Tampereen yliopisto

Maisa Taponen

TUOTEVÄÄRENNÖSTEN TUNNISTAMINEN POLYMEERIPOHJAISISTA LÄÄKEPAKKAUKSISTA

Materiaalierot ja tunnistusmenetelmät

Kandidaatintyö
Tekniikan ja luonnontieteiden tiedekunta
Tarkastaja: Sanna Auvinen
Huhtikuu 2026

TIIVISTELMÄ

Maisa Taponen: Tuoteväärennösten tunnistaminen polymeeripohjaisista lääkepakkauksista
Kandidaatintyö
Tampereen yliopisto
Teknisten tieteiden kandidaatti, Materiaalitekniikka
Huhtikuu 2026

Tämän kandidaatintyön tavoitteena oli selvittää, mitkä polymeeripohjaisten lääkepakkausten rakenteelliset erot ja polymeerikohtaiset ominaisuudet mahdollistavat materiaalien erottamisen toisistaan ja samalla väärennösten tunnistamisen. Toisena tavoitteena oli selvittää tehokkaimmat, mutta mahdollisimman yksinkertaiset materiaalitekniset menetelmät väärennösten tunnistamiseen. Työ tehtiin kirjallisuuskatsauksena. Se perustuu erilaisten tieteellisten artikkelien ja tutkimusten avulla koottuun tietoon polymeerien välisistä eroista ja tunnistusmenetelmistä.

Lääkepakkauksille on asetettu tarkat lakisääteiset vaatimukset, joita niiden tulee noudattaa. Väärennöksissä näitä ei oteta ollenkaan huomioon ja sisältö on itsessään usein vaarallinen. Polymeerit ja niiden seokset ovat nykyään yleisimpiä materiaaleja lääkepakkausten valmistuksessa ja eniten tällä hetkellä käytetään polyvinyylikloridi-, polypropeeni- ja polyeteenipohjaisia pakkauksia.

Kun pakkausta tutkitaan väärennösepäilynä, halutaan selvittää sen tarkka rakenne ja materiaalikohtaiset ominaisuudet. Tulokset osoittavat, että polymeerien tunnistus perustuu funktionaalisten ryhmien, polymeeriluokan, polymeerin tarkemman muodon (haaroittuneisuus ja taktisuus), kerrosrakenteen, tiettyjen fysikaalisten ominaisuuksien ja lisäainekoostumuksen selvitykseen. Näiden ominaisuuksien tutkiminen ja tarkka selvitys todentaa pakkauksen väärennökseksi, mikäli eroja löydetään verratessa aitoon vertailunäytteeseen.

Työssä tutkittiin tarkemmin muutamaa keskeisintä menetelmää väärennösten tunnistuksessa. Tutkimustulokset osoittivat, että näyte on hankala todistaa väärennökseksi käyttämällä vain yhtä menetelmää. Parhaiten väärennösten tunnistukseen soveltuvat menetelmät ovat Fourier-muunnos-infrapunaspektroskopia, Raman-spektroskopia ja Differentiaalinen pyyhkäisykalorimetria. Niitä käytetään yleensä kahden menetelmän yhdistelmänä luotettavan lopputuloksen takaamiseksi. Fourier-muunnos-infrapunaspektroskopia eli FTIR on todettu hyväksi seulontamenetelmäksi, koska sen avulla funktionaaliset ryhmät ja samalla polymeeriluokka on mahdollista selvittää nopeasti. Tämän jälkeen tunnistusta jatketaan yleensä Raman-spektroskopian tai DSC:n avulla. Raman-spektroskopialla saadaan selville materiaalin tarkempi sidosrakenne ja DSC keskittyy fysikaalisten ominaisuuksien selvitykseen.

Nykyään on olemassa myös valmiita materiaalitunnisteita. Ne toimivat siten, että tietty erä pakkauksia merkataan tietyllä tunnisteella jo valmistusvaiheessa. Materiaalitunnisteet voidaan tunnistaa vain yhdellä tavalla ja tutkittu tuote osoitetaan aidoksi, mikäli se läpäisee vaaditut tunnistetestit. Tunnisteet ovat kuitenkin käytössä tällä hetkellä vain hyvin pienessä prosentissa valmistettuja lääkepakkauksia, joten laajemman analyysin suorittaminen on yleisempää väärennösten tunnistuksessa vielä tällä hetkellä.

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin Originality Check -ohjelmalla.

ABSTRACT

Maisa Taponen: Identification of counterfeit products from polymer-based pharmaceutical packaging
Bachelor's thesis
Tampere University
Bachelor of Science in Engineering, Materials Engineering
April 2026

The goal of this bachelor's thesis was to determine which structural differences and polymer-specific properties of polymer-based pharmaceutical packaging enable the differentiation of materials from one another and the identification of counterfeits. The second objective was to identify the most effective and simple methods for counterfeit detection. The study was made as a literature review. It is based on knowledge compiled from various scientific articles and studies on the differences between polymers and methods of identification.

Pharmaceutical packaging is subject to strict legal requirements that must be complied with. In counterfeit products, these requirements are not considered at all, and the contents are often dangerous. Polymers and their blends are currently the most used materials in pharmaceutical packaging with polyvinylchloride-, polypropylene-, and polyethylene-based packaging being the most widely used at present.

When package is examined as a suspected counterfeit, the aim is to determine its precise structure and material-specific properties. The results show that polymer identification is based on determining functional groups, polymer class, more specific polymer structure (tacticity), layer structure, certain physical properties, and additive composition. Investigation and detailed analysis of these properties can verify a package as counterfeit if deviations are found when compared to an authentic reference sample.

This study examined in more detail a few of the most important methods used in counterfeit detection. The results showed that it is difficult to prove a sample counterfeit using only one method. The most suitable methods for counterfeit identification are Fourier-transform infrared spectroscopy, Raman spectroscopy, and differential scanning calorimetry. These are typically used in combination of two methods to ensure reliable results. Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR) has been found to be a good screening technique, as it enables the rapid identification of functional groups, and at the same time the polymer class. After this, identification is usually continued with Raman spectroscopy or DSC. Raman spectroscopy provides information on the more detailed bonding structure of the material, while DSC focuses on determining thermal properties.

There are also ready-made material identifiers available today. They are called taggant materials. They work in such a way that a spesific batch of packages is marked with a particular identifier during the manufacturing stage. Material identifiers can be detected using only one method, and the examined product is considered authentic if it passes the required identification tests. However, these identifiers are currently used in only a very small precentage of manufactured pharmaceutical packages, so using broader analyses is still more common in counterfeit detection today.

The originality of this publication has been checked using the Turnitin Originality-check soft ware

TEKOÄLYN KÄYTTÖ OPINNÄYTTEESSÄ

Opinnäytteessäni on käytetty tekoälysovelluksia:

☐ Ei
☒ Kyllä

Ilmoitukseni mukaan olen käyttänyt opinnäytteessäni tutkielmaprosessin aikana seuraavia tekoälysovelluksia: chat GPT, andorin tekoälyavustaja

Tekoälysovellusten nimet ja versiot: [Chat GPT 5, Tekoälyavustaja andor]

Käyttötarkoitus: [Suomi-englanti käännöksiin (etenkin abstract), aiheen ideointiin, Hakulausekkeiden keksimiseen]

Osiot, joissa tekoälyä on käytetty: [Sisällysluettelo, abstract, lähteet (artikkelien vaikeiden sanojen suomennos)]

Olen tietoinen siitä, että olen täysin vastuussa koko opinnäytteeni sisällöstä, mukaan lukien osat, joissa on hyödynnetty tekoälyä, ja hyväksyn vastuun mahdollisista eettisten ohjeiden rikkomuksista.

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO 1
2. POLYMEERIPOHJAISET LÄÄKEPAKKAUKSET 3
2.1 Pakkauksissa yleisimmin käytetyt polymeerit 3
2.2 Läpipainopakkaukset 4
2.3 Materiaalierot aitouden varmistamiseksi 4
2.4 Tarkoituksella lisätyt materiaalitunnisteet 5
3. VÄÄRENNÖSTEN TUNNISTAMISEEN SOVELTUVIA MENETELMIÄ 7
3.1 Tutkimukseen soveltuvia materiaaliteknisiä menetelmiä 7
3.1.1 Raman-spektroskopia 8
3.1.2 FTIR 9
3.1.3 DSC 10
3.2 Materiaalitunnisteiden hyödyntäminen väärennösten tunnistuksessa 11
4. MENETELMIEN VERTAILU 13
4.1 Tunnistusmenetelmien rajoitteet ja soveltuvuus 13
4.2 Väärennösten tunnistaminen käytännössä 16
4.3 Tunnistusmenetelmien vertailu valmiisiin materiaalitunnisteisiin 20
5. YHTEENVETO 22
LÄHTEET 24

LYHENTEET JA MERKINNÄT

WHO – World Health Organization (Maailman terveysjärjestö)

WLA – WHO listed authority

FTIR–Fourier-transmission infrared (Fourier-muunnos-infrapuna)

DSC – differential scanning calorimetry (differentiaalinen pyyhkäisykalorimetria)

PET–polyetyleenitereftalaatti

LDPE –polyeteeni (matalatiheyksinen, low dencity)

HDPE – polyeteeni (korkeatiheyksinen, high density)

PVC – polyvinyylikloridi

PS – polystyreeni

PP – polypropeeni

UV-valo– ultraviolettivalo

1. JOHDANTO

Lääkkeitä ja samalla niiden pakkauksia tarvitaan joka päivä. Lääketieteen kehittyessä myös uudenlaisia lääkkeitä tulee markkinoille jatkuvasti. Turvallisen ja tarkan valmistuksen lisäksi niille tarvitaan myös yksilöllinen ja turvallinen pakkaus, joka noudattaa lääkepakkauksille asetettuja vaatimuksia ja lakeja. Tieteen kehittyessä maailma ei kuitenkaan mene aina vain parempaan suuntaan, vaan uudet teknologiat mahdollistavat myös rikollisen toiminnan kehityksen entistä tarkemmaksi. [1][2]

Väärentäminen on kasvava ongelma nyky-yhteiskunnassa ja raha liikkuu hengenvaarallisuudesta välittämättä. Väärennösten määrä on lisääntynyt myös lääketeollisuuden ja lääkemarkkinoiden aloilla ja nähdään edelleen kasvavana ongelmana. [1] Vuonna 2019 kerätyn tilaston mukaan, rikollisten arvioidaan tienaavan vuosittain yli 75 miljardia dollaria valmistamalla ja myymällä väärennettyjä lääkkeitä ja lääkinnällisiä laitteita [2]. Väärennettyjen lääkkeiden on arvioitu olevan jopa 10 % kaikista lääkevalmisteista vuonna 2021 tehdyn tutkimuksen mukaan [1].

Väärennösten tunnistaminen on tärkeää ihmisten terveyden, talouden ja yleisen turvallisuuden vuoksi. Väärennetty lääkepakkaus viittaa lähes poikkeuksetta myös väärennettyyn sisältöön. Lääkeväärennökset voivat sisältää mitä tahansa ja ovat useimmissa tapauksissa hengenvaarallisia. Haitallisia aineita sisältävät lääkkeet tai pakkaukset johtavat komplikaatioihin ja useissa tapauksissa aiheuttavat jopa kuoleman. [2]

Lääke voi olla haitallinen, vaikka se ei itse sisältäisi mitään haitallista. Tietyn sairauden parantamiseen väärennöksenä myyty lääke ilman vaikuttavaa ainetta voi johtaa hengenvaaraan. Potilas ei saa vaatimaansa hoitoa ollenkaan ja voi pahimmassa tapauksessa menehtyä sairauteen, jonka määrätyn lääkkeen olisi ollut tarkoituksena parantaa. Näin käy myös, jos vaikuttava aine on väärä tai annosmäärä liian pieni. [2]

Suositukset ja standardit liittyen väärennösten tarkkailuun ja tutkimukseen on säädetty lääkepakkausten tapauksessa maailman terveysjärjestön, WHO:n toimesta. WHO ei kuitenkaan itse valvo tai ole vastuussa lääkkeistä eikä niiden pakkauksista, vaan valvonta kuuluu ensisijaisesti kansallisille sääntely- ja lääkevalvontaviranomaisille alueen mukaan. WHO:lla on valtuudet listata tietyt sääntelyviranomaiset WLA-listalle. Tällä listalla olevat tahot kykenevät vahvistetusti tehokkaaseen valvontaan. Ne täyttävät kansalliset

sääntelyvaatimukset ja ovat kykeneviä valvomaan lääkepakkauksia. [3] Kansallisten lääkevalvontaviranomaisten vastuulla on laatia säännöt ja hankkia välineet lääkkeiden valmistuksen, jakelun ja myynnin valvontaan ja laadun varmistukseen. [4] Suomessa lääkealan valvontaviranomaisena toimii Fimea. Suomessa toimivilla terveydenhuollon organisaatioilla on lisäksi velvollisuus valvoa omaa toimintaansa ja nimetä joukostaan luotettava vastuuhenkilö tähän tehtävään. [5]

Tämän kandidaatintyön tavoitteena on selvittää ja vertailla perustellusti erilaisia tunnistustapoja ja menetelmiä, joilla mahdolliset väärennökset saataisiin selville mahdollisimman varhaisessa vaiheessa. Työ on rajattu koskemaan pelkästään polymeeripohjaisia pakkauksia. Aihe on tärkeä ja ajankohtainen, koska lääkeväärennösten määrä kasvaa jatkuvasti ja niiden vakavasti ottaminen ja ajoissa pois markkinoilta saattaminen toisivat turvaa kuluttajille. Lääkeväärennöksiin pohjautuva tutkimus auttaa pelastamaan ihmishenkiä tulevaisuudessa.

Kandidaatintyö on tehty kirjallisuuskatsauksena. Tutkimuskysymykset työssä ovat:

> Miten polymeeripohjaisista lääkepakkauksista tunnistetaan väärennökset?
>
> Mitkä materiaalitekniset menetelmät soveltuvat lääkepakkausten väärennösten tunnistamiseen ja millä perusteella?

Työ alkaa teorialla lääkepakkauksista ja niiden lakisääteisistä vaatimuksista luvussa 2, johon sisältyy myös lääkepakkauksissa useimmiten käytetyt polymeerit ja tietoa yleisimmästä pakkausmuodosta lääketeollisuudessa eli läpipainopakkauksista. Luvussa 2 käsitellään myös erilaiset rakenteelliset erot, joiden avulla polymeerit ja niiden seokset on mahdollista erottaa toisistaan ja näiden tekijöiden avulla voidaan arvioida, miten aito pakkaus olisi mahdollista erottaa väärennöksistä. Viimeisessä alaluvussa kerrotaan materiaalitunnisteista, joiden avulla voidaan varmistaa tuotteen aitous, kun tunniste on lisätty tuotteeseen jo valmistusvaiheessa. Luku 3 keskittyy menetelmiin ja alkuun on listattu yleisiä merkkejä, joista kuluttajan olisi mahdollista selvittää mahdollinen väärennös itse. Sen jälkeen käsittelyyn tulevat materiaalitekniset menetelmät, joita hyödyntämällä väärennös voidaan tunnistaa pakkauksista, joissa ei silmämääräisesti ole mitään erilaista havaittavissa. Luvussa 3 käydään läpi myös tarkemmin valmiiden tunnisteiden avulla tehtävä aitouden varmistaminen. Menetelmien esittelyn jälkeen luvussa 4 käydään läpi, miten menetelmiä voisi käytännössä hyödyntää väärennösten tunnistuksessa ja vertaillaan niitä ja niiden soveltuvuutta tapauskohtaisesti.

2. POLYMEERIPOHJAISET LÄÄKEPAKKAUKSET

Materiaalivalinta on ensimmäinen askel uuden pakkauksen suunnittelua ja sen perusteella määräytyy lopullisen tuotteen suorituskyky ja lukuisat muut ominaisuudet. Materiaalivalinta vaikuttaa myös valmistukseen ja valmistusmenetelmän valintaan, sekä määrittää tämän kautta prosessin kokonaishinnan. [6]

Lääkepakkausteollisuudessa kaikkien pakkauksissa käytettävien komponenttien ja niiden materiaalien on sovelluttava käyttötarkoitukseensa. On erittäin tärkeää, että ne toimivat oikein eivätkä aiheuta terveydellisiä riskejä käyttäjälle. [6][7] Pakkauksen tarkoituksena on suojata lääkettä heikkenemiseltä, vaurioilta, kontaminaatiolta ja väärentämiseltä [1]. Lääkevalmisteen tulee olla suojattuna koko säilytyksen ajan, eikä pakkaus saisi lyhentää sen säilyvyysaikaa. Pakkauksen tulisi olla yhteensopiva lääkkeen annosmuodon kanssa ja sen materiaalit tutkitusti turvallisia ja reagoimattomia. Kaasujen ja kosteudenläpäisevyys on pakkausmateriaalilla oltava hyvin vähäinen. [6][8]

2.1 Pakkauksissa yleisimmin käytetyt polymeerit

Lääkepakkausten valmistuksessa polymeerit ovat yksi eniten käytetyistä materiaaleista. Niiden käyttö lisääntyy koko ajan, koska pakkauksesta halutaan mahdollisimman kevyt ja reagoimaton edullisen hinnan ja kestävän rakenteen lisäksi. Polymeerit korvaavat nykyään useat metalli- ja lasipakkaukset lääketeollisuuden piirissä. [1][6] Ne ovat pienemmistä rakenneosasista, monomeereista valmistettuja materiaaleja. Valmistus tapahtuu erilaisilla polymerointimenetelmillä, joissa monomeerien lisäksi mahdolliset lisä-, väri- ja täyteaineet kootaan yhteen kokonaisuudeksi. Polymerointiolosuhteet määritellään sen mukaan, millaista polymeeriä halutaan valmistaa. Polymeeriä, jonka rakenteeseen on lisätty muita aineita, kuten lisäaineita, kutsutaan muoviksi. [9]

Lääketeollisuudessa muoveja käytetään erilaisten purkkien ja pullojen materiaalina, mutta myös muiden materiaalien kanssa yhdessä. Esimerkiksi läpipainopakkauksissa muovin kanssa lopullisessa sovelluksessa käytetään jotakin toista materiaalia kalvossa, jolla pakkaus on suljettu. [10] Tällä hetkellä yleisimpiä lääkepakkauksissa käytettyjä polymeerejä ovat polyvinyylikloridi (PVC), polypropeeni (PP), polyetyleenitereftalaatti (PET), polystyreeni (PS) sekä polyeteeni (PE). Polyeteenistä käytetään sekä matalan tiheyden (LDPE), kun myös korkeamman tiheyden (HDPE) muotoa. [1][10][11] Kaikille näille yhteisiä piirteitä ovat keveys, lujuus, kemiallinen inerttiys eli reagoimattomuus, UV-

valon kestävyys ja hyvät barrier-ominaisuudet. Hyviin barrier-ominaisuuksiin kuuluvat muun muassa mahdollisimman matala kaasujenläpäisevyys ja hyvä kosteustiiveys. [11]

Ominaisuuksien parantamiseksi polymeereistä käytetään myös erilaisia seoksia. Heterogeenisissä seoksissa faasit on helpompi tunnistaa ja erottaa toisistaan, koska niillä on selkeä erottuva raja. Myös homogeenisia seoksia käytetään ja niiden tapauksessa yksittäiset faasit on mahdotonta erottaa ilman syvempää tarkastelua. [12]

2.2 Läpipainopakkaukset

Läpipainopakkaukset eli blister-pakkaukset ovat yksi yleisimpiä lääkepakkausmuotoja. Niiden etuja tuotteen suojaamisen ja hyvän säilyvyyden lisäksi ovat selkeä annostelu ja keveys. Potilas näkee pakkauksen avulla heti, onko hän ottanut päivän lääkkeen, koska jokainen lääke on omassa kolossaan. [13]

Läpipainopakkausten rakenteessa oleva muovattava pohja on valmistettu muovista ja sen pinta on suljettu kalvolla siten, että lääkekapseli jää kalvon ja pakkauksen pohjan väliin omaan koloonsa. Kalvo on useimmissa sovelluksissa valmistettu alumiinista. Pakkauksen on tarkoitus olla sellainen, että painamalla yhden lääkeannoksen kohdalta kalvoa vasten, kalvo hajoaa vain tästä kohdasta ja sisältö saadaan ulos. Kalvon on kuitenkin oltava tarpeeksi kestävä, jotta se ei vaurioidu kuljetuksien eikä säilytyksen aikana. Polymeerin ja kalvon on molempien täytettävä lääkkeiden säilytykseen tarkoitettujen materiaalien vaatimukset. Joissakin sovelluksissa läpipainopakkaus sisältää myös paperiosan, jolla lisätään rakenteeseen jäykkyyttä. Sitä koskee samat vaatimukset, kun pakkauksen muitakin osia. [13]

2.3 Materiaalierot aitouden varmistamiseksi

Erilaiset polymeerit sekä muovit eroavat toisistaan usealla tavalla. Polymeeripohjaisten pakkausten tapauksessa pakkausmateriaali on siis mahdollista selvittää monen tekijän avulla erilaisia menetelmiä tai menetelmien yhdistelmiä hyödyntäen. [7][14][15]

Polymeerien rakenne muodostuu polymeroinnissa käytettyjen monomeerien perusteella. Monomeerit sisältävät funktionaalisia ryhmiä, jotka polymeroinnin jälkeen toistuvat valmiissa polymeeriketjussa tietyn matkan välein. Eri polymeereillä on erilaisia funktionaalisia ryhmiä. Selvittämällä nämä ryhmät saadaan käsitys polymeerin rakenteesta. Voidaan poissulkea useita materiaaleja, joita tutkittava näyte ei voi olla. Materiaalin tarkemman sidosrakenteen perusteella pystytään arvioimaan tarkasti, mistä materiaalista on kyse. Tarkemman sidosrakenteen selvityksessä erotellaan toisistaan myös erilaiset muodot ja selvitetään rakenteen taktisuus. Taktisuus tarkoittaa funktionaalisten ryhmien

sijaintia ketjussa. Ryhmät ovat joko samalla puolella ketjua, vuoron perään eripuolilla ketjua tai satunnaisesti. [9][15] Eri pituiset ja erilaisessa kulmassa keskenään olevat sidokset sirottavat valoa eri tavalla, kun niihin kohdistetaan esimerkiksi laservaloa [14].

Polymeerin rakennetta on mahdollista selvittää myös erilaisten fysikaalisten ominaisuuksien avulla. Näistä esimerkkejä ovat lämpökapasiteetti, sulamislämpötila, lasisiirtymä ja kiteisyysaste. Ominaisuudet ovat polymeerikohtaisia ja pienikin muutos rakenteessa tai seoksen koostumuksessa saattaa muuttaa niitä huomattavasti. Jos sidosrakenteen selvityksessä ei saada yksiselitteistä tulosta polymeerin rakenteesta, fysikaalisten ominaisuuksien selvittäminen tukee tunnistusta. [16]

Useat nykyajan pakkaukset ovat monikerroksisia ja niiden määrä lisääntyy jatkuvasti, koska monikerrospakkauksilla on useimmiten parempi suorituskyky verrattaessa pakkauksiin, jotka koostuvat vain yhdestä kerroksesta. Lääkepakkauksien tuotannossa monikerroksisia ovat yleensä läpipainopakkaukset. Polymeerit eivät aina sekoitu keskenään, jolloin rakenteeseen jää selvät polymeerikerrokset ja faasirajat. Koska kerroksilla on erilaiset fysikaaliskemialliset ominaisuudet, ne on mahdollista tunnistaa erikseen. Kerrospaksuuden määrittäminen on myös mahdollista. [17] Monikerrosrakenteiden analysoiminen on hankalampaa, kuin yksikerroksisten materiaalien, koska mitatut ominaisuudet saadaan helposti sekaominaisuuksina kahdesta tai useammasta komponentista. Niiden tutkimiseen on kehitetty kuitenkin menetelmiä, joilla tarkka kerrosrakenne saadaan määritettyä luotettavasti. [18]

Harva lääkepakkaus koostuu pelkästään polymeereistä. Mukana on erilaisia lisäaineita, jolloin lisäainekoostumuksen selvittäminen muovista tukee myös tutkimusta tuotteen aitoudesta. Se on mahdollista tehdä osittain samoilla menetelmillä, kuin polymeerien tunnistus, mutta se vaatii yleensä kappaleen hajottamisen, koska parhaat tunnistusmenetelmät vaativat liuotuksen. [19]

2.4 Tarkoituksella lisätyt materiaalitunnisteet

Erilaisia materiaalitunnisteita voidaan lisätä jo valmistusvaiheessa tuotteeseen, jolloin väärentäminen hankaloituu. Tämä on edistysaskel rikostekniikan tutkimukseen, koska sillä ennaltaehkäistään väärentämistä, ja tunniste saadaan osoitettua aidoksi muutaman testin avulla. Näitä materiaalitunnisteita kutsutaan jossain yhteydessä myös nimityksellä taggant-materiaalit. [20]

Tunnistemateriaalien ja merkkiaineiden tunnistusperiaate perustuu täysin yksilöllisen koostumuksen kehittämiseen tietylle tuotantoerälle. Tunnisteiden avulla voidaan tunnistaa sillä merkitty esine. Se levitetään tuotteen pinnalle tai sisällytetään tuotteeseen jo

valmistusvaiheessa. Tunnisteita voivat olla esimerkiksi musteet, jauheet, maalit, aerosolit tai rakenteeseen upotetut osat. [20] Myös hologrammeja, väriä vaihtavia kuvioita, mikrotekstiä, erilaisia läpinäkyvyysominaisuuksia tai erilaisiin ärsykkeisiin reagoivia muita yhdisteitä voidaan hyödyntää tunnistuksessa [21].

Eniten käytetään yksilöllisiä polymeeripohjaisia musteita. Ne ovat erikoismusteita, jotka sisältävät vaikeasti kopioitavia rakenteita. Polymeerit ovat rakenteeltaan suuria ja pitkäketjuisia, joten niitä on helppo muokata erilaisia käyttötarkoituksia varten. Ne ovat myös yhteensopivia erilaisten painotekniikoiden kanssa. Turvaominaisuudet havaitaan vain tietyllä tavalla määrätyissä olosuhteissa. Musteita tutkimalla yksilökohtaisesti tietyn tunnistusmekanismin perusteella, saadaan selville, onko tuote väärennös. Tämä vaatii vain sen, että mekanismi kyseiseen erään kuuluville tuotteille tiedetään. Mekanismit saattavat muuttaa musteen väriä, saada sen hehkumaan pimeässä tai tehdä jonkin muun silmällä havaittavan muutoksen altistuessaan ärsykkeelle. Mahdollisia käytössä olevia ärsykkeitä ovat UV-valo, näkyvän valon tietty aallonpituus, vesi, sähkö, pH, liuottimelle altistaminen tai ympäristön lämpötilan asettaminen tiettyyn asteeseen. [22]

Havaittu tunnistusominaisuus voi olla fysikaalinen, kemiallinen tai spektroskopinen. Fysikaaliset tunnisteet perustuvat hiukkasten tarkkaan kokoon, muotoon tai monikerroksiseen rakenteeseen. Niillä voidaan luoda yksilöllistä mikropisterakennetta sisältäen kuvallista, numeerista tai yksilöllistä tekstitietoa. Spektroskopiset tunnisteet perustuvat fluoresoivien tai fosforoivien aineiden tuottamaan emissiospektriin ja kemiallisissa tunnisteissa tutkitaan tiettyjen yhdisteiden läsnäoloa tai puuttumista. [20]

3. VÄÄRENNÖSTEN TUNNISTAMISEEN SOVELTUVIA MENETELMIÄ

Tuoteväärennös tarkoittaa tietyn tuotteen kopioimista mahdollisimman tarkasti. Tuotteesta pyritään tekemään saman näköinen ja kokoinen sekä myyntisivuista mahdollisimman uskottavat. Lääke on luokiteltu väärennetyksi, mikäli sen tietoihin on tarkoituksellisesti merkitty väärin alkuperä, koostumus tai identiteetti. Tällainen pakkaus vaatii yleensä tavallista laadunvalvontaa tarkempaa testausta. [4] Tarkkaa materiaalia ja kemiallista rakennetta väärennettyyn tuotteeseen on kuitenkin vaikea kopioida [1].

Väärennösten määrä kasvaa jatkuvasti kehityksen vuoksi, mutta tietotaito on parantanut myös väärennösten laatua merkittävästi. Kokeneet väärentäjät pystyvät jäljittelemään aidon tuotteen koon ja visuaaliset ominaisuudet tarkasti. Tähän he tarvitsevat yleensä vain yhden aidon kappaleen mittojen ja ulkonäön tarkkaa selvitystä varten. Lisäksi heillä täytyy olla tarpeeksi laadukkaat laitteet ja opittua tietotaitoa. Väärennösten laadun parantuessa myös väärennösten tunnistaminen hankaloituu, koska paljaalla silmällä ei tuotteessa ole mitään erilaista havaittavissa. [23]

Kaikki väärentäjät eivät kuitenkaan ole yhtä tarkkoja ja päteviä. Näissä tapauksissa kuluttajillekin, kuten potilaalle, lääkärille tai muulle terveydenhuollon henkilökunnalle, jää keinoja pakkauksen väärennökseksi tunnistamiseen. Ensimmäinen merkki on epäselvät tai huonolaatuiset pakkausmerkinnät. Kirjoitusvirheet pakkauksissa tai muuten hyvin epäselvät tekstit eivät ole ominaisia lainmukaisissa aidoissa lääkepakkauksissa. Myös eränumeron, pakkausselosteen tai viimeisen käyttöpäivän puuttuminen viittaavat yleensä väärennettyyn tuotteeseen. Lisäksi ostajan kannattaa välttää lääkkeiden ostamista muualta kuin tunnetuista apteekeista. Jos lääkettä myydään muualla, esimerkiksi verkkoapteekissa, on syytä kiinnittää huomiota hintaan ja yrityksen toimipisteeseen. Epäilykset heräävät jälleen, mikäli tuotteen hinta on hämmästyttävän edullinen, myyntipaikalla ei ole fyysistä osoitetta tai reseptilääkkeiden tapauksessa tuotteen saa ostettua ilman reseptiä. [2][4]

3.1 Tutkimukseen soveltuvia materiaaliteknisiä menetelmiä

Silmämääräinen tarkastus on hyvä tapa aloittaa mahdollisen väärennöksen tunnistaminen. Se ei vaadi kalliita resursseja ja on nopea menetelmä. Se kuuluu ainetta rikkomat-

tomiin menetelmiin, eikä vaadi tuotteen käsittelyä millään tavalla. Silmämääräinen tarkastus ei myöskään useimmiten vaadi kokemusta, vaan on suhteellisen helppoa. Suurinta osaa väärennöksistä ei sen avulla kuitenkaan löydetä. [2]

Raman-spektroskopia on tällä hetkellä polymeerien tunnistuksessa yksi toimivimmista menetelmistä. Siinä materiaalin rakennetta tutkitaan myös pintaa syvemmältä. Se perustuu valonsirontaan materiaalin pinnasta siihen kohdistettaessa laservaloa. Muita menetelmiä rakenteen, ominaisuuksien tai koostumuksen tutkimiseen ovat esimerkiksi infrapunasäteilyä hyödyntävä Fourier-muunnos-infrapunaspektroskopia ja Differentiaalinen pyyhkäisykalorimetria DSC. [12]

Monien menetelmien yhteiskäyttö on yleistynyt. Materiaalien fysikaalisissa, kemiallisissa ja rakenteellisissa ominaisuuksissa on löydetty suuria eroja vertailtaessa aitojen ja väärennettyjen tuotteiden tutkimustuloksia etenkin, kun niitä on tutkittu useamman menetelmän avulla. [16]

3.1.1 Raman-spektroskopia

Raman-spektroskopian avulla voidaan määrittää materiaalin tarkempi kemiallinen rakenne. Menetelmän toimintaperiaate perustuu valonsirontaan. Tutkittavaa näytettä käsitellään laservalolla, joka saa valonsirontailmiön tapahtumaan sen osuessa materiaaliin. [12] Laservalo kohdistetaan tarkasti tutkittavan näytteen pintaan, josta takaisin sironnut valo johdetaan spektrometriin. Takaisin sironnen valon avulla saadaan määritettyä materiaalin sidosrakennetta vastaava spektri. Raman-spektroskopian avulla materiaalia voidaan tutkia myös syvyyssuunnassa. [14] Valo vuorovaikuttaa materiaalissa olevien kemiallisten sidosten kanssa. Erilaiset kemialliset sidokset värähtelevät eri taajuuksilla, ja niiden rotaatiot ovat hyvin sidoskohtaisia. [24] Tutkimuksessa mitataan sidosten värähtelyiden ja rotaatioiden energianmuutoksia sironneen valon avulla [14].

Näytettä valaistaan lasersäteellä, jonka taajuus tunnetaan. Tällä tavoin pystytään mittaamaan sironneen valon taajuudet. Näitä taajuuksia vastaavien energioiden erotuksena saadaan sironnassa vapautuneen energian määrä laskettua, kun valo osuu tutkittavaan näytteeseen. Energianmuutoksen avulla pystytään määrittämään molekyylin sidosten värähtelyenergiat ja värähtelyenergioiden avulla niitä vastaavat sidokset. Suurempi energiaero vastaa suurempaa värähtelyenergiaa. [14][24][25]

Mittaustuloksien avulla luodaan kuvaaja, jota kutsutaan Raman-spektriksi. Tiettyjä sidoksia vastaavilla Raman-siirtymillä havaitaan spektrissä piikki. Piikki spektrissä viittaa siihen, että tutkittava aine sisältää Raman-siirtymää vastaavan sidoksen. Piikin korkeus ei

kuitenkaan yleensä muutu, vaikka tutkitussa näytteessä samanlaisia sidoksia olisi useampi. [25]

Spektriä voidaan kutsua materiaalin kemialliseksi sormenjäljeksi, koska tietynlainen spektri esiintyy vain tietyllä materiaalilla tai seoksella. Rakenteeltaan hyvin samankaltaistenkin materiaalien spektrit poikkeavat toisistaan, jos materiaali ei ole täysin sama. Tunnetuille sidoksille Raman-siirtymä on määritetty useiden mittausten ja toistojen kautta ja näitä arvoja on taulukoitu Raman-spektroskopiaa käsittelevässä kirjallisuudessa. [14]

3.1.2 Fourier-muunnos-infrapunaspektroskopia

Fourier-muunnos-infrapunaspektroskopia eli FTIR-spektroskopia perustuu materiaalin reaktioihin sähkömagneettisen säteilyn kanssa. Raman-spektroskopiasta poiketen FTIR- spektroskopiassa hyödynnetään vain IR-säteilyä eli infrapunasäteilyä. [15][16]

Myös FTIR hyödyntää tunnistuksessa sidosten värähtelyitä, koska yhdisteen absorboidessa infrapunasäteilyä, sen sidokset venyvät tai taipuvat [15]. Absorptio, kuten myös transmissio pystytään määrittämään mittauksesta FTIR-spektrofotometrin avulla. Transmissio tarkoittaa säteilyn määrää, joka on läpäissyt näytteen mittauksessa kokonaan. Näiden tietojen avulla luodaan spektri, joka sisältää tietoa materiaalin funktionaalisista ryhmistä. [16]

Spektrissä kuvataan yleisimmin intensiteettiä eli havainnon voimakkuutta mittauksessa käytetyn aallonpituuden, taajuuden tai aaltoluvun funktiona. Aaltoluku on aallonpituuden käänteisluku ja sen yksikkönä käytetään yleensä cm^{-1}. FTIR-spektri saadaan hyvin samannäköiseen muotoon, kun Raman-mittauksella luotu spektri, mutta siitä nähdään hieman eri tietoja. Piikki spektrissä löytyy jokaisen aallonpituuden tai aaltoluvun kohdalta, jolla jokin näytteen sisältämä ryhmä tai sidos absorboi infrapunasäteilyä. [15][16] Piikin intensiteetti määräytyy säteilyn aiheuttamasta dipolimomentin muutoksesta [15]. Dipolimomentti kuvaa varausjakaumaa kahden atomin välillä ja antaa arvion molekyylin poolisuudesta. Poolisilla yhdisteillä on dipolimomentti ja se on sitä suurempi, mitä suurempi varausjakauma atomien välillä on. [26]

Spektrin avulla voidaan määrittää näytteiden sisältämät funktionaaliset ryhmät ja niiden avulla karkeasti molekyylirakenteet. Ryhmien tunnistaminen on ensisijaisesti mahdollista kiinteistä aineista sekä pinnoilta. Tarkempaan sidosrakenteen selvitykseen ei FTIR kykene. [15]

Laadullinen tunnistus FTIR:n avulla on heikkoa, joten laadun selvittämiseen ja laadulliseen erotteluun on suositeltavaa käyttää jotakin muuta menetelmää yhteiskäytössä FTIR:n kanssa. Esimerkiksi polyeteenin tapauksessa tarkkaan selvitykseen, onko tutkittava näyte matala- vai korkeatiheyksistä muotoa, käytetään jotakin toista menetelmää apuna. [16]

Myös FTIR mittauksissa luotuja spektrejä pystytään vertaamaan jo olemassa olevaan kirjallisuuteen. Esimerkiksi BioRad nimiseen tietokantaan on kerätty useamman tunnetun polymeerin infrapunatutkimusta ja tutkimuksen pohjalta luotuja spektejä. Näitä spektrejä voidaan käyttää referenssispektreinä tutkittaessa tuntematonta polymeerinäytettä. [1]

3.1.3 Differentiaalinen pyyhkäisykalorimetria

Differentiaalinen pyyhkäisykalorimetria eli DSC on terminen menetelmä, joka keskittyy polymeerien koostumuksen määritykseen lämpöanalyysin avulla. Se on laajasti käytetty menetelmä polymeeritutkimuksessa. [27] Mittalaitteistoon kuuluu lämpöanalyysiin soveltuvan laitteen lisäksi jäähdytysyksikkö, sekä lämpöanalyysin kaasuasema, jolla säädetään huuhtelukaasuna käytetyn kaasun virtausnopeutta [1].

Itse lämpöanalyysi tapahtuu laitteella, jossa kahta pientä upokasta lämmitetään ja jäähdytetään tietyllä nopeudella. Toinen upokkaista sisältää tutkitun näytteen ja toista käytetään mittauksessa referenssinäytteenä. Referenssiupokas on yleensä täysin tyhjä tai sisältää vain mittausolosuhteissa täysin inerttiä eli reagoimatonta ainetta. Mittaustulokset saadaan lämmityksistä energiamäärän erona eli niin sanottuna tehoerona, joka tarvitaan upokkaiden lämmitykseen ja koko ajan keskenään samassa lämpötilassa pitämiseen. Kun näytteessä tapahtuu jokin energiaa vaativa muutos, se näkyy mittauskäyrässä poikkeamana referenssinäytteeseen nähden. Osassa mittalaitteista lämpötilaa muutetaan jatkuvasti ja signaali tulee faasitransition aiheuttamasta lämpötilaerosta verrattaessa tutkittavaa näytettä referenssinäytteeseen. [1][27]

Mittaustuloksena saadaan käyrä, jossa syötettyä lämpövirtaa tutkitaan lämpötilan funktiona. Lasisiirtymä näkyy käyrällä useimmiten pienenä kuoppana ja sulamisen piikki on yleensä paljon terävämpi ja suurempi. Piikkien suunnat riippuvat siitä, tutkitaanko lämpövirran avulla endotermisia vai eksotermisia muutoksia. Endotermiset muutokset vaativat energiaa tapahtuakseen ja eksotermiset puolestaan vapauttavat energiaa. Jos tutkittavassa käyrässä y-akselilla on endoterminen suunta merkitty ylöspäin ja tapahtuva muutos on endoterminen, on piikki tällöin ylöspäin. Samassa käyrässä eksotermiset muutokset, kuten kiteytyminen näkyvät piikkinä alaspäin.[1][27]

DSC:n avulla erilaisten polymeerien fysikaaliset ominaisuudet voidaan määrittää tarkasti. Näitä ovat esimerkiksi entalpian- ja entropianmuutokset, lämpökapasiteetit, mooliset lämpökapasiteetit ja erilaisiin faasitransitioihin vaaditut lämpötilat, kuten sulamis- tai kiteytymislämpö. Aikaisempien tulosten avulla saadaan määritettyä myös polymeerin kiteisyysaste, jos arvot samalle, mutta täysin kiteiselle materiaalille tunnetaan. Myös lasisiirtymä on mahdollista määrittää tällä menetelmällä. [27]

3.2 Materiaalitunnisteiden hyödyntäminen väärennösten tunnistuksessa

Fluoresoivien tai fosforoivien yhdisteiden tunnistaminen on yksi yleisimmistä tunnisteissa käytetyistä mekanismeista tällä hetkellä. Koska tunnistemateriaalit tarvitsevat yksilöllisen komponentin toimiakseen luotettavasti, yhdisteitä yleensä seostetaan tietyillä pitoisuuksilla. Fluoresoivat yhdisteet hohtavat UV-valon tai näkyvän valon aallonpituuksilla, kun niihin kohdistetaan säteilyä. Fosforoivat vasta hetken sen jälkeen, kun ärsyke on poistettu. Yksilöllisyys syntyy emissiospektristä, joka voidaan mitata yhdisteen hehkuessa. Varsinainen varma tunnistus tehdään tutkimalla emissiospektrin muoto ja eri emissiopiikkien intensiteetit. Haasteena tässä menetelmässä on mahdollinen emissiospektrien päällekkäisyys. [20]

Fysikaalisten tunnisteiden tunnistustestit tehdään yleensä mikroskoopilla. Tutkimuksessa voidaan selvittää mikrolevyjen tai mahdollisten monikerrostunnisteiden oikeellisuus. Mikrolevy sisältää kuvallista yksilöllistä tietoa ja monikerrostunnisteissa kerrosten värit ja järjestys paljastavat oikeellisuuden, kun ne selvitetään mikroskoopilla. Täysin yksilöllisiä fysikaalisia yhdistelmiä on mahdollista tuottaa kuitenkin vain rajallinen määrä. [20]

Kemiallisiin tunnisteisiin lisätään tai niiden rakenteesta poistetaan tiettyjä komponentteja. Niitä analysoidaan tunnistamalla yksittäisten komponenttien mahdollinen läsnäolo esimerkiksi massaspektrometrisilla menetelmillä. Kemialliset tunnisteet ovat erittäin herkkiä, joten hyvin pienet pitoisuudet tutkittua yhdistettä riittävät sen havaitsemiseen. Tällöin tuotteen ominaisuudet eivät kärsi. Vaarana on kuitenkin virhealttius, mikäli yksittäisiä komponentteja häviää tai hajoaa. [20]

Kehittyneiden polymeerimusteiden tunnistukseen on myös olemassa kehittyneempiä tapoja todistaa tuotteen aitous. Tunnistusmenetelmät perustuvat erilaisiin ilmiöihin ja niiden avulla tehtyihin havaintoihin. Nämä mekanismit ovat kuitenkin suhteellisen uusia ja vaativat edelleen lisätutkimusta. Niiden käyttö vaatii myös merkittävää osaamista, kehit-

tyneitä valmistusmenetelmiä ja kalliita laitteita. Tunnistusvaihe on valmistusvaihetta helpompi toteuttaa, mikä tekee kopioimisesta äärimmäisen vaikeaa, mutta tarkastuksesta suhteellisen helppoa. [22]

4. MENETELMIEN VERTAILU

Polymeerien tunnistuksesta on useita tieteellisiä tutkimuksia, joiden pohjalta menetelmiä ja niiden soveltuvuutta voidaan arvioida. Raman-spektroskopiassa, Fourier-muunnos-infrapunaspektroskopiassa (FTIR) ja differentiaalisessa pyyhkäisykalorimetriassa (DSC), on kaikissa etuja ja haasteita, minkä vuoksi jokainen tilanne on analysoitava erikseen. Näiden lisäksi on olemassa myös muita menetelmiä, joita olisi mahdollista käyttää väärennösten tunnistuksessa, mutta nämä kolme menetelmää ovat osoittautuneet tällä hetkellä käytössä olevista menetelmistä tehokkaimmiksi. [14][16]

Läpipainopakkauksissa väärennökset voidaan useimmiten tunnistaa pelkän polymeeriosan avulla. Jos pakkaus on väärennetty, se huomataan yleensä jo polymeeritutkimuksessa. Polymeeritutkimus antaa luotettavan tuloksen tutkittavan osan materiaalista ja oikeellisuudesta ja samalla koko pakkauksen oikeellisuudesta. [1]

4.1 Tunnistusmenetelmien rajoitteet ja soveltuvuus

Raman-spektroskopian avulla saadaan selville erittäin tarkkaa tietoa tutkitun materiaalin kemiallisesta rakenteesta rikkomatta ainetta. Näytteelle voidaan tehdä mittaus ilman merkittäviä valmisteluja ja se tapahtuu yleensä hyvin pienestä kohdasta suurempaa näytekappaletta. [28] Tämä on etu verratessa DSC mittaukseen, jossa tutkittavasta näytteestä joudutaan usein leikkaamaan palasia, koska mittauksessa näytteen tulee olla ohut ja pieni. [27] FTIR-spektroskopiassa näytteen spektri saattaa muuttua, jos näytettä joudutaan käsittelemään runsaasti valmisteluvaiheessa. Kuitenkin useimmissa tapauksissa näytettä voidaan käsitellä ilman muokkaamista. Tällöin näyte valmistellaan mittaukseen samalla tavalla kuin Raman-mittauksessa rikkomatta näytettä. [29]

Laitteisto Raman-spektroskopiassa on mekaanisesti yksinkertainen. Lisäksi mittaus on nopea. [12] Laite on myös useimmiten melko pieni, mikä mahdollistaa menetelmän käytön kenttämenetelmänä eli siirrettävänä menetelmänä. Laitteen voi viedä esimerkiksi tulliin tai rikospaikalle. Lisäksi se vaatii vain hyvin pienen näytemäärän mutta pystyy suurempien näytteiden tapauksessa kohdistamaan mittauksen tiettyyn osaan näytettä. Eri sidokset tunnistetaan spektrikirjastoihin vertaamalla, joten menetelmää voidaan käyttää varmistavana analyysimenetelmänä esimerkiksi FTIR:n rinnalla. [28] FTIR:n tapauksessa mittauksessa syntyy myös spektrikirjastoihin verrattava spektri, mutta spektrissä näkyy hieman eri asioita verratessa Raman-mittaukseen. Spektriä saattaa myös häiritä päällekkäiset absorbtiot tietyillä aaltoluvuilla. Useimmat FTIR-laitteet ovat myös helposti

siirrettäviä. [15] Raman-mittauksessa ei esiinny yleensä spektrien päällekkäisyyksiä, sillä sironta johtuu tarkasti tietynlaisesta sidoksesta tietyllä Raman-siirtymällä. [28]

DSC on erittäin monipuolinen ja helppokäyttöinen menetelmä materiaalien fysikaalisten ja termisten ominaisuuksien selvitykseen. Mittaus on hitaampi, kuin Ramanilla tai FTIR:llä tehdyt mittaukset, mutta ei kestä vuorokautta kauempaa. Yleensä muutaman tunnin. Mittaukset tehdään suurella lämpötilavälillä ja lämpötila saattaa kohota joissakin mittauksissa todella korkeaksi. Laitteiston tulee siis tässä kestää sekä korkeita että matalia lämpötiloja ja lämpötilakontrollin tulee olla tarkka mittauksen aikana, jotta tulos olisi luotettava. Lämpötilaväli, näytteen tarkka valmistus, mittauksessa käytetyt kaasut ja laitteiston koko myös pakottavat menetelmän käytön laboratoriossa, eikä laitetta siirrellä, mikäli siihen ei ole perustavanlaatuista tarvetta. [27]

Monet tutkimusmenetelmät vaativat näytteen valonläpäisevyyttä. Näytteen sameus häiritsee, jos mittaus vaatii selkeän läpäisyreitin mittaavalle analyysivalolle. Infrapunasäteilyyn perustuvissa menetelmissä tämä on kohdattu haasteena. FTIR:n avulla saadaan kuitenkin luotua spektriä hiukan sameammillekin näytteille verratessa tavalliseen infrapunaspektroskopiaan. [15] Kosteat olosuhteet tai vesi häiritsevät mittausta FTIR:llä, koska ne vaikuttavat säteilyn absorptioon. Raman-spektroskopia toimii sameudesta huolimatta kaikille näytteille, eikä vesi juurikaan häiritse mittausta. Vesimolekyylit ovat symmetrisiä, eivätkä vaikuta valonsironnan määrään juuri lainkaan. Raman-spektroskopia on siis luotettava tutkittaessa näytteiden koostumuseroja myös kosteammissa olosuhteissa. Jos näytteessä itsessään on hyvin symmetrisiä sidoksia, saattaa Raman-mittaus epäonnistua, sillä symmetriset rakenteet eivät sirota valoa juuri lainkaan ja näkyvät mittauksessa yhtä huonosti kuin vesi. [12] DSC mittauksessa veden läsnäoloa kannattaa myös välttää, sillä haihtuminen tai tiivistyminen saattaa häiritä mittausta [27]. Tarkempi koonti tässä tutkimuksessa löydetyistä menetelmien eroista ja rajoitteista on listattu taulukkoon 1.

Raman-spektroskopia on myös herkkä fluoresenssille ja tämä on yksi merkittävimmistä rajoitteista Raman-mittauksessa. Jos rakenteessa on yhdisteitä, jotka hehkuvat niihin kohdistettaessa säteilyä tietyllä aallonpituudella, ne tuottavat samalla emissiospektriä. Tämän ylimääräisen emissiospektrin on mahdollista sekoittaa mittaus, jos valonsirontamekanismi häiriintyy sen vuoksi. [24]

FTIR vaatii toimiakseen näytteen, jonka dipolimomentti muuttuu. Tämä on huomioitava rajoite. Poolisilla yhdisteillä dipolimomentti muuttuu näytteeseen kohdistettaessa infra-

punasäteilyä. Poolisuus ei kuitenkaan ole pakollinen vaatimus, mikäli kohdistettu infrapunasäteily muuttaa sidoksen varausjakaumaa. [15] Menetelmiä eniten rajoittavat tekijät on myös koottu taulukkoon 1.

Taulukko 1. *Koottuja tietoja menetelmistä*

	Raman-spektroskopia	FTIR	DSC
Laitteisto	Siirrettävä	Useimmiten siirrettävä	Vain laboratoriossa
Mittaa	Valonsirontaa	Infrapunasäteiden absorptiota	Lämpöenergiaa näytteiden pitämiseen samassa lämpötilassa
Näytteen valmistus	Ei tarvetta rikkoa näytekappaletta	Ei yleensä tarvetta rikkoa näytekappaletta	Näytekappaleesta leikataan pienempiä paloja
Kesto	Nopea	Nopea	Hitaampi
Tunnistaa monimutkaisemmat rakenteet	Kyllä	Ei	Ei
Tunnistaa symmetriset molekyylit	Heikosti	Kyllä	Epäsuorasti (erot termisissä ominaisuuksissa)
Voiko menetelmää käyttää yksinään	Harvoin	Harvoin	Ei
Vesi häiritsee mittausta	Ei	Kyllä	Kyllä
Näytteen läpäistävä valoa	Ei	Kyllä	Ei
Merkittävimmät rajoitteet	Herkkä Fluoresenssille, valon diffraktio (pienet yksityskohdat). [12]	Dipolimomentin täytyy muuttua [15], herkkä sameudelle ja vedelle, päällekkäiset absorptiot	Näytteen valmistus monimutkaisempaa, tarkat olosuhteet, suuri lämpötilaväli

Kaikki käsitellyt menetelmät tuovat mahdollisuuksia väärennösten tunnistukseen. Niiden rajoitukset ja käyttömahdollisuudet on otettava huomioon tapauskohtaisesti. Tutkimuksen eteneminen ja siihen tarvittavat menetelmät voidaan valita taulukon 1 tietojen perusteella, kun mittausolosuhteet, näytteen koko, mittauksen kiireellisyys ja mittauspaikka ovat selvillä.

4.2 Väärennösten tunnistaminen käytännössä

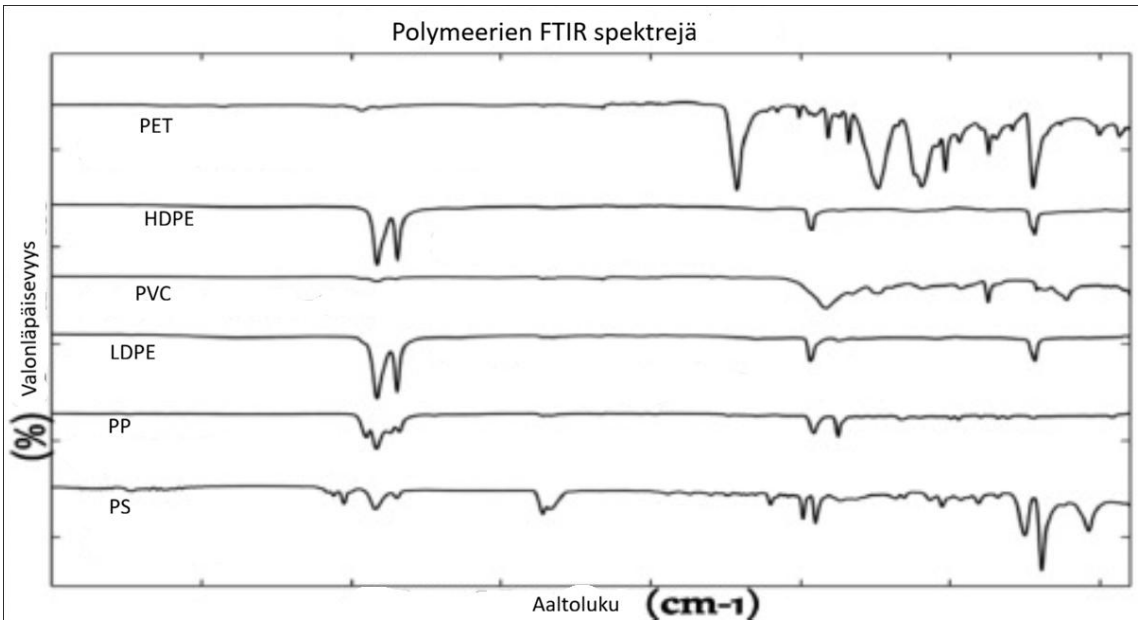
Mahdollisten väärennösten tutkiminen lääkepakkausten tapauksessa alkaa siitä, kun tuotteen alkuperää tai oikeellisuutta aletaan epäillä. Lääkevalvontaviranomaiset voivat myös tehdä pakkaukselle pistotarkastuksen esimerkiksi apteekeista, sairaaloista, tukkuliikkeistä tai verkkoapteekeista. Pistotarkastukset keskittyvät pääasiassa kalliimman luokan lääkkeisiin. [4]

Jos silmämääräisesti epäilyttävästä pakkauksessa tai sen tiedoissa huomataan seulontatesteissä hälyttäviä merkkejä, voidaan siirtyä suoraan lisäanalyysin ja laboratoriotestauksen pariin. Epäilyttäviä merkkejä ovat esimerkiksi kirjoitusvirheet, päivämäärien tai eränumeron puuttuminen, merkit uudelleenpakkaamisesta, väärä kieli kontekstiin nähden, tuoteselosteen puuttuminen tai selvästi heikko painojälki. Tutkimusten ja raporttien mukaan lisä- ja laboratorioanalyysit käynnistyvät myös, mikäli tuotteesta tehdään valitus, se osuu pistotarkastuksen kohteeksi tai sen käytöstä havaitaan tutkimattomia haittavaikutuksia. Mahdollinen näytteenotto tapahtuu lääketarkastajien, poliisin, tullin tai laboratoriohenkilökunnan toimesta. [2][4]

Suurin osa laboratoriotutkimuksista on osoittanut, että laboratorioon tuotujen näytteiden varmaan tunnistukseen käytetään yleensä useampaa kuin yhtä menetelmää. Jos väärennöksessä käytetty polymeeri eroaa suoraan aidossa kappaleessa käytetystä polymeeristä, se on mahdollista selvittää käyttämällä vain yhtä menetelmää. Suurin osa tapauksista johtavat kuitenkin tuloksiin, joissa polymeeri on sama, mutta sen muoto on erilainen. Polymeeriluokan sisällä voi esiintyä haaroittuneisuutta, taktisuutta tai kyseessä voi olla myös useamman polymeerin seos. Tällöin yksittäisen menetelmän käyttö ei todista tarpeeksi luotettavasti näytekappaleen ja aidon vertailunäytteen eroja. [1][2][16]

Eräs tutkitusti toimiva yhdistelmä on FTIR ja DSC. Polymeerin tunnistus voidaan aloittaa FTIR:n avulla. Sillä pystytään nopeasti selvittämään polymeeriluokka funktionaalisten ryhmien perusteella. Jos mitattu spektri on aidon tuotteen spektrin kanssa erilainen, voidaan tuote todeta väärennetyksi pelkällä FTIR mittauksella. Spektrin täsmätessä aitoon tuotteeseen ei väärennöksen uhkaa kuitenkaan voida sulkea pois. Tässä vaiheessa termisten testien avulla saadaan lisätietoa rakenteesta selvittämällä materiaalin fysikaaliset

ominaisuudet. DSC on tähän sopiva menetelmä. Pienikin ero polymeerin rakenteessa tai kiteisyydessä yleensä muuttaa sulamispistettä. Kun sulamispiste ja lasisiirtymä on määritetty DSC käyrän avulla, voidaan olla suhteellisen varmoja tuotteen aitoudesta. Myös kiteisyysasteen pystyy laskemaan DSC käyrän tulosten avulla ja sitä voidaan verrata aidon kappaleen kiteisyysasteeseen. [1]

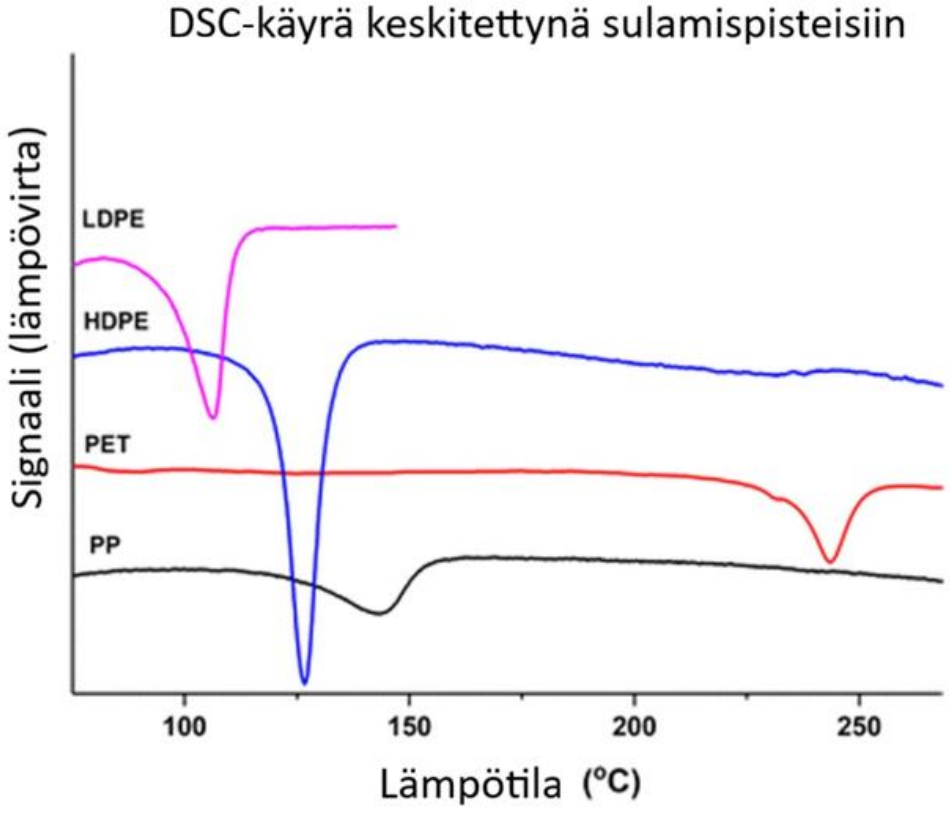


Kuva 1. *Polymeerien FTIR-spektrejä (muokattu lähteestä [30])*

Konkreettisia esimerkkejä polymeerien tunnistuksesta näiden menetelmien yhdistelmänä löytyy paljon ja niissä kaikissa mittaukset aloitetaan FTIR:n avulla. [1][16] Kuvassa 1 on havainnollistettu, miten funktionaalinen ryhmä voidaan tunnistaa FTIR:llä mitatun spektrin avulla. Polymeeriluokan ollessa erilainen aidon ja väärennetyn tuotteen välillä, saadaan erilaiset spektrit, joissa tietyt sidokset näkyvät tietyillä aaltoluvuilla. Jokaista löydettyä sidosta vastaavalla taajuudella havaitaan FTIR:llä piikki. Se antaa piikin myös CH_2 sidokselle, jolloin polyeteeni on mahdollista tunnistaa, koska sen spektrissä on korkean intensiteetin piikki vain kyseisen sidoksen antaman aaltoluvun kohdalla. Tämäkin nähdään kuvasta 1 suurimpana piikkinä polyeteenin molempien tarkasteltujen muotojen spektreissä. FTIR toimii erotettaessa polymeeriluokkia toisistaan, mutta laadullinen tarkastus sen avulla on heikompaa. [16][30] Kuvan 1 polyeteenin muotoja tarkastellessa huomataan, että korkeatiheyksinen polyeteeni (HDPE) ja matalatiheyksinen polyeteeni (LDPE) antavat täysin samanmuotoiset spektrit [30]. Koska polyeteeni on yksi yleisimmistä materiaaleista lääkepakkauksissa, päätyvät polyeteenistä valmistetut pakkaukset usein tarkempaan tarkasteluun. Muut pakkausmateriaalit voidaan vastaavasti tunnistaa niille ominaisten ryhmien avulla. Polyvinyylikloridi (PVC) on mahdollista tunnistaa hiili-

kloorisidoksen, polystyreeni (PS) aromaattisen renkaan, polypropeeni (PP) metyyliryhmän ja PET esterisidoksen ja aromaattisen renkaan avulla. Jokaiselle funktionaaliselle ryhmälle löytyy tunnistettava aaltoluku ryhmien tai sidosten kohdalle FTIR spektriin ja ne näkyvät myös kuvassa 1. Muistakin polymeereistä on olemassa erilaisia muotoja ja toimintaperiaate niiden selvitykseen etenee samalla tavalla, kun tutkittaessa polyeteeniä. [9][30]

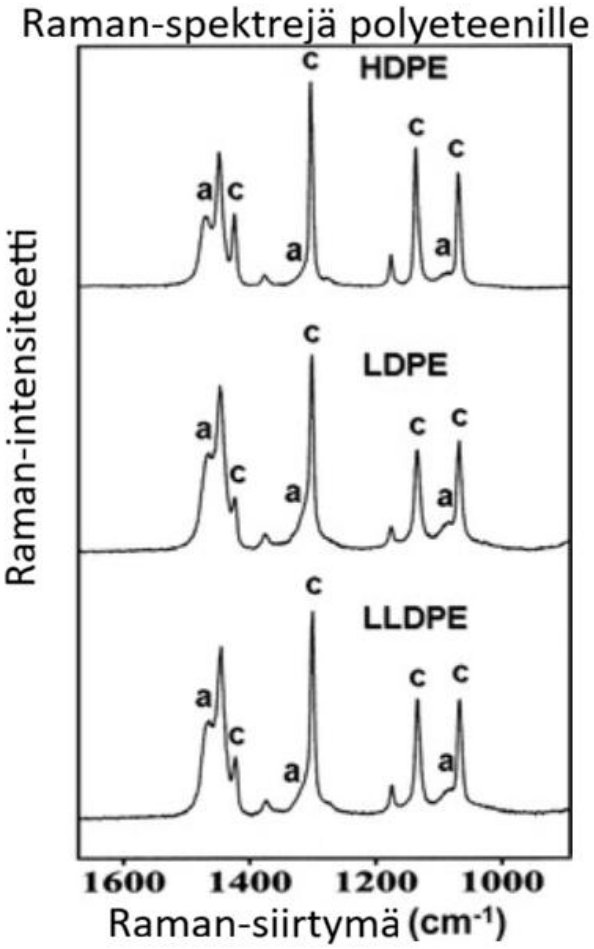
Polymeeriluokan selvityksen jälkeen tutkimuksessa selvitetään polymeerin tarkempi rakenne DSC mittauksen avulla. Polyeteenin tapauksessa voidaan tutkia, onko näyte DSC:llä saatujen tulosten perusteella matalatiheyksistä muotoa (LDPE), korkeatiheyksistä muotoa (HDPE) vai jotakin muuta muotoa. Tämä selvitetään yleensä materiaalille määritetystä sulamispisteestä ja sitä on havainnollistettu kuvassa 2. Kuvan 2 DSC-käyrissä havaitaan selkeä ero sulamislämpötiloissa polyeteenin kahden muodon välillä. [16] [31] DSC on hyvä tarkistusmittaus tarkan muodon selvittämiseen ja samalla mahdollisen väärennöksen osoitukseen [16].



Kuva 2. *Muutaman polymeerin DSC-käyrä keskitettynä sulamislämpötilan alueelle (muokattu lähteestä [31])*

Toinen paljon tutkittu ja toimivaksi menetelmäksi polymeerien tarkkaan tunnistukseen käytetty yhdistelmä on FTIR ja Raman-spektroskopia. Ne täydentävät toisiaan mittaustavan ja analyysimenetelmien perusteella. Molemmat menetelmät perustuvat sidosten

värähtelyn ja rotaatioiden tutkimiseen niihin kohdistettaessa säteilyä, vaikka mitattava suure onkin eri. Raman-spektroskopia mittaa sirontaa ja FTIR mittaa absorptiosignaaleja, jolloin ne korostavat erilaisia rakenteellisia ominaisuuksia. Ne myös tuottavat vertailukelpoista mutta toisistaan poikkeavaa spektriä. [32] Raman-spektrejä on havainnollistettu kuvassa 3. [33]



Kuva 3. *Raman-spektrejä muutamille polyeteenin muodoille (muokattu lähteestä [33])*

FTIR ja Raman mahdollistavat yhdessä sellaisten ominaisuuksien ja rakenteiden tunnistuksen, joita olisi vaikea analysoida käyttäen vain toista näistä menetelmistä. Mittaus aloitetaan FTIR:llä tässäkin yhdistelmässä. Kokonaiskuvan muodostuttua karkeasta rakenteesta, voidaan siirtyä tarkemman sidosrakenteen määritykseen Ramanin avulla. [32] Polymeerin muotojen erottelu onnistuu Raman-mittauksella, koska erilaisten muotojen spektreissä on havaittavia eroja kuvan 3 mukaisesti. Erot eivät ole suuria, mutta ne nähdään kuitenkin selkeästi verratessa piikkien paikkaa, korkeutta ja paksuutta. [33] Ramanilla voidaan myös selvittää polymeerin tiheys ja kiteisyysaste. Nämä yhdistelmänä

tuottavat siis toisiaan täydentävää tietoa. Mahdollista väärennöstä tutkittaessa saadaan määritettyä tarkasti polymeerin koostumus ja rakenne, joka todistaa luotettavasti tuotteen oikeellisuuden, mikäli väärennös sisältää materiaalieroja. [32]

Voidaan siis todeta, että yhdenkään tutkitun menetelmän käyttö ei yleensä yksinään ole tarpeeksi luotettavaa. FTIR ja DSC luovat yhdessä hyvän menetelmän väärennösten tunnistukseen tällä hetkellä, mutta DSC ei menetelmänä toimi yksinään kovinkaan tehokkaasti. Se on monitulkintainen ilman minkäänlaista lähtötietoa. Muiden menetelmien rinnalla se on usein tutkinnan viimeinen ja tärkein askel. Myöskään FTIR ei aina tuota yksinään lopullista tulosta, vaan toimii seulontamenetelmänä väärennösepäilyille. [1][16] Raman on menetelmistä väärennöksiä etsittäessä tarkin ja väärennös on joissain tapauksissa mahdollista selvittää pelkän Raman-mittauksen avulla. Kuitenkaan tutkimuksissa on harvoin järkevää aloittaa Raman-mittauksella, jos samat tiedot saataisiin myös FTIR:n avulla, koska Raman on tätä hiukan kalliimpi. Symmetriset tiedot rakenteesta jäävät myös selvittämättä pelkällä Raman-mittauksella. Tulosten luotettavuus kasvaa, kun yhdistetään Raman ja FTIR. [32]

FTIR on hyvä lähtökohta koostumuksellista tarkastusta vaativille väärennösepäilyille. Se soveltuu hyvin seulontamenetelmäksi, sillä se mahdollistaa selvästi poikkeavien näytteiden nopean tunnistuksen. Yksityiskohtaisemmat kopiot on selvitettävä FTIR:n jälkeen Ramanilla tai DSC:llä. Erittäin hankalissa tapauksissa saatetaan yhdistää kaikki nämä kolme menetelmää, jolloin lopputuloksena saadaan selvitys tietyn tuotteen rakenteesta ja fysikaalisista ominaisuuksista. Tapauksissa, joissa materiaali on täysin sama, ei väärennöstä pystytä todistamaan materiaaliteknisillä menetelmillä. [16][32]

4.3 Tunnistusmenetelmien vertailu valmiisiin materiaalitunnisteisiin

Materiaalitunnisteet luovat ennakoivan suojan ja analyysimenetelmät mahdollistavat tarkan rakenneanalyysin ilman suoranaista lähtökohtaa. Tunniste on lisättävä aina jo valmistusvaiheessa, eikä tunnistemekanismin avulla saada tietoa varsinaisen polymeerimateriaalin rakenteesta. Materiaalitunnisteiden avulla testaaminen on kuitenkin huomattavasti nopeampaa ja halvempaa, kuin perinteisillä analyysimenetelmillä, koska tunnistusta ei tarvitse aloittaa täysin nollasta. Tämä tekee niistä myös loistavia kenttäkäyttöön, koska kalliimmat lääkepakkaukset voidaan tarkastaa tietyn mekanismin avulla nopeasti. Ne ovat myös tarkkoja, mikäli niitä käytetään oikein. [20]

Jos tunnistetta ei ole kiinnitetty tuotteeseen valmistusvaiheessa, on mahdotonta tietää mitään tuotteen alkuperästä tietyn yksittäisen mittauksen avulla. Tällöin on pakollista

käyttää laajempaa analyysiä tuotteen tarkan koostumuksen selvittämiseksi. [20] Laajemmat analyysit ovat tällä hetkellä todella luotettavia ja tietylle tuotteelle saadaan määritettyä tarkka polymeerirakenne ja fysikaaliset ominaisuudet. Näitä testejä väärennösten on lähes mahdotonta läpäistä, koska pienikin muutos tuotteessa näkyy vähintään yhdellä menetelmällä selkeästi. Analyysimenetelmät ovat myös laajemmin sovellettavia, kuin valmiit tunnisteet. Materiaalin ollessa täysin sama ei laajemmalla analyysilläkään saada väärennöstä kiinni. [1][15]

Yleisimpiä useammin käytetyistä tunnisteista on pystytty myös kopioimaan, mikä poistaa täydellisen turvan niitä käytettäessä. Näissäkin tapauksissa tuotteen oikeellisuus pystytään selvittämään käyttämällä laajempaa analyysiä, mutta tuote ei välttämättä päädy kyseisiin testeihin ollenkaan, jos se on läpäissyt tunnisteen varmistustestit. Fysikaalisten tunnisteiden kapasiteetti on rajallinen, koska kuvioita ja numeroyhdistelmiä ei ole loputtomiin. Yhdistelmiä on kuitenkin todella paljon. Silti löytyy tapauksia, joissa mikroteksti tai -kuvat ovat olleet lähes tai täysin identtisiä aidon tuotteen tunnisteen kanssa, vaikka pakkaus on ollut väärennetty. Spektroskopisten tunnisteiden haittapuolena on päällekkäin tai osittain päällekkäin menevät emissiospektrit mitattaessa fluoresenssia tai fosforenssia. Se on harvinaista, mutta mahdollista. Kemialliset tunnisteet ovat todella tarkkoja ja herkkiä ja niiden kopioimisesta ei löydy vielä onnistunutta näyttöä. Niiden heikkous on pikemminkin aidon tuotteen lukeutuminen väärennökseksi. Yhdenkin komponentin puuttuminen tai vaurioituminen johtaa signaalin virheeseen eikä ilmiö toteudu tunnisteelle ominaisella tavalla. [20] Kehittyneempien polymeerimusteiden tapauksessa ei tunnistuksessa yleensä ole mahdollista tuottaa virheellistä tulosta tunnistetta tutkittaessa, mutta kehittyneiden tunnisteiden valmistus on erittäin monimutkaista ja ainakin tällä hetkellä myös kallista. [22]

Analyysimenetelmien luotettavuus on erittäin hyvä ja sitä pystytään myös parantamaan kasvattamalla käytettyjen menetelmien määrää saman tuotteen analyysissä. Vain yksi menetelmä, esimerkiksi FTIR ei vielä takaa luotettavuutta, mutta tuloksia pidetään jo hyvin tarkkoina, jos FTIR:n kanssa käytetään Ramania tai DSC:tä. Mikäli kaikkia kolmea menetelmää käytetään saman tuotteen analyysiin, on tulos todella tarkka.[1][2]

Analyysimenetelmien avulla suoritetussa tunnistuksessa ja valmiissa materiaalitunnisteissa on molemmissa vahvuuksia ja heikkouksia. Molemmat ovat sopivia väärennösten tunnistukseen ja ehkäisevät niiden pääsyä markkinoille, mutta yleisempää vielä tällä hetkellä on laajan analyysin käyttö. Tämä johtuu siitä, että monet firmat eivät lisää tunnisteita pakkauksiin valmistusprosessin aikana. [1][16][20]

5. YHTEENVETO

Väärennösten tunnistaminen on tärkeää yksilöiden turvallisuuden takaamiseksi. Vallitseva maailmantilanne ja lisääntynyt rikollisuus laajentavat väärennökset koskemaan lähes kaikkea aineellista, mutta lääkepakkausten tapauksessa tilanne on usein hengenvaarallinen. Polymeeripohjaisten lääkepakkausten tapauksessa on usein mahdollista tunnistaa väärennökset, jos pakkauksessa huomataan jotakin, mikä käynnistää tutkimuksen. Suuri osa väärennöksistä ei kuitenkaan tällä hetkellä päädy tutkittavaksi tai väärennöstä ei saada tunnistettua materiaalin ollessa täysin sama.

Polymeeripohjaiset materiaalit on mahdollista erottaa toisistaan usealla tavalla. Tämä mahdollistaa tutkimuksen koskien väärennöksiä, sillä hyvin harvoissa tapauksissa rakenteesta saadaan täysin identtinen aidon pakkauksen kanssa. Materiaalierot muuttavat esimerkiksi polymeeripohjaisten materiaalien fysikaalisia ominaisuuksia tai kykyä absorpoida säteilyä ja sirottaa valoa. Ominaisuuksien muuttuminen tutkimusten mukaan voi johtua useasta tekijästä tai niiden yhdistelmästä. Tässä tutkimuksessa kirjallisuudesta löydettyjä muutoksen aiheuttavia tekijöitä ovat rakenteen sisältämät funktionaalisiset ryhmät, erilainen sidosrakenne, taktisuus, haaroittuneisuus, polymeerikerrokset ja niiden faasirajat tai homogeenisen seoksen koostumus, jossa yhdistyy useamman polymeerin ominaisuudet.

Mahdollisten väärennösten tunnistus alkaa aina silmämääräisellä tarkastuksella, josta siirrytään tarkkoihin ja analyyttisiin menetelmiin. Tämän tutkimuksen tuloksissa havaittiin, että väärennöksiä on hankala erottaa aidosta tuotteesta käyttäen vain yhtä menetelmää, mikäli tutkiminen vaatii tarkempaa analyysiä. Yhden menetelmän käyttö on mahdollista vain tapauksissa, joissa polymeeriluokka on aidossa tuotteessa ja tutkittavassa näytteessä erilainen. Polymeeriluokan selvitykseen riittää tieto rakenteen sisältämistä funktionaalisista ryhmistä. Funktionaaliset ryhmät saadaan selville Fourier-muunnos-infrapunaspektroskopian (FTIR) avulla ja se soveltuu hyvin seulontamenetelmäksi esimerkiksi tulliin. Kosteat olosuhteet ja vesi saattavat kuitenkin häiritä FTIR:n toimintaa, joten mittausta suoritettaessa on huomioitava näytteen kuivuus.

FTIR on menetelmä, jolla kannattaa aina aloittaa lisätutkimus. Jos funktionaaliset ryhmät näytteen ja referenssinäytteen välillä ovat samat, vaaditaan tarkempaa lisäanalyysia. Kaksi näihin tapauksiin soveltuvinta, paljon tutkittua menetelmien yhdistelmää, ovat FTIR ja Raman-spektroskopia tai FTIR ja DSC.

Raman-spektroskopian avulla pystytään selvittämään tarkka sidosrakenne ja koostumus, koska valonsironnan signaali syntyy myös atomien ollessa eri kohdassa rakennetta tai sidospituuksien tai -kulmien suuruuksien vaihdellessa. Myös fysikaalisiin ominaisuuksiin tulee erilaisten muotojen tai seosten välillä helposti havaittavia eroja, jolloin ne saadaan todistettua DSC:n avulla. DSC yksinään on kuitenkin altis moniselitteiselle tulkinnalle, koska se ei kerro rakenteesta tai sidoksista mitään. Sen kanssa on käytettävä aina materiaalin rakenteesta kertovaa menetelmää. Polymeeri selvitetään FTIR:n avulla ja mahdollinen muodollinen ero Ramanilla tai DSC:llä. Kaikki nämä kolme menetelmää tukevat toisiaan ja hankalimmissa tapauksissa joudutaan joskus käyttämään kaikkia kolmea. Niin ei kuitenkaan tehdä, jos tunnistus saadaan hoidettua helpomminkin, sillä tutkimuksen kokonaishinta kasvaa käytettyjen menetelmien määrän kasvaessa. FTIR ja Raman ovat myös helposti käytettävissä kenttämenetelminä, mutta DSC-mittaukset ovat mahdollisia suorittaa vain laboratoriossa.

Materiaalitunnisteet ovat yksiselitteinen ja helppo tapa tunnistaa väärennöksiä. Niiden käyttö vaatisi kuitenkin laajempaa suunnittelua ja järjestelmällisyyttä pakkausten valmistusvaiheessa. Tulevaisuudessa tunnisteiden tutkimusta voisi jatkaa ja kehittää entistä tarkempia ja vaikeammin kopioitavissa olevia tunnisteita, koska nykyään eniten käytettyjen tunnisteiden mekanismit opitaan todennäköisesti myös kopioimaan.

LÄHTEET

[1] M. R. Salim, R. T. Widodo, ja M. I. Noordin, ”Proof-of-Concept of Detection of Counterfeit Medicine through Polymeric Materials Analysis of Plastics Packaging”, *Polymers*, 2021, Saatavissa: https://doi.org/10.3390/polym13132185

[2] D. Peltier-Rivest ja C. Pacini, ”Detecting counterfeit pharmaceutical drugs: A multi-stakeholder forensic accounting strategy”, *Journal of Financial Crime*, 2019, Saatavissa: https://doi-org.libproxy.tuni.fi/10.1108/JFC-06-2018-0057

[3] A. K. Broojerdi, A. L. Salvati, M. R. Abdelfattah, R. O. A. Dehaghi, H. B. Sillo, ja R. Gaspar, ”WHO-listed authorities (WLA) framework: transparent evidence-based approach for promoting regulatory reliance towards increased access to quality-assured medical products”, *Frontiers in Medicine*, 2024, Saatavissa: https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1467229

[4] ”Annex 5: WHO guidance on testing of ’suspect’ falsified medicines - Document - Gale General OneFile”, Saatavissa: https://go-gale-com.libproxy.tuni.fi/ps/i.do?p=ITOF&u=tampere&id=GALE%7CA545291567&v=2.1&it=r

[5] ”Terveydenhuollon valvonta Suomessa”, EU-terveydenhoito.fi , Saatavissa: https://www.eu-terveydenhoito.fi/hoitoon-ulkomailta-suomeen/terveydenhuoltojarjestelma-suomessa/terveydenhuollon-valvonta-suomessa/

[6] Vivek, S. Kumar, ja M. Saini, ”Pharmaceutical Packaging Materials”, *International Journal of Science, Engineering and Computer Technology*, 2016, Saatavissa: https://www.proquest.com/docview/2156324540/abstract/7A84C4661C6C4DA6PQ/1

[7] D. Clotea, E. Ungureanu, G. Mustatea, ja M. Popa, ”Chemical Contamination in Packaging Material of Pharmaceutical Use”, 2021, Saatavissa: https://doi.org/10.31926/but.ens.2021.14.63.1.1

[8] A. Teasdale *, M. Jahn, S. Bailey, A. Feilden, G.Taylor, R. Malick, et al*, ”Controlled Extraction Studies Applied to Polyvinyl Chloride and Polyethylene Materials: Conclusions from the ELSIE Controlled Extraction Pilot Study”, *AAPS PharmSciTech*, 2015, Saatavissa: https://link-springer-com.libproxy.tuni.fi/article/10.1208/s12249-014-0249-x

[9] J.R. Fried, ”VitalSource Bookshelf: Polymer Science and Technology”, Saatavissa: https://bookshelf.vitalsource.com/reader/books/9780137039937/epubcfi/6/34[%3Bvnd.vst.idref%3Dch06]!/4/52/2/4%4052:46

[10] ”The Future of Pharmaceutical Packaging: Between Sustainability, High Tech and Global Market Pressure”, *Paper, Film and Foil Converter,* 2025, Saatavissa: https://libproxy.tuni.fi/login?qurl=https%3A%2F%2Fwww.proquest.com%2Ftrade-journals%2Ffuture-pharmaceutical-packaging-bettid%3D14242ween%2Fdocview%2F3264883782%2Fse-2%3Faccountid%3D14242

[11] O. Mrad ja N. Yagoubi, ”Interactions Between Packaging Materials and Pharmaceutical or Biological Products”, *J Pharm Innov*, 2026, Saatavissa: https://doi-org.libproxy.tuni.fi/10.1007/s12247-025-10323-x

[12] G. Nazari ja A. Arami-niya, ”Raman and tip-enhanced Raman spectroscopy studies of polymer blends: a review”, *Journal of Polymer Research*, 2025, Saatavissa: https://doi.org/10.1007/s10965-025-04604-9

[13] R. Pilchik, ”Pharmaceutical blister packaging, part I”, *Pharmaceutical Technology,* Saatavissa: https://www.proquest.com/docview/198205273/abstract/CA0A9099FD794036PQ/1

[14] T. Vankeirsbilck, A. Vercauteren, W Baeyens, G. Van der Weken, F. Verpoort, G. Vergote, et al, ”Applications of Raman spectroscopy in pharmaceutical analysis”, *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2002, Saatavissa: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165993602012086?via%3Dihub

[15] M. O. Guerrero-Pérez ja G. S. Patience, ”Experimental methods in chemical engineering: Fourier transform infrared spectroscopy—FTIR”, *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, 2020, Saatavissa: https://doi.org/10.1002/cjce.23664

[16] N. M. Dickson-Karn, ”The Use of ATR-FTIR in Conjunction with Thermal Analysis Methods for Efficient Identification of Polymer Samples: A Qualitative Multi-instrument Instrumental Analysis Laboratory Experiment”, *Journal of Chemical Education,* 2017, Saatavissa: https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.6b00438

[17] V. S. Cecon, G. W. Curtzwiler, ja K. L. Vorst, ”A Study on Recycled Polymers Recovered from Multilayer Plastic Packaging Films by Solvent-Targeted Recovery and Precipitation (STRAP).”, *Macromolecular Materials & Engineering*, 2022, Saatavissa: https://doi.org/10.1002/mame.202200346

[18] J. Bailey, R. Havelund, A.G. Shard, I.S. Gilmore, M.R. Alexander, J.S. Sharp, et al, ”3D ToF-SIMS Imaging of Polymer Multilayer Films Using Argon Cluster Sputter Depth Profiling”, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2015, Saatavissa: https://doi.org/10.1021/am507663v

[19] A. A. Cuthbertson, C. Lincoln, J.Miscall, L.M. Stanley, A.K. Maurya, A.S. Asundi et al, ”Characterization of polymer properties and identification of additives in commercially available research plastics”, *Green Chemistry,* 2024, Saatavissa: https://doi.org/10.1039/d4gc00659c

[20] J. Gooch, B. Daniel, V. Abbate, ja N. Frascione, ”Taggant materials in forensic science: A review”, *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2016, Saatavissa: https://doi.org/10.1016/j.trac.2016.08.003

[21] K. Sikaria, A. Sreedevi, N. Srivastava, V. S. Ligade, P. Muragundi, ja S. D, ”A Review on Emerging Technologies in Pharmaceutical Packaging: From Anti-Counterfeiting to Green Solutions”, *AAPS PharmSciTech*, 2025, Saatavissa: https://doi.org/10.1208/s12249-025-03230-4

[22] R. Khalilzadeh, M. Babazadeh-Mamaqani, M. Mohammadi-Jorjafki, H. Roghani-Mamaqani, ja R. Hoogenboom, ”Advanced anticounterfeiting polymer inks for high-level encryption and authentication technologies”, *Progress in Materials Science*, 2025, Saatavissa: https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2025.101487

[23] J. B. Christian, ”Model verification for population detection of counterfeits”, *Journal of Forensic Sciences*, 2023, Saatavissa: https://doi.org/10.1111/1556-4029.15374

[24] R. Myllymäki, ”RAAKA-AINEIDEN TUNNISTUS RAMAN-SPEKTROSKOPIALLA”, Opinnäytetyö, Turun ammattikorkeakoulu, 2009, Saatavissa: https://www.theseus.fi/bitstream/handle/10024/5598/MyllymakiRiitta.pdf?se quence=1

[25] P. Larkin, *Infrared and Raman Spectroscopy: Principles and Spectral Interpretation*. Chantilly, Elsevier, 2011, Saatavissa: http://ebookcentral.proquest.com/lib/tampere/detail.action?docID=692432

[26] A. Soyemi ja T. Szilvási, ”Benchmarking Semiempirical QM Methods for Calculating the Dipole Moment of Organic Molecules”, *Journal of Physical Chemistry,* 2022, Saatavissa: https://doi.org/10.1021/acs.jpca.1c10144

[27] C. Schick, ”Differential scanning calorimetry (DSC) of semicrystalline polymers”, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2009, Saatavissa: https://doi.org/10.1007/s00216-009-3169-y

[28] K. C. Doty, C. K. Muro, J. Bueno, L. Halámková, I. K. Lednev, ”What can Raman spectroscopy do for criminalistics?”, *Journal of Raman Spectroscopy*, 2016, Saatavissa: https://doi.org/10.1002/jrs.4826

[29] J. Yang, J. Xu, S. Park, ”Identification of polymer materials in electronic packages including counterfeit prevention”, *Electronic Components and Technology Conference (ECTC)*, 2020, Saatavissa: https://doi.org/10.1109/ECTC32862.2020.00361

[30] O. Villegas-Camacho, R. Alejo-Eleuterio, I. Francisco-Valencia, E. Granda-Gutiérrez, S. Martínez-Gallegos, ja J. Illescas, ”FTIR-Plastics: A Fourier Transform Infrared Spectroscopy dataset for the six most prevalent industrial plastic polymers”, 2024, Saatavissa: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352340924005791

[31] S. Sonbhadra and L. M. Pandey, ”Assessment of Microplastics from Surface Water Bodies: Challenges and Future Scopes”, *Water, Air and Soil Pollution*, 2023, Saatavissa: https://www.proquest.com/docview/2768915083?accountid=14242&parentSessionId=rj48wrbTjSA%2BHQ2wDEhk26FZYlJtgv6s8ZFHw8XwK0k%3D&pq-origsite=primo&sourcetype=Scholarly%20Journals

[32] J. M. Chalmers and N. J. Everall, ”Polymer Analysis and Characterization by FTIR, FTIR-Microscopy, Raman Spectroscopy and Chemometrics”, *International Journal of Polymer Analysis and Characterization*, 1999, Saatavissa: https://doi.org/10.1080/10236669908009739

[33] H. W. Siesler, ”Vibrational Spectroscopy of Polymers”, *International Journal of Polymer Analysis and Characterization*, 2011, Saatavissa: https://www-tandfonline-com.libproxy.tuni.fi/doi/full/10.1080/1023666X.2011.620234#d1e846