo da malária veio diminuindo e atualmente a incidência desta doença atinge números críticos. Anualmente registam-se cerca de 207 milhões de novos casos por todo o mundo sendo que um milhão termina com a morte do doente. O tratamento de primeira linha para esta doença é a terapêutica combinada de derivados da artemisina (ACT), como o artesunato, foco principal da contrafação de antimaláricos em todo o Mundo.

Como forma de detetar e posteriormente punir quem fabrica e contrabandeia medicamentos contrafeitos, existem vários métodos analíticos e de controlo de qualidade que podem ser usados para quantificar e qualificar os seus conteúdos. Em termos de controlo de qualidade os testes de inspeção visual e desintegração e em termos analíticos métodos cromatográficos e espectroscópicos.

PALAVRAS-CHAVE: Contrafação, Medicamentos, Antimaláricos, Métodos analíticos.

ABSTRACT

In the past decade drug counterfeiting has become a growing reality worldwide and therefore a serious problem for public health. Currently the most counterfeit drugs are antibiotics, anti-hypertensive and anti-retroviral drugs, antimalarials, antituberculosis, the ones used in cardiovascular and oncological diseases and in erectile dysfunction.

The World Health Organization (WHO) estimates that in developed countries the counterfeit medicines reaches 1% of market value. However, this figure is as high as 30% when it comes to developing countries in the African, Asian and South American continents where the sales of counterfeit tuberculostatics, antiretroviral and antimalarial drugs is constant.

Several measures have been identified to hamper and reduce the numbers for these fraudulent practices as, the creation of unique markings on packaging (seals, watermarks and / or “data matrix” codes), reducing the duration of drug patents and increase support for innovation, research and development of new treatments and new analytical methods for the detection of counterfeits.

In recent years malaria control came decreasing and currently the incidence of this disease has reached critical numbers. Annually are recorded about 207 million new cases worldwide and one million ends with the death of the patient. The first-line treatment for this disease is combination therapy of artemisinin derivatives (ACT), as artesunate, the main focus of counterfeit antimalarial worldwide

In order to detect and subsequently punish those who manufacture and smuggle counterfeit medicines, there are several analytical methods and quality control procedures that can be used to quantify and qualify these medicines content. In terms of quality control, visual inspection and disintegration tests and in analytical terms, chromatographic and spectroscopic methods.

KEYWORDS: Counterfeit, Drugs, Antimalarial, Analytical methods.

ÍNDICE GERAL	
ÍNDICE DE FIGURAS	13
ÍNDICE DE TABELAS	15
LISTAGEM DE ABREVIATURAS.....	17
1. INTRODUÇÃO	19
2. MEDICAMENTO CONTRAFEITO E SUBSTANDARD	20
3. CONTRAFAÇÃO DE MEDICAMENTOS	23
3.1. Perspetiva Global.....	23
3.2. Causas para a contrafação de medicamentos.....	25
3.3. Consequências da contrafação de medicamentos.....	26
3.4. Medidas de controlo da contrafação de medicamentos.....	27
3.5. Contrafação de antimaláricos	29
4. DETEÇÃO DE CONTRAFAÇÕES	32
4.1. Inspeção Visual	33
4.2. Cromatografia de camada fina (TLC)	34
4.3. Testes Colorimétricos	35
4.4. Mini laboratório GPHF (<i>The Global Pharma Health Fund</i>).....	37
4.5. Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC).....	38
4.6. Espetrometria de massa	39
4.7. Espetroscopia de infravermelhos próximo (NIR).....	40
4.8. Espetroscopia de Raman.....	44
4.9. Espetroscopia de ressonância nuclear quadrupolo do Azoto-14 (^{14}N NQR).....	45
5. CONCLUSÃO	48
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição mundial da contrafação de medicamentos. A vermelho – entre os 20% e 30%. A laranja – entre os 10% e 20%. A amarelo – entre os 1% e 10%. A azul – menos de 1%. (Sanofi Aventis, 2008) 23

Figura 2 - Origem das substâncias para contrafação (Safe Medicines, 2005)..... 24

Figura 3 - Destinos de exportação dos medicamentos contrafeitos (Safe Medicines, 2005)..... 25

Figura 4 - Exemplo de embalagem com o selo de autenticação SASL (Sanofi, 2014). 27

Figura 5 - Exemplo de Data Matrix (Sanofi, 2014)..... 28

Figura 6 – Exemplo de rota de contrafação de artesunato. A azul – Principais países produtores. (United Nations Office on Drugs and Crime, 2012) 30

Figura 7 - Hologramas genuínos e contrafeitos do medicamento artesunato da empresa Guilin Pharma. A - Holograma Genuíno. B,C e D – Hologramas Contrafeitos. (Dondorp et al., 2004). 34

Figura 8 - Exemplo de TLC de derivados da artemisina. AS Minilab – Artesunato de amostra do kit Minilab. AS – Artesunato de referência. DHA – Dihidroartemisina. AM – Artemeter de referência. Coartem MiniLab - Artemeter de amostra do kit Minilab (Ioset & Kaur, 2009)..... 35

Figura 9 - Esquema do teste em papel para a deteção de artesunato nos antimaláricos. a – disposição 3 dimensional das camadas. b – sequência das várias camadas. c – diagrama representante do teste. (Koesdjojo et al., 2014)..... 36

Figura 10 – Escala de concentrações de artesunato, segundo a intensidade da cor amarela, fornecida no kit do teste. Da esquerda para a direita: 10 mg/ml - 2,5 mg/mL - 1 mg/mL - 0,5 mg/mL – 0 mg/mL (Koesdjojo et al., 2014)..... 36

Figura 11 – Kits do mini laboratório GPHF. A – Kit para testes de TLC. B – Kit para testes colorimétricos. (Jähnke, 2008). 37

Figura 12 – Separação da artemisina e seus derivados por HPLC. Artemisina (5.5 min.). Artesunato (4.8 min.). Dihidroartemisina (6.2 min.). Artemeter (8.1 min) (Ioset & Kaur, 2009).....	39
Figura 13 - Exemplo de espectro de reflectância de um medicamento genuíno em comparação com o seu contrafeito (Deisingh, 2005)	40
Figura 14 - Score Plot de PCA do espectro obtido pelo método NIR em Multi Purpose Analyser. Quadrados Pretos – Genéricos produzidos em 2008. Círculos Cinzentos – Medicamentos genuínos produzidos em 2005. Quadrados azuis – Medicamentos genuínos produzidos em 2008. Triângulos verdes – Medicamentos genuínos produzidos em 2006. Quadrados vermelhos – Medicamentos contrafeitos (Puchert et al., 2010). ..	42
Figura 15 - Score Plot de PCA do espectro obtido pelo método NIR em SyNIRgi™. Quadrados Pretos – Genéricos produzidos em 2008. Círculos Cinzentos – Medicamentos genuínos produzidos em 2005. Quadrados azuis – Medicamentos genuínos produzidos em 2008. Triângulos verdes – Medicamentos genuínos produzidos em 2006. Quadrados vermelhos – Medicamentos contrafeitos (Puchert et al., 2010).	42
Figura 16 - PLS para a concentração de princípio ativo nos medicamentos genuínos de 2005, 2006 e 2008 e no medicamento contrafeito. Pixéis vermelhos indicam maior concentração e pixéis azuis indicam menor concentração (Puchert et al., 2010).....	43
Figura 17 – Espectro de Raman para seis comprimidos de ecstasy com diferentes excipientes. As bandas 716, 771 e 810 cm^{-1} identificam o ecstasy e as bandas 880, 896 e 1124 cm^{-1} os excipientes (Deisingh, 2005).	44
Figura 18 – Espectros de ^{14}N NQR do medicamento genuíno Metakelfin® (a vermelho) e do suspeito contrafeito (a verde) nas regiões entre os 3000 e 3200 kHz, obtidos sob as mesmas condições experimentais, com picos nas frequências 3062 e 3078 kHz que representam o sulfaleno (Barras et al., 2013).	46

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Métodos analíticos de detecção de medicamentos contrafeitos 32

LISTAGEM DE ABREVIATURAS

¹⁴N NQR	Espetroscopia de Ressonância Nuclear Quadrupolo do Azoto-14
ACT	Terapêutica Combinada de Derivados da Artemisina
AT	Autoridade Tributária e Aduaneira
BPF	Boas Práticas de Fabrico
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
EFG	Gradiente do Campo Elétrico
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FRTR	<i>Fast Red TR</i>
FP	Farmacopeia Portuguesa
GNR	Guarda Nacional Republicana
GPARC	<i>Global Plan for Artemisinin Resistance Containment</i>
GPHF	<i>The Global Pharma Health Fund</i>
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
IMPACT	<i>International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce</i>
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
MHRA	<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>
NIR	Espetroscopia de Infravermelho Próximo
NIR-CI	Imagem Química no Infravermelho Próximo
NMR	Ressonância Magnética Nuclear

NQR	Ressonância Nuclear Quadrupolo
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Princípio Ativo
PCA	Análise dos Componentes Principais
PLS	Regressão por Mínimos Quadrados Parciais
RF	Rádio Frequência
SASL	<i>Sanofi Security Label</i>
SNS	Sistema Nacional de Saúde
SSFFC	<i>Substandard/Spurious/Falsely-labelled/Falsified/Counterfeit Medical Product</i>
TLC	Cromatografia de camada fina
UE	União Europeia

1. INTRODUÇÃO

Para a realização desta monografia procurei começar por recolher informação existente na literatura (artigos científicos, brochuras de empresas farmacêuticas, regulamentações e circulares informativas) sobre a contrafação de medicamentos, focando-me inicialmente numa distinção essencial, entre medicamento contrafeito e substandard, e no panorama de contrafações de medicamentos a nível mundial, com particular destaque para o grupo dos antimaláricos. Pois a malária é uma doença cujo controlo foi progressivamente diminuindo nos últimos anos e que anualmente regista aproximadamente 207 milhões de novos casos por todo o mundo, maioritariamente em África.

Por fim, descrevo alguns dos métodos analíticos e de controlo de qualidade usados para a deteção de medicamentos contrafeitos, exemplificando sempre que possível, com recurso a análises feitas a medicamentos antimaláricos.

A informação pesquisada provém, maioritariamente, de bases de dados científicas *online* como o PubMed, MEDLINE, Google Académico e SciELO.

Como critérios de seleção de informação durante a pesquisa:

- Foram utilizadas as seguintes palavras na língua inglesa e/ou portuguesa e isoladas ou combinadas entre si, *Counterfeit, Medicines, Substandard, Antimalarial, Analytical Methods, Africa, Asia, Sub-Saharan, Spectroscopy, Chromatography, Artemisin, Artesunate, Colorimetric, Traffic, Seizuerus, Drugs, Fake e Illegal*;
- Recorreu-se a informação publicada entre os anos 2005 e 2015, com preferência para a mais recente.

2. MEDICAMENTO CONTRAFEITO E SUBSTANDARD

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o medicamento contrafeito é aquele “cuja rotulagem foi deliberada e fraudulentamente falsificada quanto à sua origem e/ou identidade”. A contrafação pode ocorrer sobre medicamentos de marca ou genéricos e a sua distribuição/venda é feita por mão-de-obra criminoso. Os medicamentos contrafeitos não respeitam os padrões de qualidade definidos, podendo conter excipientes corretos ou incorretos, princípios ativos inexistentes ou na quantidade errada e/ou embalagens falseadas. São também fabricados e acondicionados em condições impróprias (Parlamento Europeu, 2006). De acordo com a definição da OMS, são exemplos de possíveis apresentações de medicamentos contrafeitos:

- Embalagem Falsa + Composição Correta;
- Embalagem Falsa + Composição Incorreta;
- Embalagem Correta + Composição Incorreta;
- Embalagem Falsa + Ausência de Princípio Ativo (PA);
- Embalagem Correta + Ausência de PA.

A contrafação de medicamentos, como problema para a Saúde Pública, é relatada desde os anos 80 pela OMS e desde então tornou-se, cada vez mais, uma realidade a nível mundial (Tambi et al., 2015). O aumento do comércio global de medicamentos no século XXI impulsionou o aparecimento de mais casos de contrafação, o que levou a OMS em 2006 a criar a sua primeira unidade contra a contrafação, a *International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce* (IMPACT) (Coutinho & Vilares, 2013) (Sanofi Aventis, 2008).

O medicamento *substandard* é um medicamento de marca que não contém os parâmetros de qualidade estabelecidos pelas Farmacopeias, ou seja, é o resultado do incumprimento das boas práticas de fabrico (BPF) de medicamentos (Buckley et al., 2013)(Caudron et al., 2008).

Em 2011, os estados membros da OMS decidiram juntar os medicamentos contrafeitos e *substandard* e criar assim a nomenclatura, *Substandard/ Spurious/ Falsely-*

labelled/ Falsified/ Counterfeit Medical Product (SSFFC) (Almuzaini, Choonara, & Sammons, 2013). Porém, este novo termo foi bastante contestado, sobretudo devido ao facto de não distinguir cada categoria de medicamento ilegal. Sendo o medicamento contrafeito e o medicamento *substandard* duas categorias desiguais que representam diferentes perigos para a saúde pública, serão necessárias monitorizações e soluções distintas para tentar controlar e reduzir ambos os problemas. Em segundo lugar, por enfatizar a contrafação como principal risco para a Saúde Pública em detrimento do melhoramento da qualidade dos medicamentos ('t Hoen & Pascual, 2015).

Na Europa, a *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) é a única entidade reguladora que contém uma unidade responsável pelas investigações criminais de combate à contrafação (Sanofi Aventis, 2008).

O Conselho Europeu realizou uma convenção internacional em 2010, dada pelo nome de *Medicrime Convention*, que estabelece regras internacionais para a punição de todos os atos criminosos que sejam considerados de contrafação de medicamentos (Venhuis, Mosimann, & Wijnberg, 2015). Este conjunto de normas facilita a cooperação nacional e internacional das diversas entidades envolvidas no combate à contrafação de medicamentos pois, as regras estabelecidas são inseridas na legislação dos países cooperantes evitando assim barreiras jurídicas e burocráticas. Segundo a convenção, são práticas criminosas, a manufaturação de produtos medicinais contrafeitos, o fornecimento e tráfico dos mesmos, a falsificação de documentos relativos aos produtos contrafeitos, o *marketing* de dispositivos médicos *substandard* e crimes similares que põem em risco a saúde pública (Jeleff, 2011). A *Medicrime* começou a receber assinaturas em Outubro de 2011 e atualmente 23 países da União Europeia (UE) e de fora da UE já ratificaram esta convenção, incluindo Portugal (Venhuis et al., 2015).

Em Portugal a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED) é a autoridade competente pela avaliação, autorização, regulação e controlo dos medicamentos de uso humano e produtos de saúde, através dos serviços prestados pelos fabricantes, distribuidores, farmácias, serviços de saúde e profissionais de saúde. O INFARMED disponibiliza também toda a informação sobre quaisquer medicamentos, colabora com a Inspeção-Geral das Atividades Económicas em inspeções aos locais onde não é habitual a distribuição e venda de medicamentos sob a

finalidade de detetar quaisquer ilegalidades (INFARMED, 2005).

Entre 9 e 16 de Junho de 2015, decorreu a operação “Pangea VII”, a maior operação internacional de sempre relacionada com o combate à contrafação e à compra de medicamentos pela internet em sítios não fidedignos. Globalmente, foram detidos 156 criminosos e apreendidos cerca de 21 milhões de medicamentos contrafeitos (INFARMED, 2015).

A nível nacional, a operação “Pangea VII” decorreu da associação do INFARMED com a Guarda Nacional Republicana (GNR) e a Autoridade Tributária e Aduaneira (AT) (INFARMED, 2015).

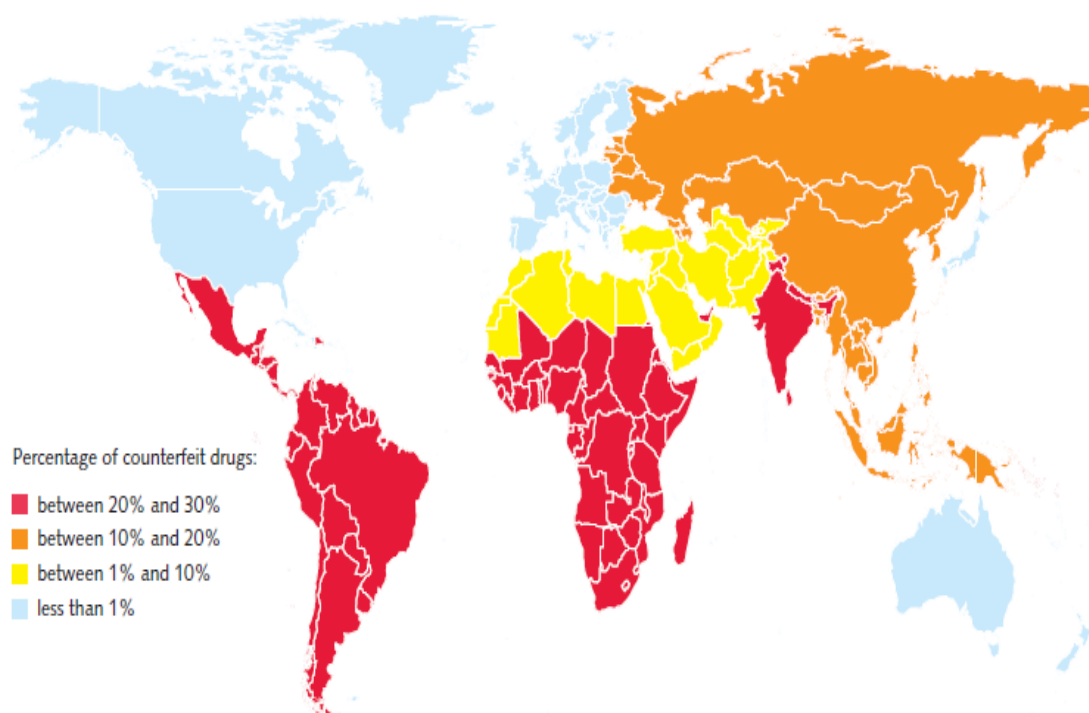
Foram apreendidas 1051 encomendas de medicamentos, representativas de aproximadamente 18 mil unidades de medicamentos ilegais (INFARMED, 2015).

3. CONTRAFAÇÃO DE MEDICAMENTOS

3.1. Perspetiva Global

A *Food and Drug Administration* (FDA) estima que mais de 10% do mercado mundial de medicamentos pertença a medicamentos contrafeitos, maioritariamente representados por antibióticos, os anti-hipertensores, os anti-retrovirais, os antimaláricos, os tuberculostáticos, os usados nas doenças cardiovasculares e oncológicas e na disfunção erétil (G. M. L. Nayyar, Breman, & Herrington, 2015).

Em países industrializados com maior controlo do mercado e regulamentação, a incidência de contrafações de medicamentos é quase nula. Segundo a OMS em países como a Austrália, o Canadá, os Estados Unidos da América e a maioria dos países da União Europeia, o valor de mercado da contrafação de medicamentos representa mais ou menos 1 %, valor este que em muitos países em vias de desenvolvimento do continente africano, asiático e sul-americano pode ultrapassar os 30%, como se pode constatar na figura seguinte (Fig.



1) (Sanofi Aventis, 2008) (Sanofi, 2014).

Figura 1 - Distribuição mundial da contrafação de medicamentos. A vermelho – entre os 20% e 30%. A laranja – entre os 10% e 20%. A amarelo – entre os 1% e 10%. A azul – menos de 1%. (Sanofi Aventis, 2008)

Segundo a OMS, a indústria da contrafação de medicamentos valerá atualmente cerca de 60 bilhões de dólares anuais. Um criminoso chega a ter lucros de 400 mil dólares por cada milhar investido (Meeting, Technology, & Villax, 2014).

Os circuitos de contrafação são vastos: - os produtos contrafeitos podem ser manufaturados na China e exportados para a Grã-Bretanha de modo a serem introduzidos num distribuidor global e serem vendidos a um armazenista ou *online* (Sanofi, 2014).

Em 2005, a polícia espanhola desmantelou uma rede de contrafação de medicamentos que operava em laboratórios na Catalunha. Apreenderam cerca de 30 milhões de doses, maioritariamente hormonas. As substâncias necessárias para a sua produção eram provenientes do México, Brasil e Tailândia (figura 2). Os produtos finais destinavam-se à exportação para vários países europeus, nomeadamente Itália, França e Portugal (figura 3) e à venda *online* (Safe Medicines, 2005).



Figura 2 - Origem das substâncias para contrafação (Safe Medicines, 2005).

Por exemplo, só a OMS estima que mais de 50% dos medicamentos comprados *online* sejam contrafeitos (Sanofi, 2015).

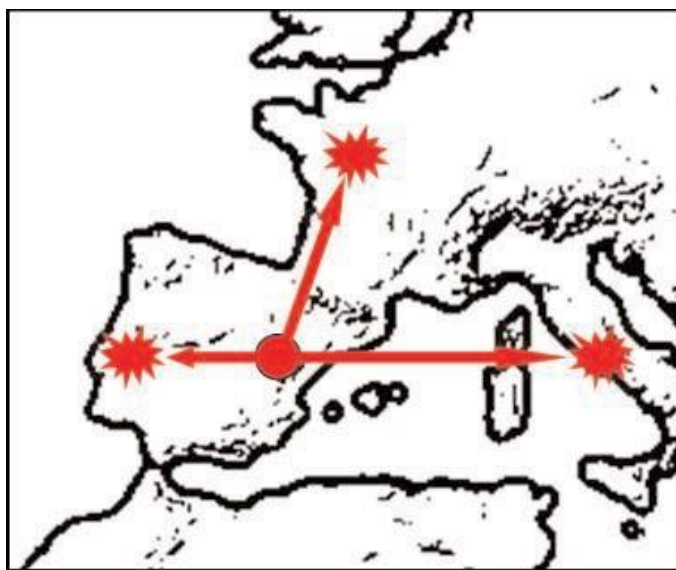


Figura 3 - Destinos de exportação dos medicamentos contrafeitos (Safe Medicines, 2005).

3.2. Causas para a contrafação de medicamentos

O aumento da contrafação de medicamentos pode estar relacionado com:

- Globalização das cadeias fornecedoras de medicamentos cria oportunidades para a introdução de medicamentos contrafeitos no mercado visto que, em certos países, a regulamentação ainda é escassa (Meeting et al., 2014);
- Aumento das vendas de medicamentos pela internet facilita o acesso dos consumidores aos produtos contrafeitos contrabandeados por entidades pouco fidedignas e não reguladas (Dispensing Doctors, 2009);
- Falta de regulamentação nos países mais afetados para critérios como, por exemplo, os de qualidade ou de BPF implica que a produção e controlo de medicamentos sejam pouco rigorosas e duvidosas (Meeting et al., 2014);
- Necessidade vital de medicamentos genuínos muito dispendiosos por parte de pessoas com poucos recursos económicos faz com que procurem alternativas mais baratas, por exemplo *online*, que podem não ter a mesma qualidade e fidelidade (Sanofi Aventis, 2008);

- Aumento da automedicação, ou seja, o não aconselhamento por parte de um profissional de saúde pode levar a que o doente seja burlado por um medicamento que julga necessitar e que não corresponde à qualidade desejada (Gaurvika M L Nayyar, Breman, Newton, & Herrington, 2012);
- O crescente envolvimento do crime organizado na contrafação de medicamentos, visto ser um negócio mais lucrativo e com menos riscos que outros, como o tráfico de armas e narcóticos (Dispensing Doctors, 2009).

3.3. Consequências da contrafação de medicamentos

A contrafação de medicamentos tem um grande impacto tanto a nível social como económico. A nível social, os consumidores dos vários tipos de medicamentos contrafeitos estão expostos a diferentes riscos para a sua saúde, posto isto (Di Giorgio, 2011):

- Medicamento *Substandard* – Podem estar presentes impurezas e/ou produtos de degradação potencialmente tóxicos;
- Medicamento com PA errado - Para além da falha terapêutica podem ocorrer episódios de toxicidade por intolerância a alguma substância ou por interações com outros tratamentos que estejam a ser realizados;
- Medicamentos com quantidades alteradas de PA – Caso se tratem de antibióticos, podem ocorrer casos de desenvolvimento de resistências por parte dos microrganismos aos mesmos;
- Medicamentos sem PA – Falha Terapêutica;
- Medicamentos mal acondicionados – A nível da sua forma farmacêutica o medicamento entra em degradação e altera a sua apresentação. A nível químico este perde a sua estabilidade causando a falha da terapêutica e/ou riscos para a saúde do doente.

A nível económico, a indústria farmacêutica é afetada na medida em que são

infringidos os direitos de autoria e de patente; os governos são também afetados na perda de pagamentos de impostos e na perda de credibilidade do Sistema Nacional de Saúde (SNS) (Dispensing Doctors, 2009) (Gaurvika M L Nayyar et al., 2012).

3.4. Medidas de controlo da contrafação de medicamentos

De modo a contrariar o crescimento da contrafação de medicamentos ao longo deste século, diversas medidas têm sido tomadas pelas companhias farmacêuticas e entidades governamentais, tais como:

- Promover uma posição ativa na procura de medicamentos contrafeitos *online* e nos países com mais relatos de contrafação analisando-os posteriormente, seguindo o exemplo da empresa Sanofi (Meeting et al., 2014);
- Aumentar o número de produtos com selos de autenticação no acondicionamento secundário (Figura 4) e nas tampas. A empresa Sanofi criou um selo de autenticação próprio a que chama *Sanofi Security Label* (SASL) que facilmente identifica a marca e evita a falsificação dos seus produtos (Sanofi, 2015);



Figura 4 - Exemplo de embalagem com o selo de autenticação SASL (Sanofi, 2014)

- Criar a “marca de água”, já usada nas notas de euro, de modo a assegurar a autenticidade do medicamento (Meeting et al., 2014);
- Substituir o banal código de barras, na embalagem secundária do medicamento, por um código “data matrix” (Figura 5) que pode ser

facilmente autenticado através de um *scan* e conter, como exemplo, a data de validade do produto, o seu número de lote e um número inserido pelo seu fornecedor. Este último, através do *scan* do *data matrix*, no ato de venda do produto nas farmácias, confirmaria de que se tratava dum produto autêntico e legítimo. O *data matrix* é já usado em França desde o início do ano de 2011 (Sanofi, 2014) e em alguns países africanos em embalagens de anti maláricos produzidos pela Sanofi (Meeting et al., 2014);

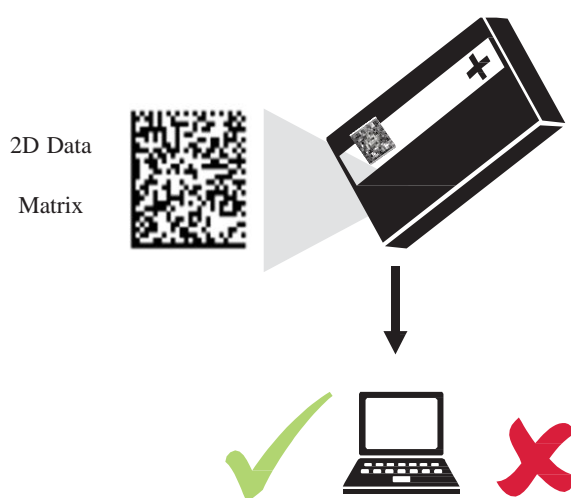


Figura 5 - Exemplo de Data Matrix (Sanofi, 2014)

- Aumentar os níveis de exigência nas inspeções aos produtores dos princípios ativos dos medicamentos (Sanofi, 2015);
- Manter a indústria dos medicamentos genéricos sob parâmetros elevados de modo a que os cidadãos tenham acesso a medicamentos baratos e de igual qualidade (‘t Hoen & Pascual, 2015);
- Reduzir a duração das patentes irá permitir a introdução no mercado de novos medicamentos genéricos, mais baratos que os medicamentos genuínos e, ao mesmo tempo, reduzir o número de contrafações (‘t Hoen & Pascual, 2015);

- Apoiar a inovação, pesquisando e desenvolvendo novos tratamentos para doenças, como a malária e a tuberculose, e novos métodos de análise para a detecção das contrafações (Karunamoorthi, 2014).

3.5. Contrafação de antimaláricos

De entre todas as classes de medicamentos mais contrafeitos escolhi focar-me em particular nos antimaláricos, pois são um problema bastante grave e atual nos países em vias de desenvolvimento onde as taxas de incidência da malária atingem valores críticos.

Anualmente registam-se cerca de 207 milhões de novos casos de malária por todo o mundo sendo que um milhão termina com a morte do doente. Valores estes que podem aumentar pois estima-se que 40% da população mundial está em risco (Newton et al., 2008) (Gaurvika M L Nayyar et al., 2012).

Com os tratamentos disponíveis atualmente a maioria dos doentes com malária conseguiriam curar-se, caso tivessem acesso atempado a medicamentos eficazes e de qualidade. Tal não acontece devido, aos medicamentos antimaláricos serem muito caros para a maioria dos potenciais consumidores, crescente aparecimento de resistências induzidas pela toma de medicamentos contrafeitos e dificuldade em levar estes medicamentos a certas comunidades (Svensson & Yanagizawa-drott, 2013).

Posto isto, uma nova combinação terapêutica de derivados da artemisina (ACT) foi financiada internacionalmente para ser distribuída a quem sofre da doença e não tem os meios necessários para a controlar. Atualmente, os ACT são recomendados pela OMS como o tratamento de primeira linha para a malária. O artesunato é um exemplo de derivado da artemisina usado como parte integrante de ACT em África e Ásia no tratamento da malária (Newton et al., 2008) (Svensson & Yanagizawa-drott, 2013).

A contrafação de medicamentos contendo artesunato, usados no tratamento da malária, está identificada desde a década de 90 (Newton et al., 2008).

Existem rotas conhecidas para o tráfico deste tipo de medicamentos por todo o mundo, uma das principais (Fig.6), de onde a maioria do artesunato contrafeito é proveniente, está localizada no continente asiático, em particular na China e Índia. A *posteriori* o artesunato contrafeito é exportado para outros países asiáticos e para a na região sul do deserto do Saara (United Nations Office on Drugs and Crime, 2012).

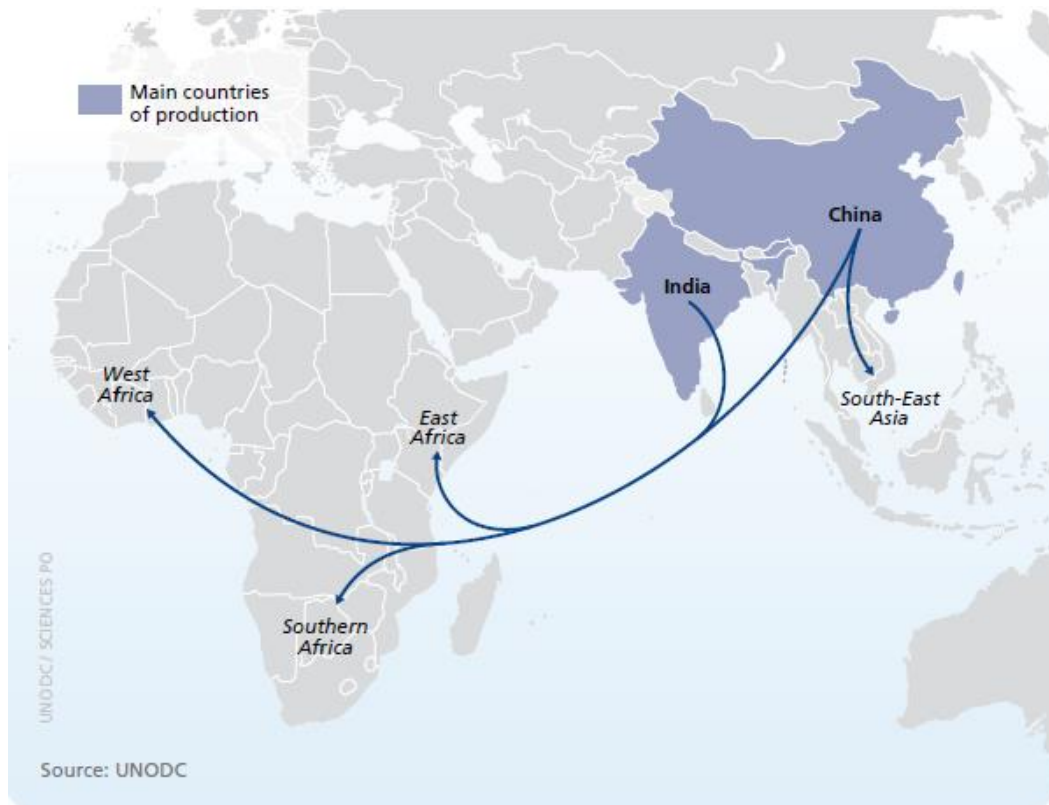


Figura 6 – Exemplo de rota de contrafação de artesunato. A azul – Principais países produtores. (United Nations Office on Drugs and Crime, 2012)

Nos países da Ásia onde a malária é mais incidente como, Myanmar, Camboja e Vietname, a contrafação de artesunato atinge valores de 33% a 53%, relativamente aos movimentos de mercado contendo esta substância (Newton et al., 2008).

Em países africanos como o Uganda, a Nigéria e a Namíbia, a incidência da malária é maior em crianças com idades inferiores a cinco anos (altura da vida em que o doente é mais vulnerável à doença) cujas taxas de mortalidade podem atingir valores de 53%, 42% ou 75% respetivamente (Karunamoorthi, 2014).

Em 2013, na região sul do deserto do Saara, estima-se que 122,350 crianças com idades inferiores a 5 anos tenham morrido devido ao consumo de medicamentos antimaláricos contrafeitos (G. M. L. Nayyar et al., 2015).

O número elevado de vendas de contrafeitos é preocupante, para além dos efeitos tóxicos e mortais que podem originar, surge um problema igualmente grave. Trata-se das resistências adquiridas por parte dos parasitas *Plasmodium Falciparum*, responsáveis pela malária, à artemisina e seus derivados. Este acontecimento pode estar na origem de uma reviravolta no controlo da malária na Ásia e África pois, sendo os parasitas resistentes ao tratamento, a doença multiplicar-se-á (Newton et al., 2008). De modo a conter a resistência adquirida pelos parasitas à artemisina a OMS criou o *Global Plan for Artemisinin Resistance Containment* (GPARC) em 2011. Este plano tem como objetivos, o acesso a baixos custos de diagnósticos e tratamentos antimaláricos e a remoção do mercado das monoterapias orais à base de artemisina e dos produtos contrafeitos (Taberner et al., 2015).

4. DETEÇÃO DE CONTRAFAÇÕES

Os métodos analíticos e de controlo de qualidade são essenciais para a deteção e quantificação de medicamentos contrafeitos (Amin, 2009).

Maioritariamente usados como controlo na produção de fármacos, alguns dos testes de controlo de qualidade são também úteis na deteção de contrafações, mais especificamente a inspeção visual e a desintegração. São realizados segundo os procedimentos existentes nas Farmacopeias oficiais e seguindo as BPF. Em Portugal os referidos testes são efetuados de acordo com a Farmacopeia Portuguesa (FP) (Conceição, Pita, Estanqueiro, & Lobo, 2014).

Os métodos analíticos envolvem maioritariamente tecnologias avançadas, como técnicas cromatográficas e espectroscópicas (Tabela 1), para a identificação e quantificação de PA e, mais recentemente, de excipientes. Para a manutenção deste tipo de equipamento é necessária uma equipa qualificada e um ambiente de laboratório controlado. Tais requisitos são impossíveis de alcançar nos países em vias de desenvolvimento onde o impacto dos medicamentos contrafeitos é maior (Green et al., 2007).

Tabela 1 – Métodos analíticos de deteção de medicamentos contrafeitos

Métodos Analíticos
Cromatografia de camada fina (TLC)
Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC)
Teste colorimétricos
Espectrometria de massa
Espectroscopia de infravermelhos próximo (NIR)
Espectroscopia de Raman
Espectroscopia de ressonância nuclear quadrupolo (NQR) de Azoto-14 (¹⁴ N NQR)

Nestes países o ideal seria a utilização de métodos de despiste rápidos, fáceis de utilizar, fidedignos e de baixos custos, como forma de garantir às equipas de saúde que trabalham no terreno o acesso imediato aos resultados comprovativos de presença ou ausência de contrafação (Green et al., 2007).

4.1. Inspeção Visual

Em alguns casos, é possível pela inspeção visual dos elementos do material de acondicionamento secundária do medicamento, como o código de barras e holograma da empresa farmacêutica produtora, observar as diferenças entre os produtos genuínos dos contrafeitos (Fernandez, Green, & Newton, 2008).

Hoje em dia, com o fácil acesso a tecnologias avançadas é possível copiar com grande detalhe estes hologramas bastante complexos, tornando impossível qualquer distinção a olho nu (Fernandez et al., 2008). A figura 6 representa um exemplo deste tipo de situações ocorrido no sudoeste asiático com os medicamentos de artesunato da empresa Guilin Pharma, como se pode constatar na figura seguinte (fig. 6) (Dondorp et al., 2004). Na figura 7, o holograma A corresponde ao medicamento de artesunato genuíno, enquanto o holograma B, encontrado no ano de 1998, foi considerado o primeiro holograma contrafeito a ser produzido. O holograma C surgiu entre 2002 e 2003 na república do Laos e no Camboja. Por fim, o holograma D é um contrafeito muito semelhante ao original, apenas diferem na ausência do nome da empresa que está indicado pela seta no holograma A (Dondorp et al., 2004).



Figura 6 - Hologramas genuínos e contrafeitos do medicamento artesanato da empresa Guilin Pharma. A - Holograma Genuíno. B, C e D – Hologramas Contrafeitos. (Dondorp et al., 2004).

4.2. Cromatografia de camada fina (TLC)

Esta técnica é rápida, barata e pode ser usada no terreno dada a sua portabilidade (Kovacs et al., 2014).

Consiste em colocar a amostra, dissolvida *a priori*, num solvente adequado numa placa de sílica embebida num solvente ou mistura destes. Por capilaridade o solvente migra pela placa de sílica e, devido à afinidade da substância/medicamento à placa de sílica e ao solvente, os seus constituintes são eluídos. *A posteriori* é possível visualizar na placa de sílica os diferentes constituintes do medicamento, com o recurso a reagentes que dão cor às substâncias ou através da sua visualização com luz ultravioleta (Newton, Green, Fernández, Day, & White, 2006).

A TLC tem como desvantagens, o uso de reagente tóxicos e/ou inflamáveis e a necessidade de algum treino por parte de quem a efetua (Kovacs et al., 2014) (Newton et al., 2006). Na figura 8 pode observar-se um exemplo de uma TLC em gel de sílica com recurso a diversos eluentes (clorofórmio, metanol e ácido acético) e tendo derivados da artemisina como amostras (Ioset & Kaur, 2009).

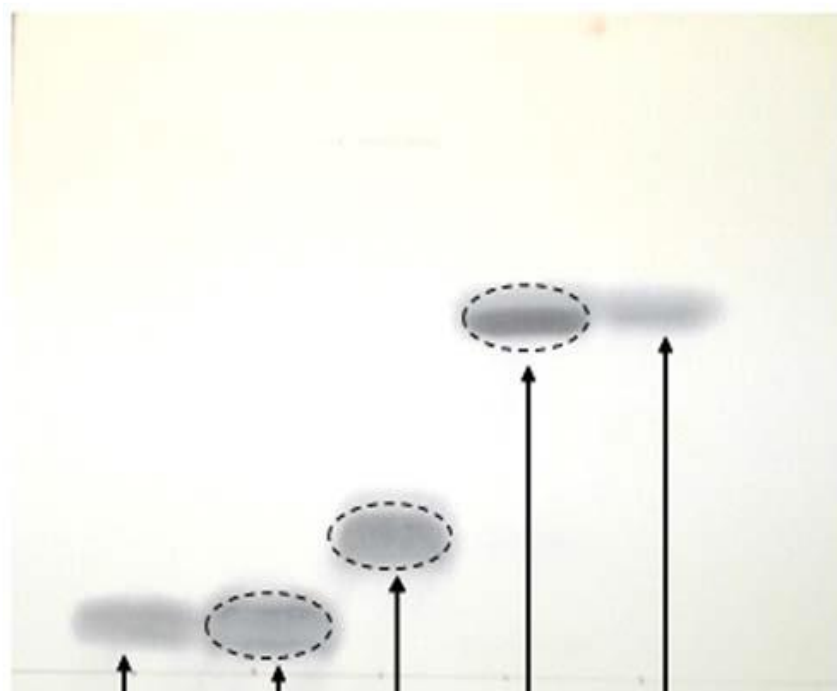


Figura 7 - Exemplo de TLC de derivados da artemisina. AS Minilab – Artesunato de amostra do kit Minilab. AS – Artesunato de referência. DHA – Dihidroartemisina. AM – Artemeter de referência. Coartem MiniLab - Artemeter de amostra do kit Minilab (Ioset & Kaur, 2009)

4.3. Testes Colorimétricos

De modo a colmatar a necessidade de utilizar um método de análise barato e rápido, capaz de detetar medicamentos antimaláricos contrafeitos, a instituição americana *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) desenvolveu um teste colorimétrico em papel (Koesdjojo, Wu, Boonloed, Dunfield, & Remcho, 2014). O teste consiste na reação de decomposição alcalina do artesunato na presença do sal de diazónio “Fast Red TR” (FRTR), originando um complexo de cor amarelada (Koesdjojo et al., 2014).

O papel de teste está dividido em camadas sequenciais (Figura 9) com, respetivamente, uma camada inicial de branco (sem reagente), duas camadas de ácido cítrico e por fim, uma camada do reagente FRTR. O ácido cítrico é bastante importante para ajustar o pH da solução alcalina inicial, artesunato dissolvido em 1M de NaOH, para pH 4, específico para o artesunato (Koesdjojo et al., 2014)

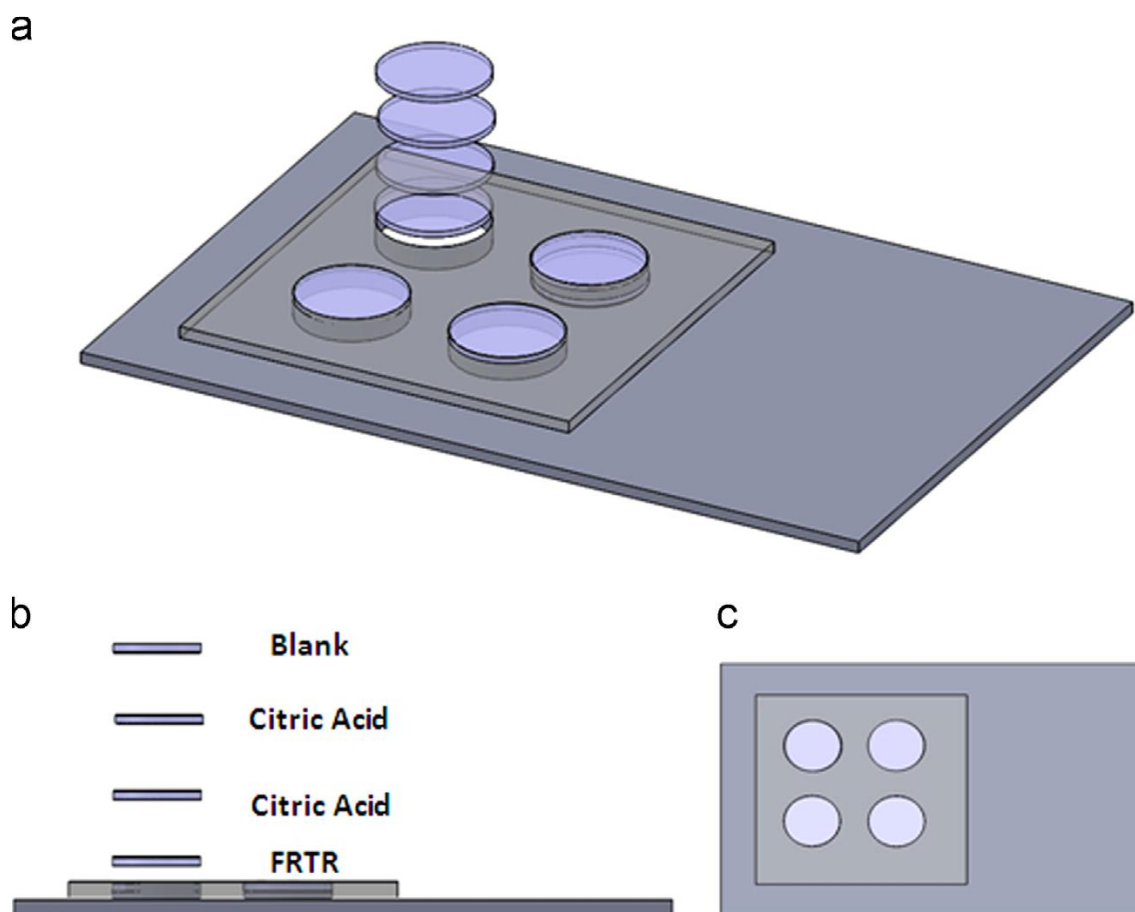


Figura 8 - Esquema do teste em papel para a detecção de artesunato nos antimaláricos. a – disposição 3 dimensional das camadas. b – sequência das várias camadas. c – diagrama representante do teste. (Koesdjojo et al., 2014)

Outra vantagem do teste é a possibilidade da quantificação do artesunato presente na amostra através da graduação da cor amarelada, quanto mais concentrada for a solução com artesunato mais intensa será a cor final e reciprocamente, quanto menos concentrada for a solução com artesunato menos intensa será a cor final. A figura 10 ilustra a escala fornecida no *kit* do teste para esta quantificação. Para valores mais exatos poderá recorrer-se a um espectrofotômetro UV-Visível (Koesdjojo et al., 2014).



Figura 9 – Escala de concentrações de artesunato, segundo a intensidade da cor amarela, fornecida no kit do teste. Da esquerda para a direita: 10 mg/ml - 2,5 mg/mL - 1 mg/mL - 0,5 mg/mL - 0 mg/mL (Koesdjojo et al., 2014).

Para além das vantagens em termos monetários, de rapidez e de possibilitar a análise quantitativa, este teste também apresenta um prazo de validade alargado, pois os reagentes foram *a priori* impregnados no papel (Koesdjojo et al., 2014).

Em comparação com as TLC, este é um teste menos específico e não necessita dos solventes orgânicos tóxicos e/ou inflamáveis usados para a separação de fases (Green et al., 2007).

4.4. Mini laboratório GPHF (*The Global Pharma Health Fund*)

O mini laboratório GPHF é um projeto criado pela organização de caridade *Global Pharma Health Fund*, financiada pela empresa alemã Merck Darmstadt no final do século XX. Este apresenta dois *kits* (Figura 11), um de TLC e outro para testes colorimétricos, contendo material de laboratório que possibilitam analisar mais rigorosamente a qualidade de medicamentos em países em vias de desenvolvimento (Jähnke, 2008).

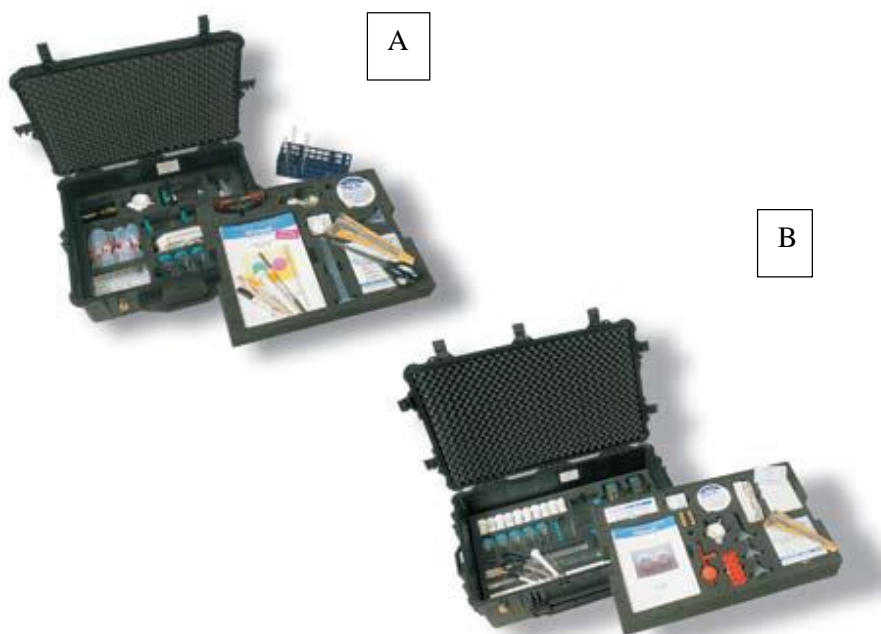


Figura 10 – Kits do mini laboratório GPHF. A – Kit para testes de TLC.
B – Kit para testes colorimétricos. (Jähnke, 2008).

Exemplificando, nas regiões tropicais onde a incidência da malária é muito elevada, este mini laboratório permite a análise de substâncias antimaláricas como o artesunato, a cloroquina, a sulfadoxina, a primaquina, a quinina e a mefloquina. A utilização dos dois *kits* poderá ser igualmente útil em instalações responsáveis pelo manuseamento de medicamentos como armazenistas, farmácias e distribuidoras para se protegerem contra a contrafação de medicamentos (Deisingh, 2005). Para além de considerado um teste rápido e portátil, para aplicações no terreno e em países em vias de desenvolvimento, este teste é mais barato e não necessita de técnicos com conhecimentos laboratoriais dada a sua simplicidade (Visser et al., 2015).

4.5. Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC)

Esta técnica é muito usada atualmente pois consegue identificar e quantificar princípios ativos errados ou em dosagens subterapêuticas em medicamentos contrafeitos (Bernard et al., 2015).

Este método é usado no controlo de contrafações de antimaláricos pois possibilita a separação da artemisina dos seus derivados, com alta precisão e eficácia (Kovacs et al., 2014). Em associação a este método, com a finalidade de quantificar as substâncias ativas, pode usar-se a espetrometria de massa ou a espetrometria UV/Visível (Custers et al., 2015).

A figura 12 exemplifica a separação das substâncias derivadas da artemisina por HPLC (Ioset & Kaur, 2009). Neste exemplo, a eluição foi feita com uma mistura de amónia e acetonitrilo, com um fluxo de 1 mL/min e a deteção por UV/Visível a 275 nanómetros (Ioset & Kaur, 2009).

Em comparação com o TLC, esta técnica fornece resultados mais precisos e rigorosos, muito embora seja mais dispendiosa quer do ponto de vista económico quer de tempo (Custers et al., 2015).

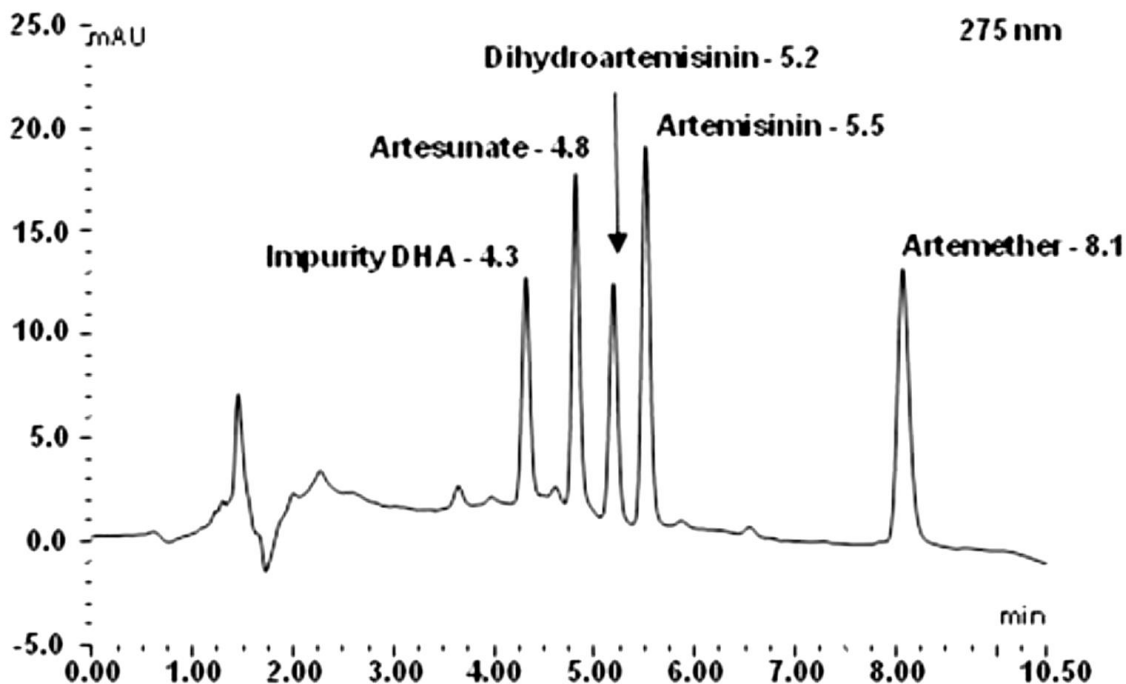


Figura 11 – Separação da artemisina e seus derivados por HPLC. Artemisina (5.5 min.). Artesunato (4.8 min.). Dihidroartemisina (6.2 min.). Artemeter (8.1 min) (Ioset & Kaur, 2009).

4.6. Espectrometria de massa

A espectrometria de massa permite a identificação e caracterização, quantitativa e qualitativa, de substâncias ativas através da ionização e posterior separação pela relação massa/carga (m/z) (Deisingh, 2005).

As técnicas espectrométricas e espectroscópicas são preferíveis face às cromatográficas na detecção de contrafações de medicamentos antimaláricos pois, são mais rápidas, requerem pouca ou nenhuma preparação e na sua maioria não destroem a amostra (Custers et al., 2015). Em contrapartida, para realização de técnicas espectrométricas são necessários, um laboratório com espaço apropriado, devidamente equipado e pessoal qualificado, o que é uma desvantagem pois tais condições são impossíveis de conseguir nos países em vias de desenvolvimento onde a incidência da contrafação de medicamentos, como os antimaláricos, é maior (Kovacs et al., 2014).

4.7. Espectroscopia de infravermelhos próximo (NIR)

A espectroscopia de infravermelho é uma técnica de absorção da energia presente na região de infravermelho do espectro eletromagnético. O espectro infravermelho está dividido em três regiões: infravermelho próximo, infravermelho médio e infravermelho longínquo. A região de infravermelho próximo tem sido a mais usada em aplicações farmacêuticas, nomeadamente, identificação de produtos finais e doseamento dos seus princípios ativos (Deisingh, 2005).

A identificação de contrafações com este método é feita através da comparação dos espectros, das amostras do medicamento genuíno e contrafeito (Figura 13). Contudo, os resultados devem ser tratados estatisticamente usando análises multivariadas e algoritmos de classificação, como por exemplo, a análise dos componentes principais (PCA) (Deisingh, 2005) e a regressão por mínimos quadrados parciais (PLS) (Puchert, Lochmann, Menezes, & Reich, 2010).

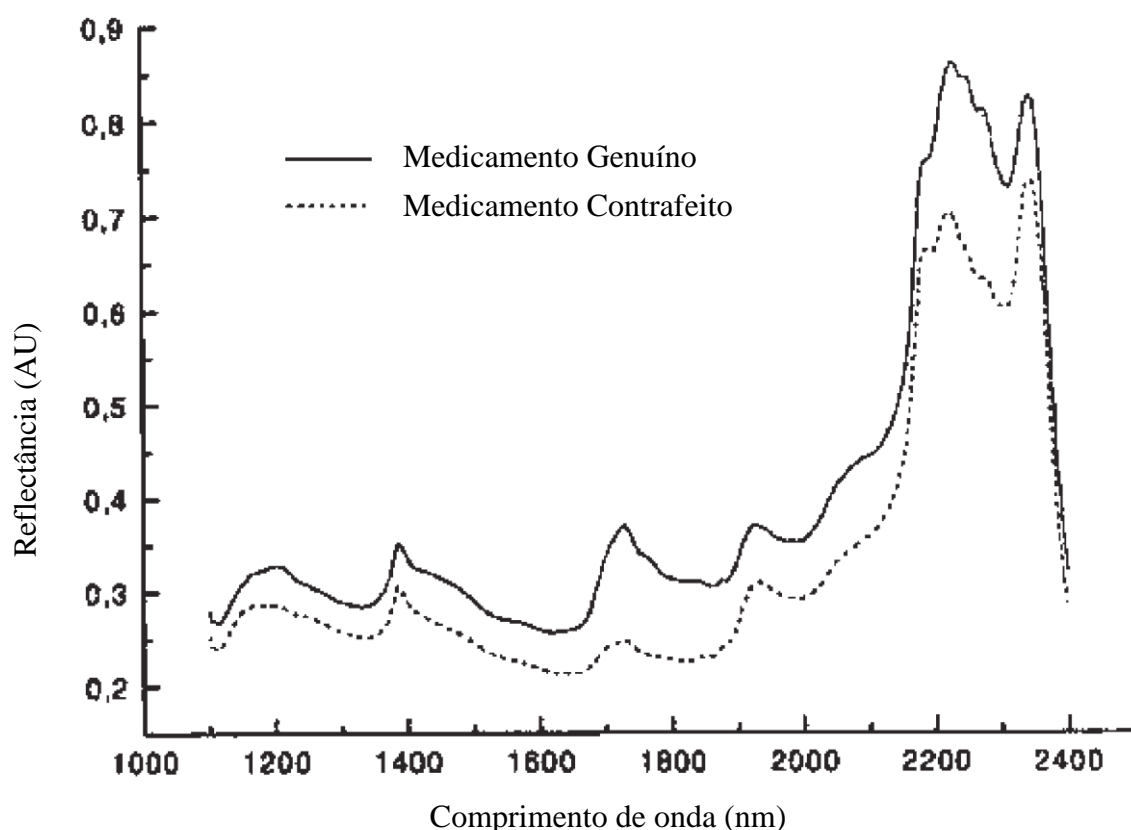


Figura 12 - Exemplo de espectro de reflectância de um medicamento genuíno em comparação com o seu contrafeito (Deisingh, 2005)

Esta metodologia analítica apresenta umas vantagens (Puchert et al., 2010) (Kovacs et al., 2014), como:

- Não implica a destruição das amostras;
- Requer pouca ou nenhuma preparação prévia;
- Possibilita a determinação simultânea da composição química, como a quantidade de princípio ativo, e das propriedades físicas, como a dureza do comprimido;
- Ideal para a análise de excipientes;
- É rápido, barato e eficaz;
- Fornece a impressão digital de toda a matriz.

Mais recentemente o método NIR foi associado à imagem química o que deu origem a um novo método de análise: - A Imagem Química no Infravermelho Próximo (NIR-CI). Este novo método é mais potente que o anterior pois, combina os dados espectroscópicos com informação sobre a distribuição espacial dos componentes pelo medicamento. A NIR-CI tem tido muito sucesso na identificação e quantificação de medicamentos, na visualização de problemas de manufatura dos mesmos e na estimação de homogeneidades (Puchert et al., 2010).

As figuras 14 e 15 ilustram a assimetria, em *scores plot*, da PCA de espectros obtidos pelo método NIR em *Multi Purpose Analyser* e em SyNIRgi™, um sistema de imagens químicas (Puchert et al., 2010).

As amostras utilizadas foram, o Concor® 5 mg fabricado pela empresa Merck em 2005, 2006 e 2008, um dos seus genéricos produzidos em 2008 e um medicamento contrafeito com o mesmo princípio ativo (Puchert et al., 2010).

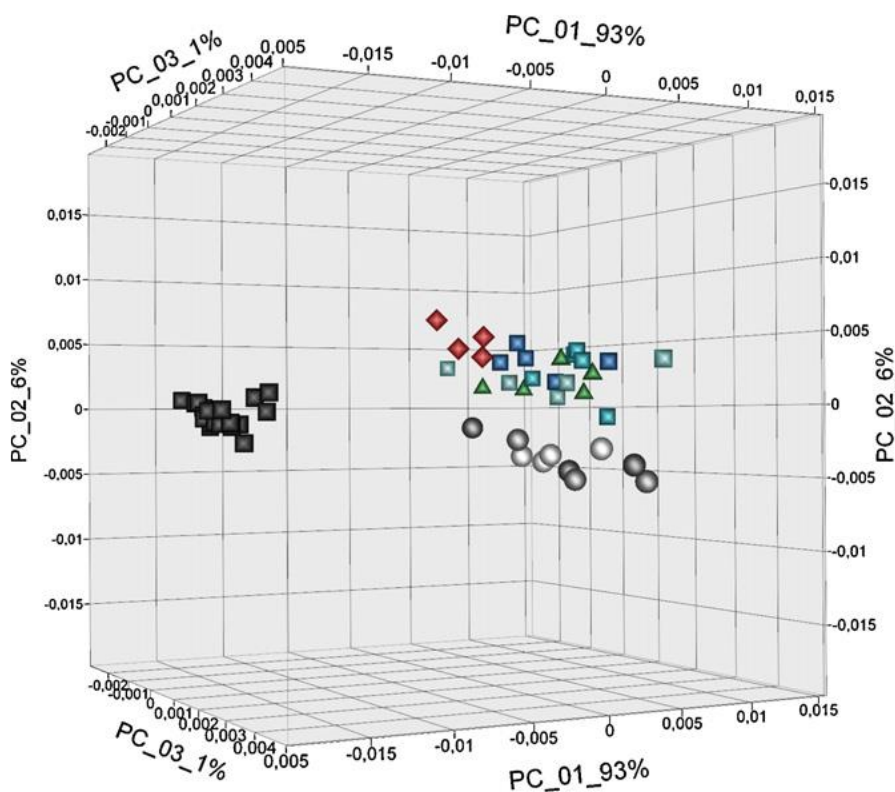


Figura 13 - Score Plot de PCA do espectro obtido pelo método NIR em Multi Purpose Analyser. Quadrados Pretos – Genéricos produzidos em 2008. Círculos Cinzentos – Medicamentos genuínos produzidos em 2005. Quadrados azuis – Medicamentos genuínos produzidos em 2008. Triângulos verdes – Medicamentos genuínos produzidos em 2006. Quadrados vermelhos – Medicamentos contrafeitos (Puchert et al., 2010).

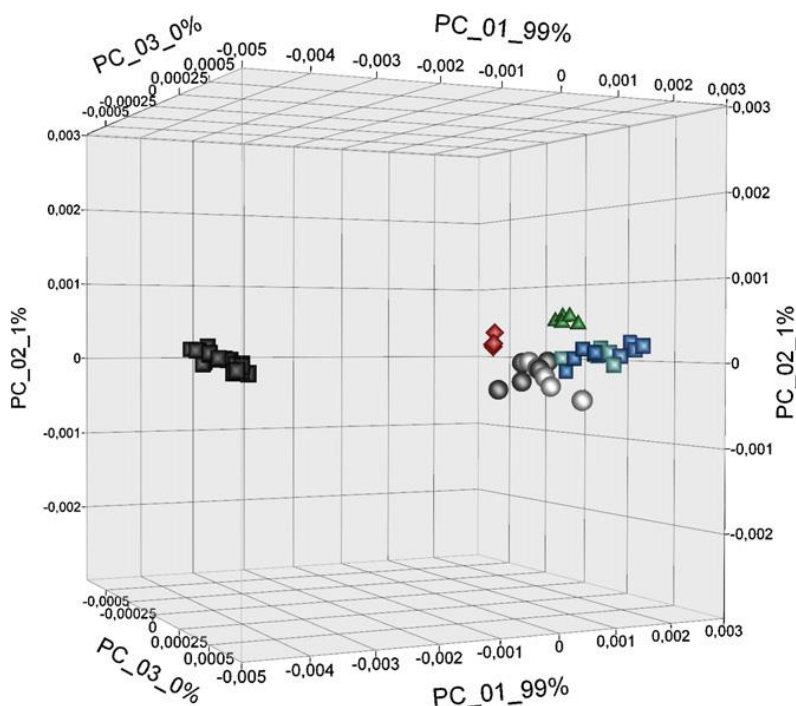


Figura 14 - Score Plot de PCA do espectro obtido pelo método NIR em SyNIRgi™. Quadrados Pretos – Genéricos produzidos em 2008. Círculos Cinzentos – Medicamentos genuínos produzidos em 2005. Quadrados azuis – Medicamentos genuínos produzidos em 2008. Triângulos verdes – Medicamentos genuínos produzidos em 2006. Quadrados vermelhos – Medicamentos contrafeitos (Puchert et al., 2010).

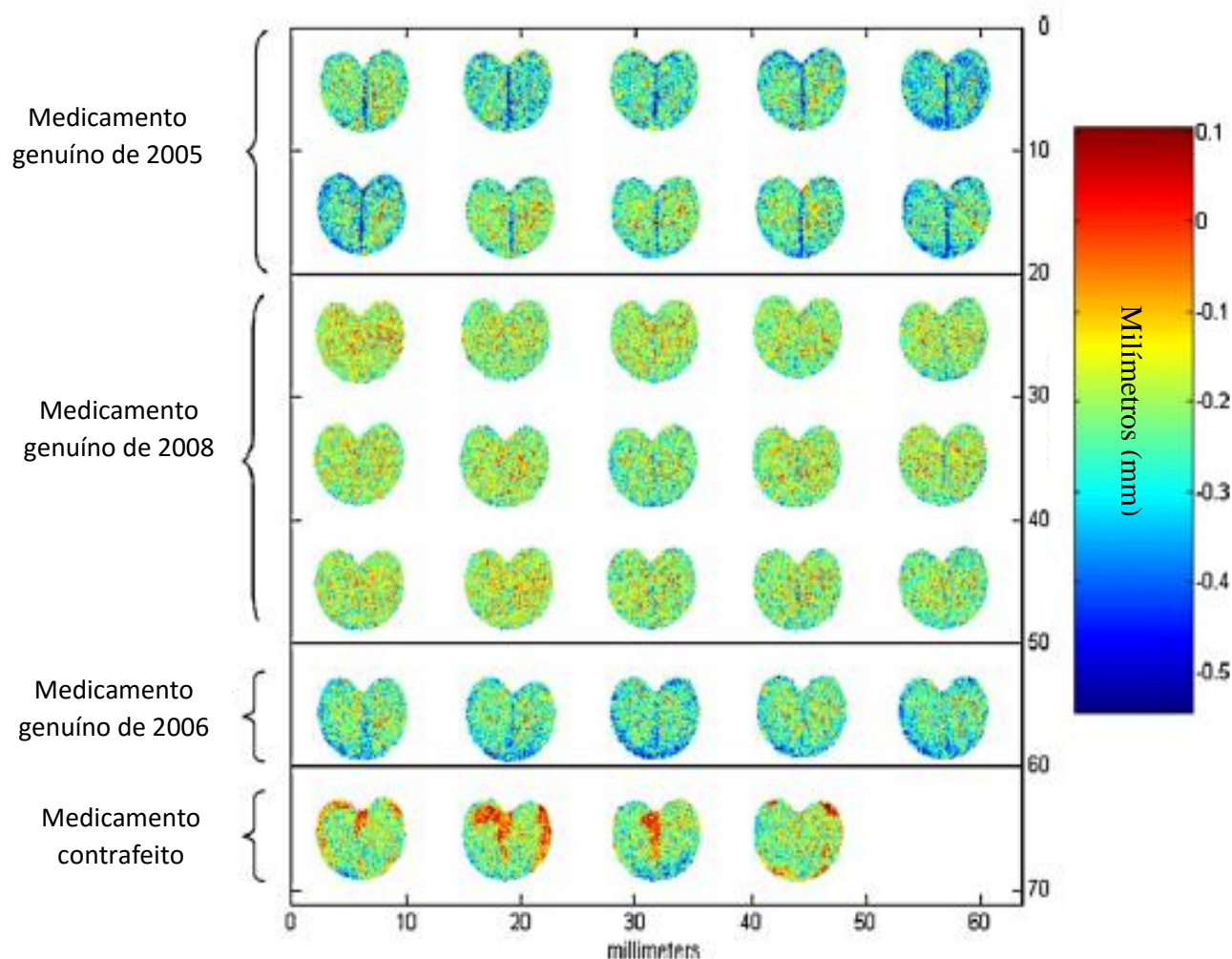


Figura 15 - PLS para a concentração de princípio ativo nos medicamentos genuínos de 2005, 2006 e 2008 e no medicamento contrafeito. Pixéis vermelhos indicam maior concentração e pixéis azuis indicam menor concentração (Puchert et al., 2010).

Contudo, dado que ao medicamento contrafeito não correspondia nenhuma das outras amostras, foi necessário recorrer a uma análise mais detalhada por NIR-CI em PLS (figura 16).

Existem muitas regiões de elevada concentração de PA nos medicamentos contrafeitos o que indica uma má homogeneidade deste por falta de mistura aquando da sua produção. Posto isto, pela figura 16 concluímos que a quantidade de princípio ativo (pixéis vermelhos) está bem distribuída nos medicamentos genuínos ao contrário do que acontece no medicamento contrafeito, onde se verificam quantidades aglomeradas (Puchert et al., 2010).

4.8. Espectroscopia de Raman

O espectro de Raman é obtido através da irradiação de uma amostra com um laser de radiação na região do visível ou do infravermelho. Durante a irradiação o espectro obtido é medido num ângulo de 90° (Deisingh, 2005).

A figura 17 exemplifica seis espectros de Raman, correspondentes a comprimidos de ecstasy, fornecidos para estudo pela agência *Forensic Science Northern Ireland*, com diferentes excipientes, sendo as letras A, B, C, D e G correspondentes ao sorbitol, E e F à celulose e H à glucose (Deisingh, 2005).

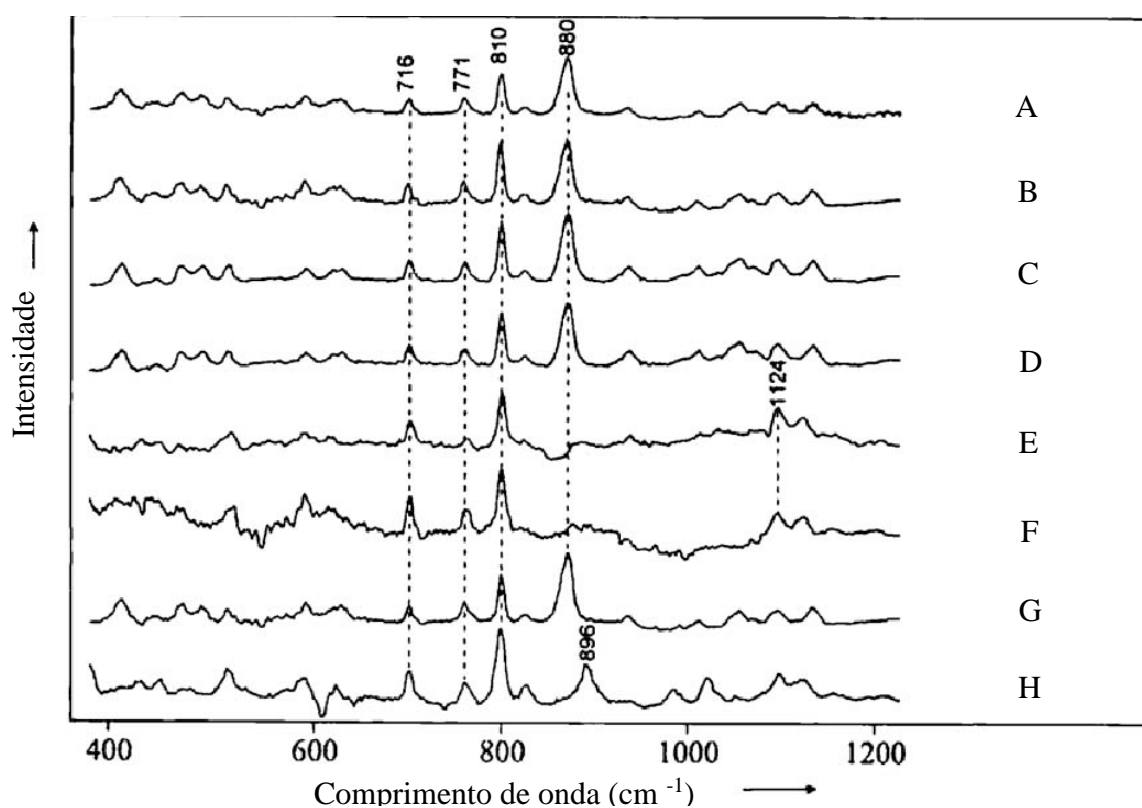


Figura 16 – Espectro de Raman para seis comprimidos de ecstasy com diferentes excipientes. As bandas 716 , 771 e 810 cm^{-1} identificam o ecstasy e as bandas 880 , 896 e 1124 cm^{-1} os excipientes (Deisingh, 2005).

Este é um método com bastantes vantagens, nomeadamente (Deisingh, 2005) (Neuberger & Neusüß, 2015):

- Não necessita de preparação da amostra;
- O tempo de colheita de cada espectro é inferior a um minuto, o que faz dele um método de análise rápido;

- Não destrói a amostra;
- Permite medições através das embalagens primárias e/ou secundárias;
- É aplicável em amostras no estado sólido, líquido e gasoso;
- Permite a identificação e o doseamento de qualquer constituinte do medicamento, incluindo o princípio ativo e quaisquer excipientes;
- Adicionalmente, indica qual o grau de hidratação dos componentes analisados.

Como desvantagens é menos sensível que o NIR e necessita de pessoal qualificado para o realizar (Kovacs et al., 2014).

4.9. Espectroscopia de ressonância nuclear quadrupolo do Azoto-14 (^{14}N NQR)

A espectroscopia por NQR é uma técnica de rádio frequência (RF) para a análise de substâncias policristalinas que contenham átomos com números quânticos de spin superiores 1/2, como é o caso do ^{14}N (Kyriakidou, Jakobsson, Althoefer, & Barras, 2015).

Os sinais de espectro capturados provém da interação entre o momento elétrico de quadrupolo, onde as cargas se distribuem equitativamente entre os dois dipolos elétricos (da ligação), e o gradiente do campo elétrico (EFG) das cargas à volta do cristal. Estes espectros têm magnitude proporcional ao número de núcleos com quadrupolos da amostra em análise (Kyriakidou et al., 2015).

Este é um método que tem vindo a ser indicado para a deteção de contrafações pois permite, a distinção de diferentes polimorfos no mesmo medicamento e a distinção de medicamentos com a mesma formulação mas de marcas distintas, onde, por exemplo, foram alterados certos excipientes ou condições de manufatura (Kyriakidou et al., 2015) (Barras et al., 2013).

A figura 18 ilustra dois espectros de ^{14}N NQR: o do medicamento genuíno Metakelfin®, composto por 500 mg de sulfaleno e 25 mg de pirimetamina (traçado a vermelho) e o do suspeito contrafeito, alegadamente com igual composição

(traçado a verde). O composto escolhido para uma análise mais aprofundada foi o sulfanelo (sulfonamida de composição química $C_{11}H_{12}N_4O_3S$) visto estar em muito maior quantidade no medicamento. Foi focada a região do espectro entre os 3000 e os 3200 kHz pois, em estudos anteriores, provou ser a região mais provável de localização das ligações de ^{14}N nas sulfonamidas (Barras et al., 2013).

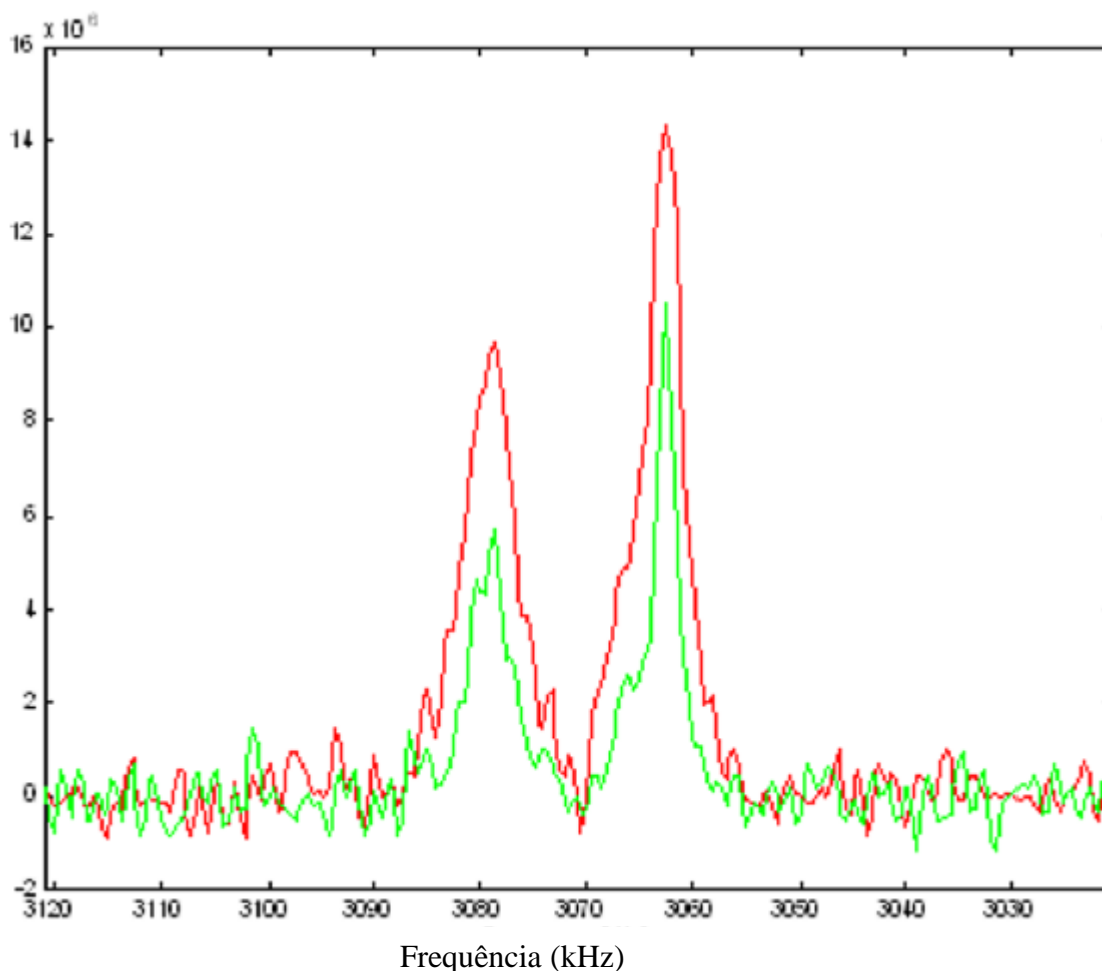


Figura 17 – Espectros de ^{14}N NQR do medicamento genuíno Metakelfin® (a vermelho) e do suspeito contrafeito (a verde) nas regiões entre os 3000 e 3200 kHz, obtidos sob as mesmas condições experimentais, com picos nas frequências 3062 e 3078 kHz que representam o sulfanelo (Barras et al., 2013).

As diferenças de intensidade observadas, nos picos 3062 kHz e 3078 kHz, entre as amostras do medicamento genuíno e do suspeito contrafeito deveram-se a quantidades distintas de sulfanelo presentes em cada uma, tendo o medicamento suspeito de contrafação apenas 43 % de sulfanelo quando comparado com o medicamento genuíno. Provou-se assim que efetivamente se tratava de um produto contrafeito (Barras et al., 2013).

4. DETEÇÃO DE CONTRAFAÇÕES

Esta técnica apresenta muitas vantagens face a algumas das anteriormente descritas, nomeadamente: não é um método invasivo ou destrutivo; não necessita de campos magnéticos estáticos, como o método de ressonância magnética nuclear (NMR); as amostras podem estar na forma de comprimido, cápsulas ou pó; a análise é altamente sensível; é mais barato que o método de espectroscopia de Raman; pode fornecer um resultado quantitativo do princípio ativo na amostra; dado à radiação RF passar pelas embalagens primárias e secundárias não é necessária a remoção do medicamento das mesmas, o que não acontece de todo no NIR e por vezes na espectroscopia de Raman; não é necessária qualquer preparação prévia da amostra e pode ser aplicado na maioria dos medicamentos visto que mais de 50% dos átomos da tabela periódica têm núcleos do tipo dos referidos anteriormente (Kyriakidou et al., 2015) (Barras et al., 2013).

5. CONCLUSÃO

A contrafação de medicamentos é um problema crescente a nível mundial e que ocupa atualmente 10 % do mercado. Nos países em vias de desenvolvimento do continente asiático, africano e sul-americano o panorama agrava-se, dado a falta de regulamentação, controlo e necessidade vital por medicamentos muitos caros. O aumento das vendas de medicamentos pela internet é também um fator que suporta o crescimento da contrafação visto que em 2015, e segundo a OMS, 50% dos medicamentos comprados *online* são contrafeitos.

Implementar nas embalagens secundárias o uso de selos de autenticação, a criação da “marca de água”, a substituição do banal código de barras pelo código “data matrix”, reduzir a duração das patentes para medicamentos novos e apoiar a inovação e o desenvolvimento de novos métodos de análise para a deteção de contrafações, são medidas que poderiam ajudar a combater a contrafação.

A malária é uma das doenças mais afetadas pela contrafação de medicamentos. O artesunato sendo um derivado da artemisina é usado, em combinação com outros ACT, como 1ª linha no tratamento da malária. Como tal, é uma das substâncias mais contrafeitas nos países em vias de desenvolvimento, onde a taxa de incidência da malária é maior.

Com o fim de detetar os medicamentos contrafeitos e culpabilizar quem os fabrica e contrabandeia, vários métodos analíticos tem sido estudados e utilizados, maioritariamente técnicas cromatográficas e espectroscópicas.

Num primeiro contato com o medicamento suspeito de contrafação a simples inspeção visual é de extrema importância, comparar o aspeto destas embalagens com as conhecidas e fidedignas pode, por exemplo, levar ao reconhecimento de alguma alteração no código de barras e/ou no holograma da empresa. No entanto, é sempre necessário a análise química.

A TLC é um método rápido, com custos reduzidos e com grande portabilidade, o que o torna uma das escolhas preferenciais aquando de situações de análise no terreno. Se procuramos resultados cromatográficos mais específicos e rigorosos opta-se normalmente pelo HPLC. Contudo, este é também mais caro e demorado o que o torna

impraticável em locais com poucas condições laboratoriais.

Em situações onde existem instalações laboratoriais devidamente equipadas e com técnicos treinados, os métodos de escolha preferenciais são os espectrométricos e espectroscópicos pois, são mais rápidos, muitas vezes não requerem qualquer preparação prévia da amostra e, na sua maioria, não a destroem durante a análise. O método NIR possibilita a visualização por imagem da distribuição do princípio ativo pelo medicamento, remetendo assim para problemas de homogeneidade provenientes desde a manufaturação. A espectroscopia de Raman, na maioria dos casos, permite a análise dos medicamentos sem a necessidade da remoção destes da sua embalagem primária e/ou secundárias. O método NQR é o mais sensível de todos os referidos, não necessita da remoção da amostra da sua embalagem, é mais barato que o método de Raman e permite a distinção de medicamentos com a mesma formulação mas de marcas distintas.

Existem ainda os métodos colorimétricos, capazes de detetar medicamentos contrafeitos rapidamente e quantitativamente pela comparação de cores, com custos muito baixos, muito fáceis de realizar, sem necessidade do uso de solventes orgânicos tóxicos e regem-se apenas a um cartão impregnado com reagentes. São portanto, a par da TLC muito usados no terreno para o uso no terreno deteção de contrafações.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 't Hoen, E., & Pascual, F. (2015). Counterfeit medicines and substandard medicines: Different problems requiring different solutions. *Journal of Public Health Policy*, 1–6. doi:10.1057/jphp.2015.22 .
- Almuzaini, T., Choonara, I., & Sammons, H. (2013). Substandard and counterfeit medicines: a systematic review of the literature. *BMJ Open*, 3(8), 1–7. doi:10.1136/bmjopen-2013-002923 .
- Amin, A. A. (2009). Antimalarial Drug Quality in Africa. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 32(5), 429–440. doi:10.1111/j.1365-2710.2007.00847.x.ANTIMALARIAL .
- Barras, J., Murnane, D., Althoefer, K., Assi, S., Rowe, M. D., Poplett, I. J. F., ... Smith, J. a S. (2013). Nitrogen-14 nuclear quadrupole resonance spectroscopy: A promising analytical methodology for medicines authentication and counterfeit antimalarial analysis. *Analytical Chemistry*, 85(5), 2746–2753. doi:10.1021/ac303267v .
- Bernard, M., Akrouf, W., Van Buu, C. T., Metz, C., Antignac, M., Yagoubi, N., & Do, B. (2015). Liquid chromatography with tandem mass spectrometry for the simultaneous identification and quantification of cardiovascular drugs applied to the detection of substandard and falsified drugs. *Journal of Separation Science*, 38(4), 562–570. doi:10.1002/jssc.201401301 .
- Buckley, G., Peters, K., Ginivan, M., Burns, K., Wiltshire, J., & Kelley, P. (2013). Countering the Problem of Falsified and Substandard Drugs. *Institute of Medicine of the National Academies*. Disponível em: http://www.iom.edu/~media/Files/Report_Files/2013/Substandard-and-Falsified-Drugs/CounteringtheProblemofFalsifiedandSubstandardDrugs_RB.pdf\npapers3://publication/uuid/72BF2BA0-3BB3-40BD-80E1-2EA61DC4F87C .
- Caudron, J.-M., Ford, N., Henkens, M., Macé, C., Kiddle-Monroe, R., & Pinel, J. (2008). Substandard medicines in resource-poor settings: a problem that can no longer be ignored. *Tropical Medicine & International Health*, 13(8), 1062–1072. doi:10.1111/j.1365-3156.2008.02106.x .

- Conceição, J., Pita, J. R., Estanqueiro, M., & Lobo, J. S. (2014). As farmacopeias portuguesas e a saúde pública, *3*, 47–65. Consultado a 20.07.2015, disponível em: <http://www.actafarmaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/download/41/51>
- Coutinho, M., & Vilares, H. (2013). Uma análise do mercado do medicamento: Enquadramento institucional do mercado farmacêutico, (2011), 89–104. Consultado a 12.07.2015, disponível em: http://www.bportugal.pt/pt-PT/BdP%20Publicaes%20de%20Investigao/AB201411_p.pdf .
- Custers, D., Cauwenbergh, T., Bothy, J. L., Courselle, P., De Beer, J. O., Apers, S., & Deconinck, E. (2015). ATR-FTIR spectroscopy and chemometrics: An interesting tool to discriminate and characterize counterfeit medicines. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, *112*, 181–189. doi:10.1016/j.jpba.2014.11.007 .
- Deisingh, A. K. (2005). Pharmaceutical counterfeiting. *The Analyst*, *130*(May 2004), 271–279. doi:10.1039/b407759h .
- Di Giorgio, D. (ED). (2011). *Counterfeit Medicines. Facts and Practical Advice*. Consultado a 10.07.2015, disponível em: http://www.researchgate.net/publication/263473055_COUNTERFEIT_MEDICINES_Facts_and_practical_advice .
- Dispensing Doctors. (2009). "Counterfeit Medicines Advice for Healthcare Professionals". Consultado a 05.07.2015, disponível em: <https://www.fip.org/files/fip/counterfeit/national/UKCounterfeitadvice209.pdf> .
- Dondorp, a. M., Newton, P. N., Mayxay, M., Van Damme, W., Smithuis, F. M., Yeung, S., ... White, N. J. (2004). Fake antimalarials in Southeast Asia are a major impediment to malaria control: Multinational cross-sectional survey on the prevalence of fake antimalarials. *Tropical Medicine and International Health*, *9*(12), 1241–1246. doi:10.1111/j.1365-3156.2004.01342.x .
- Fernandez, F. M., Green, M. D., & Newton, P. N. (2008). Prevalence and detection of counterfeit pharmaceuticals: A mini review. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, *47*, 582–590. doi:10.1021/ie0703787 .

- Green, M. D., Nettey, H., Rojas, O. V., Pamanivong, C., Khounsaknalath, L., Ortiz, M. G., ... Manolin, O. (2007). Use of refractometry and colorimetry as field methods to rapidly assess antimalarial drug quality. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 43(1), 105–110. doi:10.1016/j.jpba.2006.06.047 .
- INFARMED. (2005). "Contrafacção de medicamentos". Consultado a 10.09.2015, disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_NOVIDADES/DE/TALHE_NOVIDADE?itemid=6826013 .
- INFARMED. (2015). "Comunicado de imprensa". Consultado a 18.09.2015, disponível em: http://www.tsf.pt/Galerias/PDF/2015/06/PANGEA_VIII.pdf .
- Ioset, J.-R., & Kaur, H. (2009). Simple field assays to check quality of current artemisinin-based antimalarial combination formulations. *PloS One*, 4(9), e7270. doi:10.1371/journal.pone.0007270 .
- Jähnke, R. W. O. (2008). *A Concise Quality Control Guide on Essential Drugs and other Medicines: Volume I - Colour Reaction Tests (Vol. I)*. Consultado a 15.09.2015, disponível em: <http://www.gphf.org/images/downloads/Demo1GPHFColourTestProtocol.pdf> .
- Jeleff, S. (2011). *The Medicrime Convention. The Medicrime convention - combating counterfeiting of medical products and similar crimes*. Consultado a 09.08.2015, disponível em: http://www.coe.int/t/dghl/standardsetting/medicrime/medicrime_ENG_BAT_web_v2.pdf .
- Karunamoorthi, K. (2014). The counterfeit anti-malarial is a crime against humanity: a systematic review of the scientific evidence. *Malaria Journal*, 13(1), 209. doi:10.1186/1475-2875-13-209 .
- Koesdjojo, M. T., Wu, Y., Boonloed, A., Dunfield, E. M., & Remcho, V. T. (2014). Low-cost, high-speed identification of counterfeit antimalarial drugs on paper. *Talanta*, 130, 122–127. doi:10.1016/j.talanta.2014.05.050 .

- Kovacs, S., Hawes, S. E., Maley, S. N., Mosites, E., Wong, L., & Stergachis, A. (2014). Technologies for detecting falsified and substandard drugs in low and middle-income countries. *PloS One*, 9(3), 1-11. doi:10.1371/journal.pone.0090601 .
- Kyriakidou, G., Jakobsson, A., Althoefer, K., & Barras, J. (2015). Batch-specific discrimination using nuclear quadrupole resonance spectroscopy. *Analytical Chemistry*, 87(7), 3806–3811. doi:10.1021/ac5044658 .
- Meeting, W., Technology, P., & Villax, G. (2014). Pharmaceutical industry fights back against counterfeit medicines. *The Pharmaceutical Journal*, 292(7805), 392. doi:10.1211/PJ.2014.11136787 .
- Nayyar, G. M. L., Breman, J. G., & Herrington, J. E. (2015). The Global Pandemic of Falsified Medicines: Laboratory and Field Innovations and Policy Perspectives. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 92(6 Suppl), 2–7. doi:10.4269/ajtmh.15-0221 .
- Nayyar, G. M. L., Breman, J. G., Newton, P. N., & Herrington, J. (2012). Poor-quality antimalarial drugs in southeast Asia and sub-Saharan Africa. *The Lancet Infectious Diseases*, 12(6), 488–496. doi:10.1016/S1473-3099(12)70064-6 .
- Neuberger, S., & Neusüß, C. (2015). Determination of counterfeit medicines by Raman spectroscopy: Systematic study based on a large set of model tablets. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 112, 70–78. doi:10.1016/j.jpba.2015.04.001 .
- Newton, P. N., Fernández, F. M., Plançon, A., Mildenthal, D. C., Green, M. D., Ziyong, L., ... Palmer, K. (2008). A collaborative epidemiological investigation into the criminal fake artesunate trade in South East Asia. *PLoS Medicine*, 5(2), 0209–0219. doi:10.1371/journal.pmed.0050032 .
- Newton, P. N., Green, M. D., Fernández, F. M., Day, N. P., & White, N. J. (2006). Counterfeit anti-infective drugs. *Lancet Infectious Diseases*, 6(9), 602–613. doi:10.1016/S1473-3099(06)70581-3 .

- Parlamento Europeu. (2006). "Contrafacção de medicamentos". Consultado a 03.07.2015, disponível em: <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//NONSGML+TA+P6-TA-2006-0351+0+DOC+PDF+V0//PT> .
- Puchert, T., Lochmann, D., Menezes, J. C., & Reich, G. (2010). Near-infrared chemical imaging (NIR-CI) for counterfeit drug identification—A four-stage concept with a novel approach of data processing (Linear Image Signature). *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 51(1), 138–145. doi:10.1016/j.jpba.2009.08.022 .
- Safe Medicines. (2005). "Counterfeit Drugs in Europe", 10–15. Consultado a 02.09.2015, disponível em: <http://www.safemedicines.org/resources/europe.pdf> .
- Sanofi. (2014). "Counterfeiting Is Now Affecting All Classes of Therapies". Consultado a 05.07.2015, disponível em: http://en.sanofi.com/Images/36530_Counterfeit_EN.pdf .
- Sanofi. (2015). "Fighting Counterfeit Medicines", 1–6. Consultado a 02.08.2015, disponível em: http://en.sanofi.com/csr/download_center/download.aspx?file=Fighting_against_counterfeit_drugs_May_2015.pdf&type=unique .
- Sanofi Aventis. (2008). "Drug Counterfeiting". Consultado a 08.08.2015, disponível em: http://ec.europa.eu/internal_market/indprop/docs/conf2008/wilfried_roge_en.pdf .
- Svensson, M. B. J., & Yanagizawa-drott, D. (2013). "The Market for (Fake) Antimalarial Medicine : Evidence from Uganda". Consultado a 10.08.2015, disponível em: <http://www.hks.harvard.edu/fs/dyanagi/Research/FakeDrugs.pdf> .
- Taberner, P., Mayxay, M., Culzoni, M. J., Dwivedi, P., Swamidoss, I., Allan, E. L., ... Newton, P. N. (2015). A Repeat Random Survey of the Prevalence of Falsified and Substandard Antimalarials in the Lao PDR: A Change for the Better. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 92(Suppl 6), 95–104. doi:10.4269/ajtmh.15-0057 .

- Tambi, S., Mathur, G., Biswas, G., Ganta, S., Kumawat, H., & Nagaraj, A. (2015). Counterfeit medication: Perception of doctors and medical wholesale distributors in western India. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*, 5(7), 7. doi:10.4103/2231-0762.155788 .
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2012). Counterfeit Products. *Trends in Organized Crime*, 114–124. doi:10.1007/s12117-012-9153-5 .
- Venhuis, B. J., Mosimann, R., & Wijnberg, B. (2015). Medicrime convention: against falsified medical products. *The Lancet*, 386(9996), 855–856. doi:10.1016/S0140-6736(15)00015-X .
- Visser, B. J., Meerveld-Gerrits, J., Kroon, D., Mougoula, J., Vingerling, R., Bache, E., ... Grobusch, M. P. (2015). Assessing the quality of anti-malarial drugs from Gabonese pharmacies using the MiniLab®: a field study. *Malaria Journal*, 14(1), 273. doi:10.1186/s12936-015-0795-z .