

ASAP-näytteensyöttöyksikkö ilmanpaineessa tapahtuvalle kiinteiden aineiden kemialliselle ionisaatiolle lääkevalmisteiden määrittämisessä

Kemia, luonnonyhdistekemian tutkimusryhmä
LuK -tutkielma

Laatija:
Adalmiina Leppäaro

19.5.2025
Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Kandidaatintutkielma

Tutkinto-ohjelma, oppiaine: Kemia

Tekijä: Adalmiina Leppäaro

Otsikko: ASAP-näytteenyöttöyksikkö ilmanpaineessa tapahtuvalle kiinteiden aineiden kemialliselle ionisaatiolle lääkeaineiden määrittämisessä

Ohjaajat: Juha-Pekka Salminen, Maarit Karonen

Sivumäärä: 21 sivua

Päivämäärä: 19.5.2025

Lääkevalmisteiden analysointi on välttämätöntä ihmisten hyvinvoinnin kannalta. Analyysien avulla valvotaan lääkevalmisteiden puhtautta, väärennetyjä lääkevalmisteita sekä lääkkeiden salakuljetusta ja väärinkäyttöä. Nopeiden, helppokäyttöisten ja monipuolisesti eri yhdisteille sopivien analyysimenetelmien kehitys on tärkeää analyysiprosessien tehostamiseksi. Tämän lisäksi esimerkiksi lainvalvontaviranomaiset hyötyisivät kenttäolosuhteissa käytettävästä analyysimenetelmästä, jonka käyttämiseksi ei vaadittaisi asiantuntijoiden erikoisosaamista.

Näytteenyöttöyksikkö ilmanpaineessa tapahtuvalle kiinteiden aineiden kemialliselle ionisaatiolle (engl. atmospheric (pressure) solids analysis probe, ASAP) on yhdisteiden analysoinnissa käytettävä työkalu, jota yhdessä massaspektrometrin (MS) kanssa, voidaan hyödyntää pienten orgaanisten molekyylien analysoinnissa. ASAP lukeutuu menetelmiin, joissa analyytin ionisaatio tapahtuu ympäristön olosuhteissa tyhjiön sijaan (engl. ambient ionization mass spectrometry, AIMS). ASAP-MS-menetelmä mahdollistaa näytedyhdisteiden massaspektrometrin datan keräämisen ilman näytedyhdisteiden kromatografista erottelua.

ASAP-MS:llä voidaan analysoida kiinteitä ja nestemäisiä näytteitä ilman näytteen esikäsitteilyä, ja tuloksia saadaan jopa alle minuutissa. Nämä ominaisuudet tekevät menetelmästä erittäin potentiaalisen työkalun analyysiprosessien tehostamiseksi suurilla näytemääriä analysoiville laboratorioille. Menetelmä ei kuitenkaan vielä tarkkuudeltaan vastaa laajemmin käytettyjä kromatografisen erotteluvaiheen sisältäviä menetelmiä, minkä takia tutkimusta tulee jatkaa ja menetelmää kehittää edelleen, jotta sitä voitaisiin hyödyntää laajasti erilaisissa lääkevalmisteiden analyyseissa.

Avainsanat: ionilähde, laadunvalvonta, lääketeollisuus, massaspektrometria, rikostekninen tutkinta

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	5
2	ASAP-MENETELMÄ	6
2.1	Toimintaperiaate	6
2.2	Haihtumattomien yhdisteiden analysointi	8
2.3	Tekniikkaan yhdistetyt massa-analysaattorit	10
3	MENETELMÄN KÄYTTÖ LÄÄKEVALMISTEIDEN ANALYSOINNISSA	11
3.1	Puhtauden määrittäminen	11
3.2	Väärennettyjen valmisteiden tunnistaminen	14
3.3	Salakuljetuksen ja väärinkäytön valvonta	15
4	MENETELMÄN HYVÄT JA HUONOT PUOLET	17
5	JOHTOPÄÄTÖKSET JA YHTEENVETO	18
	LÄHTEET	19

Lyhenteet

2,5-DHAP	(engl. 2,5-dihydroxyacetophenone) 2,5-dihydroksiasetofenoni
3-NBN	(engl. 3-nitrobenzotrile) 3-nitrobentsonitriili
AI	(engl. ambient ionization) normaaliolosuhteissa tapahtuva ionisaatio
AIMS	(engl. ambient ionization mass spectrometry) normaaliolosuhteissa tapahtuvaan ionisaatioon perustuva massaspektrometria
APCI	(engl. atmospheric pressure chemical ionization) ilmanpaineessa tapahtuva kemiallinen ionisaatio
API	(engl. atmospheric pressure ionization) ilmanpaineessa tapahtuva ionisaatio
ASAP	(engl. atmospheric (pressure) solids analysis probe) näytteensyöttöyksikkö ilmanpaineessa tapahtuvalle kiinteiden näytteiden kemialliselle ionisaatiolle
ASAP-MS	näytteensyöttöyksikkö ilmanpaineessa tapahtuvalle kiinteiden näytteiden kemialliselle ionisaatiolle yhdistettynä massaspektrometriin
DESI	(engl. desorption electrospray ionization) desorptiosähkösumutus-ionisaatio
ESI	(engl. electrospray ionization) sähkösumutus-ionisaatio
GC/API-MS	kaasukromatografi yhdistettynä ilmanpaineessa tapahtuvaan ionisaatioon ja massaspektrometriin
GMP	(engl. good manufacturing practice) hyvät tuotantotavat
HESI	(engl. heated electrospray ionization) lämmitetty sähkösumutus-ionisaatio
IS	(engl. internal standard) sisäinen standardi
LC-MS	(engl. liquid chromatography-mass spectrometry) nestekromatografi yhdistettynä massaspektrometriin
LSI	(engl. laserspray ionization) laserssumutus-ionisaatio
MA-ASAP	(engl. matrix assisted ASAP) matriisiavusteinen ASAP
MAIV	(engl. matrix-assisted ionization vacuum) matriisiavusteinen ionisaatiotyhjiö
MS	(engl. mass spectrometer) massaspektrometri
MS/MS	(engl. tandem mass spectrometry) tandem massaspektrometria
NPS	(engl. new psychoactive substances) uudet psykoaktiiviset aineet
QMS	(engl. quadrupole mass spectrometer) kvadrupolimassaspektrometri

1 Johdanto

Näytteensyöttöyksikkö ilmanpaineessa tapahtuvalle kiinteiden aineiden kemialliselle ionisaatiolle (Atmospheric (Pressure) Solids Analysis Probe, ASAP) on työkalu, jota voidaan hyödyntää pienten orgaanisten molekyylien analysoinnissa yhdessä massaspektrometrin kanssa. Menetelmän kehitys alkoi yhdysvaltalaisen kemistin, John Fennin vierailusta DuPontin tutkimuslaitoksella vuonna 2002 (Mcewen et al., 2014). Fenn oli innoissaan itseohjautuvan sydänlankasähkösumutuksen mahdollisuuksista. Tämän jälkeen DuPontin tutkijat alkoivat tehdä tutkimusta siitä, miten sydänlankasumutusta (engl. wick spray) voitaisiin käyttää liuosten muuntamisessa kaasumaiseksi kontrolloidusti. Tutkimuksessa kehitettiin GC/API-MS -laitteistot, joissa kaasukromatografi (GC) on yhdistetty ilmanpaineessa tapahtuvaan ionisaatioon (atmospheric pressure ionization, API) ja massaspektrometriin (MS). Kehityksen aikana käytettiin ASAP-menetelmän alkeellista muotoa näytteiden nopeaan analysointiin. Menetelmän käyttömahdollisuuksia analytiikassa ei kuitenkaan huomioitu ennen vuotta 2005 (Mcewen et al., 2014).

ASAP lukeutuu menetelmiin, joissa analyytin ionisaatio tapahtuu normaaleissa olosuhteissa tyhjiön sijaan (ambient ionization mass spectrometry, AIMS) (Henderson et al., 2024). AIMS-menetelmät voidaan jakaa pääionisaatiotekniikoihin, joista ASAP kuuluu ilmanpaineessa tapahtuvan kemiallisen ionisaation (atmospheric pressure chemical ionization, APCI) alle (Henderson et al., 2024). ASAP-MS mahdollistaa MS-datan keräämisen ilman näytesyhdisteiden erityistä esikäsittelyä tai niiden kromatografista erottelua (Lee & Wood, 2022; McCullough et al., 2020). Menetelmän ominaisuudet mahdollistavat yhdisteiden analysoinnin nopeammin kuin perinteisillä menetelmillä, kuten nestekromatografia-massaspektrometrialla (liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS) (McCullough et al., 2020).

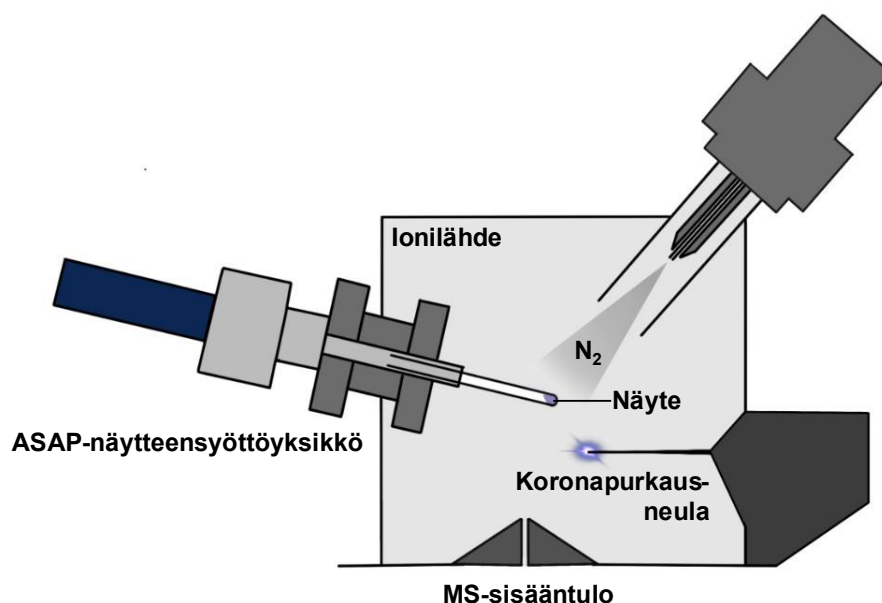
Erilaiset lääkevalmisteiden puhtauteen, lääkeväärennösten havaitsemiseen sekä lääkkeiden väärinkäytön ja salakuljetuksen valvontaan liittyvät analyysit ovat välttämättömiä sekä ihmisten yleisen terveyden ylläpitämiseksi että lainvalvontaviranomaisten työn helpottamiseksi (Frinculescu et al., 2024; Mathias, Burns, et al., 2024). Koska lääkevalmisteita analysoidaan paljon, tarvitaan entistä tehokkaampia ja tarkempia analyysimenetelmiä prosessien tehostamiseksi. Erityisesti lainvalvonnan näkökulmasta mahdollisuus analysoida yhdisteitä nopeasti kenttäolosuhteissa helpottaisi ja tehostaisi työtä huomattavasti (Frinculescu et al., 2024). Analysointia tehostaisi myös se, että menetelmien käyttöön ei erikseen tarvittaisi erityisiä asiantuntijoita.

Tässä tutkielmassa käsitellään ASAP-MS -menetelmän toimintaa sekä sen käyttöä lääkevalmisteiden analysoinnissa. Lääkevalmisteiden analysointia ASAP:lla tarkastellaan esimerkkitapausten kautta.

2 ASAP-menetelmä

2.1 Toimintaperiaate

ASAP-menetelmässä (kuva 1) suoraan API-lähteeseen syötetyt yhdisteet muunnetaan kaasumaiseen muotoon kuuman kaasuvirran avulla ja ionisoidaan (Mcewen et al., 2014). Ionisoidut yhdisteet analysoidaan massa-analysaattorin avulla. Tässä kappaleessa esitellään ASAP-menetelmän perustoimintaperiaate, joka soveltuu haihtuvien yhdisteiden analysointiin.



Kuva 1. Näytteen analysointi ASAP-MS-menetelmällä, jossa näytteensyöttöyksikkö ilmanpaineessa tapahtuvalle kiinteiden aineiden kemialliselle ionisaatiolle on yhdistetty massaspektrometriin.

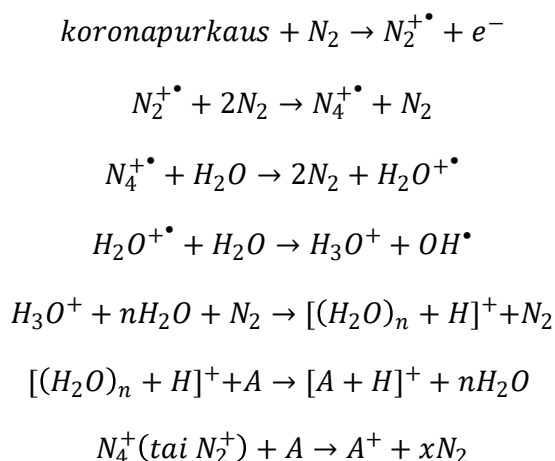
Analyysia varten pieni määrä analysoitavaa näytettä asetetaan näytteensyöttöyksikköön (engl. probe) kiinnitetyn borosilikaattilasista valmistetun sulamispistekapillaarin päähän (Mathias, Burns, et al., 2024). ASAP:n avulla voidaan analysoida kiinteitä tai nestemäisiä näytteitä (Mathias, Burns, et al., 2024). Analysoitavat näytteet voivat olla biologisia yhdisteitä, eliöitä tai kudoksia, syntetisoituja yhdisteitä tai polymeerejä (Mcewen et al., 2014). Analyyttien polaarisuudet voivat vaihdella matalasta korkeaan, ja niiden molekyyli­massan tulisi olla 100 – 1500 u (Gross, 2017). Näyttemateriaalia voidaan sen laadusta riippuen applikoida kapillaariin eri tavoin. Materiaaleja tai puhtaita yhdisteitä voidaan hieroa sulamispistekapillaarin suljettuun

päähän pintayhdisteiden analyysia varten (Mcewen et al., 2014). Biologisia tai polymeerinäytteitä analysoidessa pieni määrä näytettä voidaan syöttää sisään kapillaarin avoimeen päähän (Mcewen et al., 2014). Nestemäisiä näytteitä voidaan applikoida kapillaariin joko kastamalla kapillaarin pää näytteeseen tai pipetoimalla pieni tilavuus näytettä kapillaarin avoimeen päähän (Henderson et al., 2024). Näytteen applikoinnissa täytyy huomioida, että kapillaarin ulkopinnalla olevalla, erityisesti jauhemaisella näytteellä on riski kontaminoitua, kun kapillaaria syötetään laitteeseen (Gross, 2017). Jos kapillaari on kastettu nestemäiseen näytteeseen, on peräkkäisten analyysien välisen ristikontaminaation riski suuri (Gross, 2017). Kontaminaatoriskin minimoimiseksi ylimääräinen näytemateriaali tulee aina pyyhkiä pois kapillaarin pinnalta ennen analyysia (Gross, 2017; Mcewen et al., 2014).

Näytteesyöttöyksikkö asetetaan analyysilaitteiston sumutusalueelle niin, että näytteen sisältävään sulamispistekapillaariin osuu kuuma kaasuvirta (Gross, 2017). Kapillaari asetetaan laitteeseen aina siten, että kapillaarin pää, johon näyte on syötetty, kohdistetaan kaasuvirtaan (Mcewen et al., 2014). Kaasuvirta desorboi analyytit kapillaarin pinnalta kaasufaasiin (Mathias, Burns, et al., 2024). Kuumen kaasuvirran vaikutuksesta näytemateriaalin haihtuvat yhdisteet nebulisoituvat ja desolvioituvat, jolloin ne muuttuvat kaasumaisiksi molekyyliksi (Mcewen et al., 2014). Desolvaatiokaasuna käytetään yleensä 350–500 °C:seen kuumennettua typpikaasua (Gross, 2017). Kaasuvirran syöttö näytteeseen tapahtuu APCI-lähteen tai lämmitetyn sähkösumutusionisaatiolähteen (engl. heated electrospray ionization, HESI) kautta (Gross, 2017). Kaasuvirran syötön mahdollistamiseksi kaupalliseen APCI- tai HESI-lähteeseen tulee tehdä modifikaatio: sumutusalueen ympäröivään rakenteeseen tehdään pieni aukko, jonka kautta kaasuvirta voidaan syöttää sumutusalueelle. Modifikaatio ei estä APCI-lähteen normaalia käyttöä, sillä aukko voidaan tarvittaessa peittää tulpalla (Gross, 2017).

Ennen analysointia kaasumaiseen muotoon saatetut näytemolekyylit ionisoidaan (Mcewen et al., 2014). Ionisaatio alkaa ionilähteestä syntyvän sähköpurkauksen, koronapurkauksen, avulla (Mcewen et al., 2014). Ionilähteenä ASAP-menetelmässä käytetään APCI- tai ESI-lähdettä, johon liitetään koronapurkaus (Gross, 2017; McCullough et al., 2020; Mcewen et al., 2014). Purkaus, jonka muodostaa korkea, 3–6 kV suuruinen jännite, johdetaan metalliseen koronapurkausneulaan (Burns et al., 2022). Neulasta kaasumolekyyliä kohti suuntautuva sähköpurkaus ionisoi sumutustilaan johdettua typpikaasua, mikä johtaa useisiin ioni-molekyyli-reaktioihin (Mcewen et al., 2014). Ilmanpaineessa tapahtuvat ioni-molekyyli-reaktiot tapahtuvat nopeasti, sillä törmäysajat ovat suuruusluokassa 10^{-9} s (Gross, 2017). Näissä reaktioissa muodostuu reagentti-ioneja, jotka vuorostaan reagoivat kaasumaisten analyyttimolekyylien kanssa ionisoiden molekyylit. Tyypillisimmin analyyttimolekyylit

ionisoituvat oksoniumionin H_3O^+ protoninsiirtoreaktiolla (Mcewen et al., 2014). Reagentti-ionien muodostumista sekä analyyttimolekyylien ionisoitumista oksonium-ionien vaikutuksesta kuvaavat reaktioyhtälöt on esitetty kaaviossa 1 (Gross, 2017; Mcewen et al., 2014). Oksoniumioni H_3O^+ on tarpeeksi hapan ionisoidakseen suurimman osan orgaanisista yhdisteistä ASAP-menetelmässä (Mcewen et al., 2014). Lisäksi ionisaatio on usein riittävän eksoterminen fragmentaation aikaansaamiseksi (Mcewen et al., 2014).



Kaavio 1. Koronapurkauksen aikaansaama analyytin ionisaatioreaktio, jossa A on analyytti ja $n=1-4$ (Gross, 2017; Mcewen et al., 2014).

ASAP-menetelmässä detektorina käytetään massaspektrometria. Analyytti-ionit johdetaan MS-sisääntulon kautta analysaattoriin. MS-laitteiston parametrit tulee valita analysoitavien yhdisteiden ominaisuuksien mukaisesti. Yhdisteiden tunnistusvarmuutta voidaan parantaa ionilähteessä tapahtuvalla fragmentaatiolla (Mathias, Amerio-Cox, et al., 2024; Mathias, Burns, et al., 2024). Kartiojännitettä muuttamalla voidaan saada aikaan useita yhdisteille ominaisia tuoteioneita, mikä auttaa yhdisteiden selektiivisessä analysoinnissa (Mathias, Amerio-Cox, et al., 2024; Mathias, Burns, et al., 2024).

2.2 Haihtumattomien yhdisteiden analysointi

Edellisessä kappaleessa kuvatulla tavalla käytettynä ASAP-MS -menetelmällä on saatu erittäin hyviä tuloksia, haihtuvien ja puolihaihtuvien yhdisteiden analyyseissa (Mathias, Burns, et al., 2024). Menetelmällä ei kuitenkaan sellaisenaan voida onnistuneesti analysoida haihtumattomia yhdisteitä. Menetelmän hyvien ominaisuuksien takia on hyödyllistä laajentaa sen käyttömahdollisuuksia myös näille yhdistetyypeille sopivaksi (Mathias, Burns, et al., 2024). Tässä kappaleessa tarkastellaan modifikaatioita, jotka mahdollistavat menetelmän hyödyntämisen myös haihtumattomien yhdisteiden analysoinnissa.

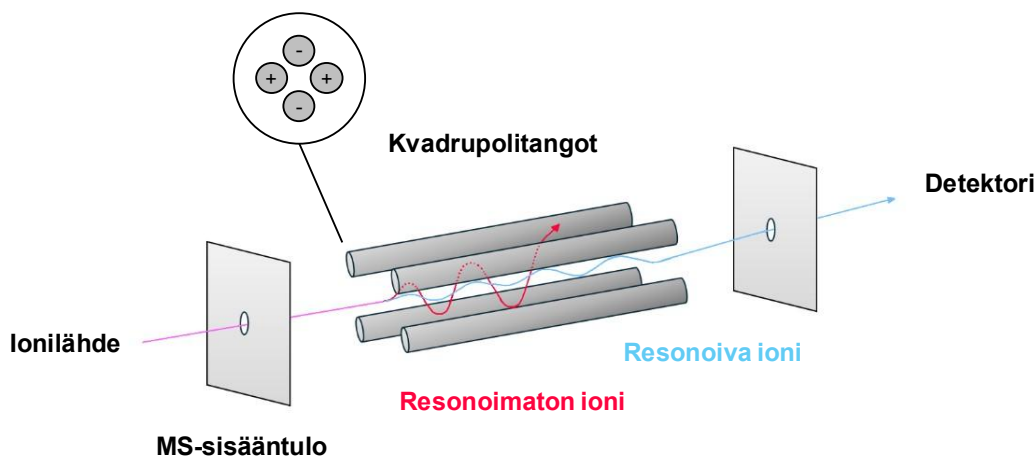
Eräs tapa, jolla ASAP:ta on käytetty onnistuneesti erittäin poolisten, haihtumattomien yhdisteiden analyysissa, on desorptiosähkösumutus-ionisaation (engl. desorption electrospray ionization, DESI) kaltaisen ionisaatiomenetelmän käyttäminen (Lloyd et al., 2009). Näyte voidaan tässä tapauksessa applikoida sulamispistekappilaarin pinnalle ja pyyhkiä pois, jolloin kapillaarin pinnalle jää näytejäämä. DESI:n kaltaista menetelmää käytettäessä HESI-lähteen kautta syötetään muurahaishappoliuosta sumutusalueelle. HESI-lähde tulee suunnata oikeaan linjaan kapillaarin suhteen niin, että sähkösumutuksen varaamat liuospartikkelit liukuvat kapillaarin pintaa pitkin ja ionisoivat analyytin (Lloyd et al., 2009).

Haihtumattomien yhdisteiden analysointi on onnistunut myös lasersumutus-ionisaatiota (engl. laserspray ionization, LSI) käyttämällä (Zydel et al., 2010). Menetelmää käytettäessä matriisissa oleva analyytti applikoidaan kapillaarin pinnalle sen yhdelle sivulle. Lasersäde suunnataan kohdentavan linssin läpi näytteeseen niin, että säde törmää näytteeseen kulkematta läpi kapillaarista. Säde desorboi analyytin, joka siirtyy lämmitettyyn MS-sisääntuloon ja ionisoituu. LSI-menetelmän hyvänä puolena haihtumattomien yhdisteiden analyysin mahdollistamisen lisäksi on se, että useita näytteitä voidaan applikoida samalle kapillaarille. Kun kukin näyte applikoidaan kapillaarin yhdelle sivulle, voidaan näytteensyöttöyksikköä laitteessa pyörittämällä analysoida jopa neljä näytettä minuutissa (Zydel et al., 2010).

Uudempi menetelmä, joka muuntaa sekä haihtuvat että haihtumattomat yhdisteet kaasumaisiksi ioneiksi on matriisiavusteisen ionisaatiotyhjön (engl. matrix-assisted ionization vacuum, MAIV) toimintaan perustuva matriisiavusteinen ASAP (engl. matrix assisted ASAP, MA-ASAP) (Chakrabarty et al., 2013; McEwen et al., 2014). Menetelmän käyttöä varten 3-nitrobenzoniitriilmatriisin (3-NBN) ja analyytin sisältävä näyte applikoidaan sulamispistekapillaarin pinnalle, joka asetetaan laitteistoon lähelle MS-sisääntuloaukkoa (Chakrabarty et al., 2013). Analyytti muuntuu 3-NBN-matriisin mukana alkuperäisestä olomuodostaan kaasumaisiksi ioneiksi, kun näytettä lämmitetään. Analyytti ionisoidaan HESI- tai APCI-lähteen kautta näytteeseen syötetyn lämpimän typpikaasuvirran avulla. Toisin kuin haihtuvia yhdisteitä analysoidessa, MA-ASAP:ssa typpikaasuvirran lämpötilaksi riittää 65–100 °C. Matriisina voidaan käyttää myös 2,5-dihydroksiasetofenonia (2,5-DHAP), mutta tällöin kaasun lämpötilan tulee olla hieman korkeampi: 90–120 °C. 3-NBN tai 2,5-DHAP -matriisin yhdistäminen analysoitavaan näytteeseen mahdollistaa yksinkertaisen, tarkan ja nopean analysoinnin laajalle kirjolle yhdisteitä (Chakrabarty et al., 2013).

2.3 Tekniikkaan yhdistetyt massa-analysaattorit

Yksi yleisimmin yhdessä ASAP:n kanssa käytetyistä massa-analysaattoreista lääkevalmisteiden analysoinnissa on yksöiskvadrupoli. Kvadrupolimassaspektrometri (engl. quadrupole mass spectrometer, QMS) on eniten käytetty massaspektrometryyppi kliinisessä ja oikeuslääketieteellisessä lääkkeiden analysoinnissa (Saitman, 2019). QMS koostuu ionilähteestä, kvadrupolista tai useista peräkkäisistä kvadrupoleista ja detektorista (Jousten, 2020; Saitman, 2019). Yksöiskvadrupolimassaspektrometrissä kvadrupoleja on vain yksi. Kvadrupoli suodattaa analysaattoriin syötetyt ionit niiden massa-varaus-suhteen perusteella (Jousten, 2020). Kvadrupolissa on neljä symmetrisesti ionisäteen kulkureitille aseteltua rinnakkaista metallitankoa, joista vastakkaiset ovat keskenään samalla tavalla sähköisesti varautuneet (Honour, 2003). Yhteen tankopariin syötetään radiotaajuuksinen vaihtovirta ja toiseen tasavirta (Saitman, 2019). Tankojen varaukset asetetaan analysoitavien ionien massa-varaussuhteen mukaisesti niin, että vain halutut ionit pääsevät kulkemaan kvadrupolin läpi detektorille. Tankoparien varaukset muodostavat X- ja Y-akselin, ionien kulkuradan ollessa Z-akselin suuntainen. Kevyemmät ionit saavat energiaa vaihtovirtakentästä ja värähtelevät kasvavalla amplitudilla, kunnes törmäävät tankoihin ja poistuvat kentästä. Varautuneet tangot aiheuttavat muutoksia raskaampien ionien stabiiliudessa, jolloin ionit törmäävät tankoihin (Saitman, 2019). QMS:n toiminta on esitetty kuvassa 2.



Kuva 2. Kvadrupolimassaspektrometrin toimintaperiaate.

RADIAN™ ASAP Direct Mass Detector on Watersin™ kompakti kannettava ASAP-MS -laitteisto (*RADIAN ASAP Direct Mass Detector*, 2025). Laitteistossa näytteensyöttö tapahtuu ASAP-näytteensyöttöyksikön avulla ja analysointi yksöiskvadrupolimassaspektrometrillä. Laitteisto on helppokäyttöinen, eikä sen käyttämiseen tarvita erityisiä alan asiantuntijoita

(*RADIAN ASAP Direct Mass Detector*, 2025). RADIAN ASAP -tekniikan on osoitettu soveltuvan yleisiä laittomia lääkeaineita sisältävien valmisteiden yksinkertaiseen seulontaan (Lee et al., 2024). Laitteiston analyysinopeuden, helppokäyttöisyyden ja tulosten luotettavuuden ansiosta se on potentiaalinen ratkaisu kiireisten laboratorioden, kuten rikoslääketieteellisten laboratorioden, ruuhkien hallinnassa (Lee et al., 2024).

3 Menetelmän käyttö lääkevalmisteiden analysoinnissa

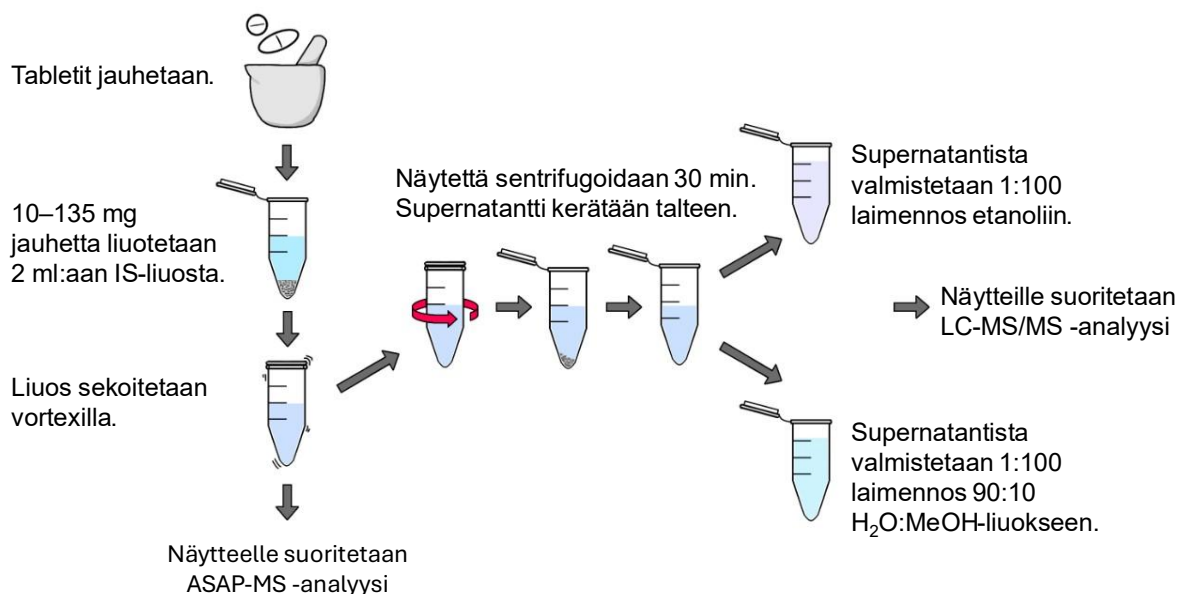
3.1 Puhtauden määrittäminen

Lääkevalmisteet ovat monimutkaisia tuotteita (Shadle, 2004). Niiden laadunvalvonta on tärkeää, sillä huonolaatuisen lääkkeen käyttäminen saattaa johtaa jopa kuolemaan. Toisin kuin useiden muiden tuotteiden kohdalla, kuluttajan on mahdotonta tunnistaa huonolaatuinen lääkevalmiste (Shadle, 2004). Lääkevalmistajien toimintaa ohjaa vähimmäisstandardi GMP, jolla tarkoitetaan hyviä tuotantotapoja (engl. good manufacturing practice). GMP määrittää tarkasti lääkevalmisteiden valmistuksen ja laadunvalvonnan prosessien etenemisen (Patel & Chotai, 2008). Sen tarkoituksena on varmistaa lääkkeiden korkea laatu ja valmisteiden sekä valmistuserien tasalaatuisuus (Mathias, Burns, et al., 2024). Laadun varmistamiseksi lääkevalmisteita analysoidaan kontrollinäytteiden avulla (Mathias, Burns, et al., 2024).

Mathias et al. (Mathias, Burns, et al., 2024) tarkastelivat tutkimuksessaan ASAP:n käytettävyyttä formuloitujen lääkkeiden puhtauden nopeaan määrittämiseen. Tutkimuksen tarkoituksena oli kehittää edullinen, yksinkertainen ja nopea menetelmä lääkkeiden puhtauden määrittämiseksi 30 % tarkkuudella, jotta lääkkeitä olisi mahdollista nopeasti tunnistaa ja lajitella matalan, keskimääräisen ja korkean puhtaustason valmisteisiin (Mathias, Burns, et al., 2024). Tutkittaviksi lääkkeiksi valittiin parasetamolivalmisteita edustamaan korkean ja keskimääräisen puhtausluokan lääkkeitä ja loratadiinivalmisteita edustamaan matalan puhtausluokan lääkettä. Lääkkeet valikoitiin niiden hyvän saatavuuden, kontrolloimattomuuden sekä koostumusten takia. Puhtausluokkia mallinnettiin valmisteiden sisältämän aktiivisen aineen pitoisuuden avulla. ASAP-MS -tuloksia verrattiin LC-MS/MS:lla saatuihin sekä laskennallisesti arvioituihin puhtaustuloksiin (Mathias, Burns, et al., 2024).

Tutkimuksessa analysoitiin neljää eri parasetamolivalmistetta, joiden oli ilmoitettu sisältävän 500 mg tai 1000 mg parasetamolia (Mathias, Burns, et al., 2024). Lisäksi analysoitiin kahta loratadiinivalmistetta, joiden kummankin oli ilmoitettu sisältävän 10 mg loratadiinia. Analyyseissä käytettiin apuna kiniinistä ja terfenadiinista valmistettuja sisäisiä standardeja (engl. internal standard, IS), ja lääkenäytteiden pitoisuuksia tarkasteltiin standardisuorien

avulla. IS-liuoksina käytettiin 1 mg/ml etanoliin valmistettua kiniiniliuosta sekä etanoliliuosta, johon lisättiin 1 mg/ml sekä kiniiniä että terfenadiinia. Parasetamolista ja loratadiinistä valmistettiin standardiliuokset konsentraatioilla 0,1; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1; 2,5; 5 ja 7,5 mg/ml käyttäen liuottimena IS-liuoksia. Lääkenäytteet ASAP-MS sekä LC-MS/MS-analyysihin esikäsiteltiin kuvan 3 osoittamalla tavalla. Parasetamolistandardinäytteisiin lisättiin 300 ng/ml ja loratadiinistandardinäytteisiin 1000 ng/ml IS-liuosta (Mathias, Burns, et al., 2024).



Kuva 3. Näytteenvalmistusprosessin kuvaus ASAP-MS:lla (näytteenyöttöyksikkö ilmanpaineessa tapahtuvalle kiinteiden aineiden kemialliselle ionisaatiolle yhdistettynä massaspektrometriin) ja LC-MS/MS:lla (nestekromatografi yhdistettynä tandem massaspektrometriaan) analysoitaville näytteille (Mathias, Burns, et al., 2024).

Kiniini ja terfenadiini paransivat molemmat tulosten lineaarisuutta ja toistettavuutta (Mathias, Burns, et al., 2024). ASAP-MS:n havaittiin määrittävän lääkevalmisteiden pitoisuuksia todellisia pitoisuuksia suuremmiksi, minkä havaittiin lisääntyvän, kun IS oli valmistettu terfenadiinista. Lisäksi terfenadiinin huomattiin lisäävän vaihtelevuutta rinnakkaisnäytteiden välillä. Näistä syistä tutkimuksessa päädyttiin käyttämään IS-liuoksena kiniiniliuosta. Standardisuorissa ASAP-MS -tulosten välillä havaittiin suurempaa vaihtelua LC-MS/MS -tuloksiin verrattuna. Kuitenkin molemmilla menetelmillä saavutettiin samankaltaiset R²-arvot, mikä osoitti, että myös ASAP-MS:lla voidaan saavuttaa tarvittava lineaarisuus. Standardisuoria käyttäen tehtiin yksittäisten standardinäytteiden konsentraatioiden määrittäykset (engl. single-point calibration measurements). Tulokset osoittivat yksittäisten näytteiden nopeiden konsentraation määrittysten olevan mahdollisia kyseisellä tekniikalla (Mathias, Burns, et al., 2024).

Näytteet kaupallisista lääkkeistä valmistettiin yhdistämällä useita tabletteja tai jauhepusseja valmistetta kohden ja punnitsemalla näistä 10 mg analysoitavaksi (Mathias, Burns, et al., 2024). Lääkevalmisteiden arvioitu puhtaus laskettiin tabletin tai jauhepussin keskimääräisen massan ja pakkauksissa ilmoitettujen pitoisuuksien avulla. Valmisteiden odotettu puhtausprosentti voi vaihdella välillä 80–115 % odotetusta annoksesta. LC-MS/MS:llä saadut tulokset lääkevalmisteiden puhtaudesta osuivat odotetun puhtauden alueelle, ja tuloksia käytettiin tutkimuksessa todellisen puhtauden arvoina. Parasetamolivalmisteita analysoidessa ASAP-MS -tulosten arvot olivat korkeampia, kuin LC-MS/MS -tuloksissa, eivätkä osuneet odotetun puhtauden alueelle. Esimerkiksi erään parasetamolivalmisteen puhtaus oli ASAP-MS:n mukaan 121 ± 10 % ja LC-MS/MS:n mukaan 99 ± 7 %, kun arvioitu puhtaus oli 90 % (72–104 %). Loratadiininäytteillä analyytin pieni pitoisuus aiheutti odotettua matalampia arvoja tuloksissa molemmilla menetelmillä. Esimerkiksi erään loratadiinivalmisteen puhtaus oli ASAP-MS:n mukaan $4,6 \pm 0,9$ % ja LC-MS/MS:n mukaan $6,8 \pm 0,1$ %, kun arvioitu puhtaus oli 7 % (6-8 %). Tämän takia myöhempiä analyysieja varten näytemäärää kasvatettiin loratadiinin kohdalla kokonaisuksi tabletteihin ja parasetamolin kohdalla 50 mg:aan (Mathias, Burns, et al., 2024).

Tutkimuksen viimeisiin analyysieihin otettiin jokaisesta lääkevalmisteesta kolme tablettia, joiden puhtaudet määritettiin edellä mainitulla tavalla, suuremmalla näytemäärällä (Mathias, Burns, et al., 2024). Näissä tuloksissa havaittiin selkeä parannus edellisiin tuloksiin. Parasetamolinäytteiden analyysien ASAP-MS ja LC-MS/MS -tuloksissa havaittiin noin 5–20 prosenttiyksikön eroja. Loratadiininäytteiden analyysien ASAP-MS -tulokset vastasivat noin 1–3 prosenttiyksikön tarkkuudella LC-MS/MS -tuloksia. ASAP-MS tulosten arvot olivat pääsääntöisesti korkeampia, kuin muut tulokset. ASAP-MS:llä onnistuttiin jokaisessa analyysissa kuitenkin määrittämään lääkevalmisteen puhtaus 30 %:n tarkkuuden rajoissa (Mathias, Burns, et al., 2024). ASAP-MS ei siis tarkkuudeltaan vastaa LC-MS/MS:aa, mutta antaa tarpeeksi oikeansuuntaisia tuloksia ainakin alustavaksi analyysimenetelmäksi. Eroa tarkkuudessa selittää muun muassa näytteen esikäsittelyvaiheen puute ennen analyysia.

Tutkimus osoittaa, että ASAP-MS -menetelmällä voidaan saada LC-MS/MS -menetelmällä saatujen tulosten kanssa vertailukelpoisia tuloksia lääkevalmisteiden puhtautta määrittäessä (Mathias, Burns, et al., 2024). ASAP-tuloksissa havaittiin suurempaa vaihtelua verrattuna LC-MS/MS:aan. ASAP-analyysin nopeus kuitenkin mahdollistaa useiden rinnakkaisnäytteiden analysoinnin tehokkaasti, mikä parantaa tulosten luotettavuutta. Analyysin tarkkuutta onnistuttiin parantamaan näytteeseen lisätyn, kiniinistä valmistetun, sisäisen standardin avulla. ASAP-MS -menetelmä on tutkimuksen perusteella käyttökelpoinen

lääkevalmisteiden puhtauden määrittämiseksi esimerkiksi laadunvalvontatarkoituksessa (Mathias, Burns, et al., 2024). Koska menetelmän tulosten tarkkuus ei ole LC-MS/MS:aan verrattuna yhtä hyvä, voisi ASAP-MS sopia esimerkiksi lääkevalmisteiden nopeaan alustavaan analysointiin.

3.2 Väärennettyjen valmisteiden tunnistaminen

Väärennetyt lääkkeet ovat laittomia tuotteita, joita rikollisjärjestöt valmistavat ja myyvät väittäen niiden olevan oikeita lääkevalmisteita (Smillie et al., 2024). Lääkeväärennökset aiheuttavat merkittävää haittaa sekä aitoja lääkevalmisteita valmistavien ja myyvien yritysten maineelle että kuluttajien turvallisuudelle (Smillie et al., 2024). Näistä syistä on tärkeää kehittää analyysimenetelmiä väärennettyjen lääkevalmisteiden nopean havaitsemisen mahdollistamiseksi.

Smillie et al. (Smillie et al., 2024) tarkastelivat tutkimuksessaan ASAP-MS -menetelmän käytettävyyttä väärennettyjen ja huonolaatuisten lääketablettien havaitsemisessa. Tutkimuksessa analysoitiin syöpälääke osimertinibia, vastaavaa väärennöstä sekä plasebotabletteja. Lääkevalmistenäytteet valmistettiin 40 mg:n sekä 80 mg:n osimertinibitableteista, joita kumpaakin otettiin kolmesta erästä: 40 mg:n tabletteja 20 kappaletta ja 80 mg:n tabletteja 10 kappaletta. Lisäksi näytteet valmistettiin myös lääkkeen koostumusta vastaavista plasebotableteista sekä kahdesta huonolaatuista lääkettä edustavasta valmisteesta, jotka sisälsivät osimertinibia, mutta vähemmän kuin aidot lääkevalmisteet. Näytteet valmistettiin jauhamalla tabletit homogeenisiksi jauheiksi (Smillie et al., 2024).

Näytteet analysoitiin RADIAN™ ASAP -laitteistolla (Smillie et al., 2024). Analyysin parametrit valittiin osimertinibin detektoinnin kannalta parhaiksi: desolvaatiokaasun lämpötilaksi asetettiin 600 °C, koronapurkauksen virraksi 3 µA ja kartiojännitteeksi 10 V. Näytteet applikoitiin kastamalla sulamispistekapillaarin pää jauhemaiseen näytteeseen. Data analysoitiin LiveID™ (v.2.0) -ohjelman avulla spektrikirjastoon vertaamalla. Spektrikirjaston mallispektrien luomiseksi jokaista tablettierää kohti suoritettiin 50 rinnakkaisanalyysiä, joista saatujen tulosten perusteella luotiin referenssispektri (Smillie et al., 2024).

Spektrikirjastoa luodessa havaittiin placeso-tablettien ja lääkeainetta sisältävien tablettien välillä datassa selkeä ero (Smillie et al., 2024). Lääkeainetta sisältävien tablettierien datapisteet osuivat samoille alueille, mikä osoitti erien välisen tasalaatuisuuden. Plasebotablettien datassa havaittiin erottumista, mikä selittyy todennäköisesti erien välisillä laatueroilla. Spektrimallin oikeellisuuden arvoksi todettiin validointitestien avulla 74,81 %, mikä on verrattain matala arvo. Testauksen aikana saatiin 83 virheellistä tulosta, joista 80 oli aitojen tablettien analyysistä. Tämän havaittiin johtuvan mallin vaikeuksista erottaa eri

vahvuisia lääkevalmisteita toisistaan. Malli erotti kuitenkin onnistuneesti toisistaan lääkeainetta sisältävät tabletit ja plasebo-tabletit. Se todettiin toimivaksi tutkimuksen tarkoitusta varten, sillä suurin osa väärennetyistä lääkevalmisteista ei sisällä vaikuttavaa lääkeainetta. Jokaiselle tablettierälle suoritettiin viisi analyysia. Analyysit suoritettiin kolmesti kolmen päivän, kuuden päivän ja 14 päivän kuluttua mallin luomisesta. Analyysien avulla tarkkailtiin mallin vakautta (Smillie et al., 2024).

Mallin tunnistusvarmuuden havaittiin heikkenevän hieman ajan kuluessa (Smillie et al., 2024). Kaikki näytteet tunnistettiin 100 % onnistuneesti ensimmäisissä analyyseissa, jotka suoritettiin kolmen päivän kuluttua. Kuuden päivän kuluttua suoritetuissa analyyseissä yhden 40 mg:n osimertinibitablettierän ja yhden 40 mg:n plasebo-erän tunnistuksen onnistumisprosentti oli 80 % ja 80 mg:n plasebo-erän tunnistuksen 60 %. 14 päivän kuluttua suoritetuissa analyyseissa yhden 80 mg:n osimertinibitablettierän tunnistus onnistui 60 %:sesti ja toisen 80 mg:n osimertinibitablettierän ja 80 mg:n plasebo-erän 80 %:sesti. Vaikka mallin tunnistusvarmuudessa havaittiin puutteita, tunnistusvarmuus oli kaikissa analyyseissa vähintään 60 % (Smillie et al., 2024). Tämä osoittaa rinnakkaisnäytteiden tarpeellisuuden tulosten oikeellisuuden varmistamiseksi. Näiden analyysien jälkeen suoritetuissa lisäanalyyseissa mallilla onnistuttiin erottamaan toisistaan aidot lääkevalmisteet sekä huonolaatuiset valmisteet, jotka sisälsivät lääkeainetta vähemmän kuin aidot valmisteet (Smillie et al., 2024). Tunnistus onnistui myös analyyseissa, jotka suoritettiin 17 ja 42 päivän kuluttua mallin luomisesta (Smillie et al., 2024).

Tutkimuksen tulokset osoittavat menetelmän olevan nopea ja luotettava tapa analysoida lääkevalmisteita. Menetelmällä onnistuttiin analysoimaan näytteitä esikäsittelystä datan analysointiin alle kahdessa minuutissa (Smillie et al., 2024). Vaikka menetelmää tulee vielä kehittää ennen laajaa käyttöönottoa, osoittaa tutkimus sen olevan erittäin käytännöllinen tulevaisuudessa. Menetelmän yksinkertaisuuden ansiosta se mahdollistaa lääkkeiden analysoinnin myös ei-asiantuntijoiden tekemänä, esimerkiksi kenttäolosuhteissa takavarikointitilanteissa.

3.3 Salakuljetuksen ja väärinkäytön valvonta

Lääkkeiden salakuljetus ja väärinkäyttö on kasvava ongelma vankiloissa ympäri Eurooppaa (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction et al., 2018). Erityisesti uusien psykoaktiivisten aineiden (engl. new psychoactive substances, NPS) käytön on huomattu olevan laajalle levinnyt ongelma eurooppalaisissa vankiloissa. Tämänhetkisten tutkimusten mukaan NPS-yhdisteistä yleisimmin vankiloissa käytettyjä aineita ovat synteettiset

kannabinoidit. Aineet ovat kemiallisesti monimuotoisia, mikä aiheuttaa hankaluuksia niiden analyttisessä identifioinnissa ja vaikeuttaa niiden havaitsemista (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction et al., 2018). Lääkeaineiden analysoinnin mahdollistaminen on tärkeää sekä oikeudellisista että haittojen vähentämisen näkökulmasta (Norman et al., 2020).

Englannin ja Walesin vankiloissa arviolta jopa 60–90 % vangeista käyttää synteettisiä kannabinoideja (Lee & Wood, 2022). Lääkkeiden salakuljetusta vankiloihin tapahtuu mm. lääkeaineilla kyllästettyjen paperien, kuten kirjeiden mukana. Lee ja Wood (Lee & Wood, 2022) arvioivat tutkimuksessaan RADIANT™ ASAP-MS -menetelmän käytettävyyttä paperiin uutettujen lääkkeiden seulonnassa. Tutkimuksessa paperinäytteinä käytettiin viittä erilaista paperia: 80 gsm valkoista paperia, sanomalehtipaperia, postikorttia, kirjekuoripaperia sekä kiiltäväpintaista, tyypillisesti aikakauslehdissä käytettävää paperia. Osa papereista sisälsi mustetta, osa ei. Näytteitä valmistettiin uuttamalla papereita 17 yleisellä lääkeaineella. Lisäksi näytteitä valmistettiin Leen ja Woodin mukaan useista NPS-yhdisteistä (Lee & Wood, 2022).

Lääkeaineita uutettiin papereihin pipetointimenetelmällä sekä liotusmenetelmällä (Lee & Wood, 2022). Pipetointimenetelmässä 50 µl:n erä sertifioitua vertailumateriaalia pipetoitiin 1 cm × 1 cm -kokoisille paperinpaloille. Vertailumateriaalina käytettiin lääkeaineiden 1 mg/ml-metanoliliuosta. Paperit asetettiin tämän jälkeen lasipinnalle kuivumaan 30 minuutin ajaksi. Liotusmenetelmässä 4 cm × 4 cm -kokoiset paperinpalat laitettiin dekantterilasiin, jossa oli laimennettua vertailumateriaalia. Vertailumateriaalina myös tässä menetelmässä oli lääkeaineiden 1 mg/ml-metanoliliuos. Tämän jälkeen paperinpalat asetettiin lasipinnalle kuivumaan 30 minuutin ajaksi. Kuivuneista paperinpaloista otettiin näytepalat 6 mm:n rei'ittimellä. Lääkeaineita sisältämättömät paperinäytteet esikäsiteltiin vastaavalla tavalla käyttämällä vertailumateriaalin sijaan puhdasta metanolia (Lee & Wood, 2022).

Kaikki esikäsitellyt näytteet uutettiin samalla menetelmällä (Lee & Wood, 2022). Paperineliöt sekä rei'itetty paperinäytteet laitettiin kukin omaan kannelliseen lasivialiinsa. Vialeihin lisättiin 500 µl metanolia ja näytteitä uutettiin sonikoimalla viiden minuutin ajan. Sonikoinnin jälkeen liuottimet siirrettiin puhtaisiin kannellisiin lasivialeihin. Uutteet analysoitiin RADIANT™ ASAP-MS -laitteistolla ja data prosessoitiin LiveID™ -ohjelmistolla, joka vertaa saatua dataa referenssikirjastoon. Analyysissä käytettiin kartiojännitteitä 15, 25, 35 ja 50 V (Lee & Wood, 2022).

Tutkimuksen tulokset osoittivat menetelmän toimivan alustavana analyysimenetelmänä paperiin uutettujen lääkeaineiden tunnistuksessa (Lee & Wood, 2022). Paperilaadun tai paperin sisältämän musteen ei havaittu merkittävästi heikentävän analyysin tulosten varmuutta. Kuudesta yleisestä lääkeaineesta valmistettiin näytteet myös 0,2 mg/ml-metanoliliuoksia

käyttäen. Myös nämä näytteet tunnistettiin onnistuneesti, vaikka pienempi näytemäärä laski Leen ja Woodin mukaan hieman tunnistusvarmuutta. Suurin osa analysoiduista näytteistä antoi tulokseksi yhden yhdisteen. Kuitenkin joidenkin yhdisteiden kohdalla tunnistus osoittautui hankalaksi niillä esiintyvien isomeeriyhdisteiden takia. Esimerkiksi isotonititseeni tunnistettiin tuloksella 964 maksimiarvosta 1000. Sama yhdiste tunnistettiin kuitenkin isomeeriyhdisteekseen protonititseeniksi (engl. protonitazene) tuloksella >800 (Lee & Wood, 2022). Vastaavanlaisia tuloksia RADIANT™ ASAP-MS -menetelmällä on saatu myös muista yleisesti lääkkeiden väärinkäytön kohteena olevia valmisteita käsittelevistä tutkimuksista (Frinculescu et al., 2024; McCullough et al., 2020).

4 Menetelmän hyvät ja huonot puolet

ASAP on menetelmänä todistetusti tehokas, yksinkertainen ja luotettava, ja se soveltuu monenlaisille eri yhdisteille (Mcewen et al., 2014). ASAP mahdollistaa menetelmänä poolittomampien yhdisteiden analysoinnin verrattuna LC-MS:aan. Tämä johtuu siitä, että nestekromatografiassa kaasufaasissa oleva liuotin rajoittaa itseään poolittomampien molekyylien ionisaatiota (Mcewen et al., 2014). Koska ASAP ei tarvitse toimiakseen liuottimia, on se myös osin ympäristöystävällisempi menetelmä verrattuna liuottimiin perustuviin analyysimenetelmiin (Moser et al., 2022). ASAP-MS on nopea analyysimenetelmä, ja tuloksia voidaan saada jopa alle minuutissa (McCullough et al., 2020). Verrattuna perinteisempiin menetelmiin, kuten LC-MS:aan ja GC-MS:aan, joilla suoritettuihin analyyseihin saattaa kulua tunteja, vie ASAP:illa suoritettu analyysi huomattavasti vähemmän aikaa (McCullough et al., 2020). Nopeudesta on suuri hyöty helposti ruuhkautuvissa laboratorioissa, joissa näytemäärät ovat suuria.

Eräs menetelmän hyvistä ominaisuuksista on sen helppokäyttöisyys. Erityisesti se, ettei näytettä tarvitse erityisesti esikäsitellä mahdollistaa sen, että menetelmää voi käyttää myös henkilö, joka ei ole varsinainen alan asiantuntija (Smillie et al., 2024). Tämä mahdollistaa sen, että ASAP:lla yhdistettynä kannettavaan massaspektrometriin voitaisi esimerkiksi tullissa analysoida takavarikoituja näytteitä kenttäolosuhteissa laboratorion ulkopuolella. ASAP on myös edullinen menetelmä käyttää. ASAP:n käyttöä varten ei tarvita erillistä laitteistoa, vaan käyttöä varten tehdään modifikaatio kaupalliseen ionilähteeseen (Gross, 2017). Ionilähteen modifikaatio ei myöskään rajoita laitteiston käyttöä vain ASAP:seen, vaan sitä voidaan edelleen käyttää myös alkuperäisellä tavalla (Mcewen et al., 2014). Analyyseissä käytettävät

sulamispistekapillaarit ovat edullisia, joten menetelmän käyttö ei kuluta paljoa resursseja (Mathias, Amerio-Cox, et al., 2024).

Menetelmällä on onnistuttu saamaan laajemmin käytettyjen menetelmien, kuten LC-MS:n kanssa vertailukelpoisia tuloksia (Mathias, Burns, et al., 2024). Menetelmän tarkkuus ei kuitenkaan ole yhtä hyvä, kuin kromatografista erottelua hyödyntävillä menetelmillä (Frinculescu et al., 2024). Erityisesti rakenteellisesti samankaltaisten yhdisteiden erottamisessa havaitut vaikeudet ovat ongelmallisia lääkevalmisteiden analysoinnin kannalta. Lisäksi kiinteiden näytteiden analysointi luotettavasti edellyttää näytevalmisteiden jauhamisen homogeeniseksi jauheeksi (Smillie et al., 2024). Tämä johtuu lääkevalmisteiden, kuten tablettien sisältämien lääkeaineiden epätasaisesta esiintyvyydestä tabletin eri kohdissa. Lääkevalmisteiden analysointi täysin ilman näytteen esikäsitteilyä ei siis tuota kovin luotettavia tai vertailukelpoisia tuloksia (Smillie et al., 2024).

5 Johtopäätökset ja yhteenveto

ASAP on erittäin hyödyllinen työkalu lääkevalmisteiden analysoinnissa. Menetelmän helppokäyttöisyys, nopeus ja soveltuvuus kannettavissa laitteistoissa käytettäväksi tekevät siitä erittäin kiinnostavan lääkevalmisteiden analysointia ajatellen. Menetelmä ei tarkkuudeltaan vastaa laajemmin käytettyjä, kromatografisen erotteluvaiheen sisältäviä massaspektrometrisiä menetelmiä. Kuitenkin jo nyt menetelmää voitaisiin hyödyntää lääkevalmisteiden alustavissa tai kvalitatiivisissa analyyseissa. ASAP:seen perustuvia analyysimenetelmiä on validoitu jo joillekin lääkeaineille, kuten melatoniinille (Moser et al., 2022), 3,4-metyleenidioksymetamfetamiinille (MDMA), kokaiinille, ketamiinille, 4-bromo-2,5-dimetoksifenetylamiinille ja klorometkatinonille (Frinculescu et al., 2024). Tutkimusta tulee kuitenkin jatkaa ja menetelmää kehittää edelleen, jotta tulevaisuudessa sitä voitaisiin hyödyntää tehokkaasti erilaisiin lääkevalmisteiden analyyseihin. Erityisesti menetelmän tarkkuutta tulisi kehittää vastaamaan laajemmin käytettyjen menetelmien tarkkuuden tasoa. Myös analyysien toistettavuutta tulisi kehittää niin, että tulosten välinen vaihtelu saataisi minimoitua ja tulosten luotettavuutta parannettua. Tutkimuksissa on havaittu ASAP-MS -menetelmien myös antavan korkeampia tuloksia verrattuna muihin menetelmiin (Mathias, Burns, et al., 2024; Moser et al., 2022). Menetelmän kehitys vaatii paljon toistoa, jotta sen toiminnassa esiintyvien ongelmien syyt saadaan selville ja niihin voidaan keksiä toimivia ratkaisuja.

Lääkkeiden väärinkäyttö on erittäin ajankohtainen ongelma eri puolilla maailmaa. Perinteisillä menetelmillä suoritettujen analyysien kesto, näytteiden monivaiheinen esikäsitteily

sekä analysoinnin sitoutuneisuus laboratorioihin hidastavat ja vaikeuttavat analyysien suorittamista. Siksi erityisesti lainvalvontaviranomaisten työtä varten olisi ASAP-menetelmiä hyvä validoida laajasti lääkkeiden väärinkäytön kohteena oleville valmisteille, jotta valvontaa pystyttäisi tehostamaan entisestään. Validointiprosessissa tulisi määrittää menetelmän havaitsemis- ja määritysrajat, toiminta-alue sekä tarkkuus, toistettavuus ja luotettavuus. Prosessin tavoitteena on varmistaa menetelmän toimivuus käyttötarkoitukseen. Eri valmisteille olisi hyödyllistä kehittää spesifejä menetelmiä väärin tulosten määrän minimoimiseksi ja tulosten luotettavuuden parantamiseksi. Jos ASAP-menetelmien tarkkuus ja luotettavuus saadaan kehitettyä tarvittavalle tasolle, voidaan menetelmää käyttää myös yksinään ilman tulosten oikeellisuuden jatkuvaa varmistamista toisella menetelmällä.

Lähteet

- Burns, D., Mathias, S., McCullough, B. J., Hopley, C. J., Douce, D., Lumley, N., Bajic, S., & Sears, P. (2022). Ambient ionisation mass spectrometry for the trace detection of explosives using a portable mass spectrometer. *International Journal of Mass Spectrometry*, 471. <https://doi.org/10.1016/j.ijms.2021.116735>
- Chakrabarty, S., Pagnotti, V. S., Inutan, E. D., Trimpin, S., & McEwen, C. N. (2013). A new matrix assisted ionization method for the analysis of volatile and nonvolatile compounds by atmospheric probe mass spectrometry. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 24(7), 1102–1107. <https://doi.org/10.1007/s13361-013-0634-9>
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Pirona, A., Surmont, T., Vandam, L., Borle, P., Mounteney, J., Gallegos, A., Singleton, N., Montanari, L., Griffiths, P., & Hedrich, D. (2018). *New psychoactive substances in prison: results from an EMCDDA trendspotter study*. Publications Office. <https://doi.org/10.2810/492880>
- Frinculescu, A., Mercer, B., Shine, T., Ramsey, J., Couchman, L., Douce, D., Frascione, N., & Abbate, V. (2024). Assessment of a single quadrupole mass spectrometer combined with an atmospheric solids analysis probe for the on-site identification of amnesty bin drugs. *JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY FOR MASS SPECTROMETRY*, 35(7), 1480–1489. <https://doi.org/10.1021/jasms.4c00064>
- Gross, J. H. (2017). *Mass Spectrometry: A Textbook*.
- Henderson, A., Heaney, L. M., & Rankin-Turner, S. (2024). Ambient ionisation mass spectrometry for drug and toxin analysis: A review of the recent literature. In *Drug Testing and Analysis*. John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/dta.3644>
- Honour, J. W. (2003). Benchtop mass spectrometry in clinical biochemistry. *Annals of Clinical Biochemistry*, 40(6), 628–638. <https://doi.org/10.1258/000456303770367216>

- Jousten, K. (2020). *Total and Partial Pressure Measurement*. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2006.02707>
- Lee, E., Mistry, N. S., & Calton, L. J. (2024). *Application Note Seized Drug Screening with RADIAN™ ASAP*. <https://www.waters.com/nextgen/us/en/library/application-notes/2024/seized-drug-screening-with-radian-asap.html?srsId=AfmBOopjBdDdNu1frppJ9nU42wPpdlSP4SweJhME3V2DxGtx2f7G6FEC>
- Lee, E., & Wood, M. (2022). *Analysis of drug-infused papers by ASAP-MS*.
- Lloyd, J. A., Harron, A. F., & McEwen, C. N. (2009). Combination atmospheric pressure solids analysis probe and desorption electrospray ionization mass spectrometry ion source. *Analytical Chemistry*, *81*(21), 9158–9162. <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/ac901324j>
- Mathias, S., Amerio-Cox, M., Jackson, T., Douce, D., McCullough, B., Sage, A., Luke, P., Crean, C., & Sears, P. (2024). Performance comparison of ambient ionization techniques using a single quadrupole mass spectrometer for the analysis of amino acids, drugs, and explosives. *JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY FOR MASS SPECTROMETRY*, *35*(10), 2480–2489. <https://doi.org/10.1021/jasms.4c00277>
- Mathias, S., Burns, D., Hambidge, T., McCullough, B. J., Hopley, C. J., Douce, D., Sage, A., & Sears, P. (2024). Assessment of atmospheric solids analysis probe as a tool for the rapid determination of drug purity. *Drug Testing and Analysis*, *16*(8), 807–816. <https://doi.org/10.1002/dta.3568>
- McCullough, B. J., Patel, K., Francis, R., Cain Peter, Douce, D., Whyatt, K., Bajic, S., Lumley Nicola, & Hopley, C. (2020). Atmospheric solids analysis probe coupled to a portable mass spectrometer for rapid identification of bulk drug seizures. *JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY FOR MASS SPECTROMETRY*, *31*(2), 386–393. <https://doi.org/10.1021/jasms.9b00020>
- McEwen, C. N., Lieu, T., Saylor, S., Twohig, M., & Balogh, M. P. (2014). *Atmospheric Samples Analysis Probe (ASAP) Mass Spectrometry*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1039/9781782628026-00104>
- Moser, D., Hussain, S., Rainer, M., Jakschitz, T., & Bonn, G. K. (2022). A validated method for the rapid quantification of melatonin in over-the-counter hypnotics by the atmospheric pressure solid analysis probe (ASAP). *Analytical Methods*, *14*(16), 1603–1610. <https://doi.org/10.1039/d2ay00352j>
- Norman, C., Walker, G., McKirdy, B., McDonald, C., Fletcher, D., Antonides, L. H., Sutcliffe, O. B., Nic Daéid, N., & McKenzie, C. (2020). Detection and quantitation of synthetic cannabinoid receptor agonists in infused papers from prisons in a constantly evolving illicit market. *Drug Testing and Analysis*, *12*(4), 538–554. <https://doi.org/10.1002/dta.2767>
- Patel, K. T., & Chotai, N. P. (2008). Pharmaceutical GMP: Past, present, and future - A review. In *Die Pharmazie - An International Journal of Pharmaceutical Sciences* (Vol. 63, Issue 4, pp. 251–255). Avoxa - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH. <https://doi.org/10.1691/ph.2008.7319>

- RADIAN ASAP direct mass detector.* (2025). Waters Corporation. https://www.waters.com/nextgen/us/en/products/mass-spectrometry/mass-spectrometry-systems/radian-asap-direct-mass-detector.html?srsId=AfmBOoo0otO6pCAglFIF2CC2rlBhEgjGrNmhm7UtUjAWURtT_J6txhFg
- Saitman, A. (2019). Overview of analytical methods in drugs of abuse analysis: Gas chromatography/mass spectrometry, liquid chromatography combined with tandem mass spectrometry and related methods. In *Critical Issues in Alcohol and Drugs of Abuse Testing* (pp. 157–171). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815607-0.00013-7>
- Shadle, P. J. (2004). Overview of GMPs. *BioPharm International, 2004 Supplement(5)*, 40–45.
- Smillie, F., Glinka, W., Henry, C., McCudden, A., Thorpe, J., & Holman, S. W. (2024). Demonstration of an end-to-end workflow using atmospheric solids analysis probe–mass spectrometry (ASAP-MS) with real-time sample recognition software for the identification of falsified and substandard pharmaceutical tablets. *Drug Testing and Analysis*. <https://doi.org/10.1002/dta.3816>
- Zydel, F., Trimpin, S., & McEwen, C. N. (2010). Laserspray ionization using an atmospheric solids analysis probe for sample introduction. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry, 21(11)*, 1889–1892. <https://doi.org/10.1016/j.jasms.2010.07.005>