

# 在包衣模型活性分子上使用分子标签的On-Dosage制剂防伪验证技术的性能和稳定性

文摘

## 最佳文摘奖 AAPS PharmSci 360 2021

### 背景

卡乐康产品开发经理 Daniel To 荣获美国药理学科学家协会 (AAPS) 2021 年度最佳文摘奖。全文将于2021年10月的AAPS大会上发布。

### 目的:

假药是一个不断升级的严重问题, 因为犯罪风险低, 潜在回报高。据一份近期报告强调, 尽管实施了包装序列化来力求确保供应链安全, 但假药现象持续增长。<sup>1</sup> 根据世界卫生组织 (WHO) 进行的一份审查, 在那些低收入和中等收入国家, 估计 10% 到 30% 的药品不合格或假冒伪造。<sup>2</sup> 这些药物覆盖各种各样的治疗类别, 包括癌症药物、避孕药、抗生素、疫苗和其他急救药物等等。<sup>3</sup> 为此, FDA 发布了一份新指南, 通过在固体制剂中植入物理或化学标识符 (PCID) 来解决这一问题。<sup>4</sup> PCID 的阳性检测将通过单个制剂提供验证和追溯来帮助防止假冒伪造。在本项研究中, 将植入基于 DNA 的 PCID 的全配方薄膜包衣系统欧巴代®对乙酰氨基酚片进行包衣, 作为 SoteriaRx® on-dose防伪验证平台的一部分。在环境和加速条件下储存期间, 对已标记片剂的真伪和其他性能属性进行评估。

### 方法

在完全相同的包衣条件下, 利用 Labcoat I (O' Hara Technologies, Inc.) 将含有和不含基于DNA 的分子标签剂的欧巴代薄膜包衣样品于对乙酰氨基酚片 (APAP, 500mg)进行包衣。着色型欧巴代包衣至 3% WG, 实现颜色均匀性, 而透明型欧巴代在对乙酰氨基酚片上包衣至 1% WG, 对乙酰氨基酚片之前用蓝色欧巴代 II 系统包衣。本项研究中对照品的评估如表1所示。包衣后, 将片剂储存在放置了两包干燥剂的 120 mL 感应密封HDPE 瓶中, 在30° C/65%RH 下储存12个月, 在40° C/75%RH 条件下储存6 个月以上。作为对照, 未包衣的片剂也在相同的条件下储存。使用 DataColor600 (DataColor, Inc.) 分析测量片剂颜色。对于蓝色、棕色和白色样品, CIELAB 总色差 (DE) 限值分别限定为 2.5、2.0 和 1.5。使用基于实时聚合酶链反应 (rt-PCR) 的 PCR 便携式阅读器进行 DNA 检测。根据 USP 专著规范评估药物含量和药物溶出度。

### 结果

利用rt-PCR对包衣和未包衣的 APAP 样品进行分析, 所得循环阈值 (Cq) 如图1所示。Cq 值越高, 表明将 DNA 标签剂扩增到阈值的循环时间越长, 而DNA 的数量越来越少。任何大于 25 的 Cq 值均被视为不可检测。阴性对照和未标记的欧巴代提供的 Cq值 > 30, 表明未检测到标签。通过在 40° C/75% RH 下储存 6 个月或在 30° C/65% RH 下储存 12 个月, 成功检测到基于 DNA 的分子标签剂。同时, 片剂的颜色也没有发生显著变化。所有片剂的药物含量在所有时间点均保持在 90-110% USP 规范的标签要求范围内, 并且不受包衣或基于 DNA 的分子标签存在与否的影响。同样, 如图 2a-2f 所示, 无论片剂是否被标记、包衣或储存在任何一个储存稳定性条件下, 药物溶出曲线始终保持一致。

### 结论

利用我们的SoteriaRx on-dose 防伪验证产品提供的技术对对乙酰氨基酚片进行标记。欧巴代薄膜包衣的含有基于 DNA 的分子标签剂的片剂能够通过验证, 并可与未包衣片剂或没有标记的包衣片剂区分开来。植入标签剂的欧巴代包衣可用于着色型包衣系统, 提供品牌差异化, 或作为透明型包衣覆盖于现有的未标记的薄膜包衣系统。在初始时间点或在加速条件下储存后, 无法通过分析技术检测到分子标签剂的存在, 也不会对分析技术产生任何影响, 例如色差、药物含量或药物溶出测试。积极的验证结果和对其他测试性能的超低影响表明, SoteriaRx 对on-dosage PCID 防伪验证技术而言是一个理想的解决方案。

## 参考文献

1. 制止假药杀人的时候到了！. <https://www.statnews.com/2019/05/07/stopping-murder-counterfeit-medicine/> April 2021
2. 假冒伪劣医疗产品对公共卫生和社会经济的影响的研究. <https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/Layout-SEstudy-WEB.pdf?ua=1> April 2019
3. 世卫组织针对假冒伪劣医疗产品的全球监督和监测系统。  
[https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/GSMS\\_Report\\_layout.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/GSMS_Report_layout.pdf?ua=1) April 2019
4. 业界指南 - 将物理化学标识符植入固体口服制剂药物产品中以防止假冒伪造。  
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm171575.pdf> April 2019

1.

品名	着色型包衣至3%WG	透明型包衣至1%WG
蓝色已标记	欧巴代 蓝色 (已标记)	
棕色已标记	欧巴代 棕色 (已标记)	
白色已标记	欧巴代 白色 (已标记)	
透明型已标记	欧巴代 II 蓝色 (未标记)	欧巴代 透明型 (已标记)
白色未标记	欧巴代 白色 (未标记)	

表 1. 片剂样品上标记和未标记的包衣结构评估

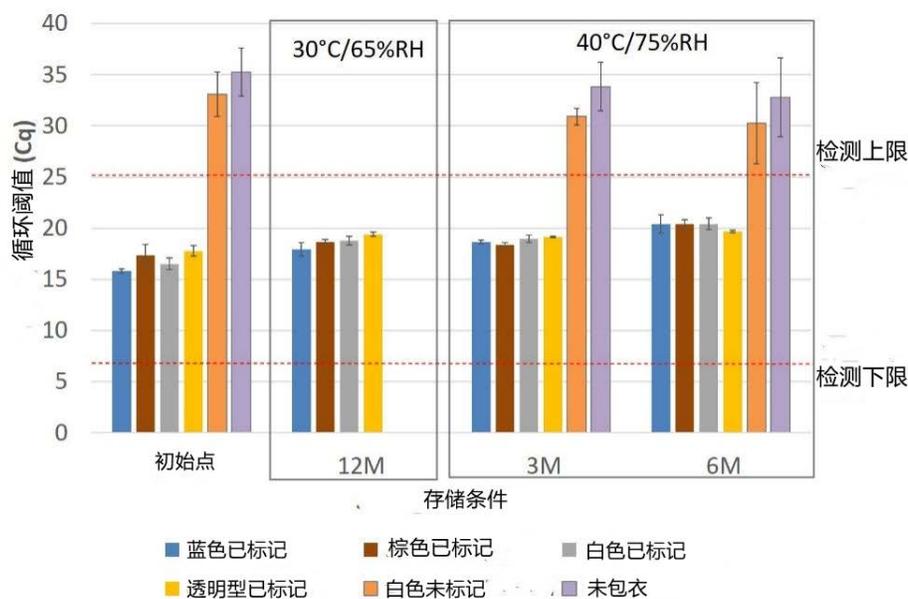


图 1. 30°C/65% RH下储存12个月或40°C/75% RH下储存6个月的标记和未标记的APAP片剂的循环阈值 (Cq)

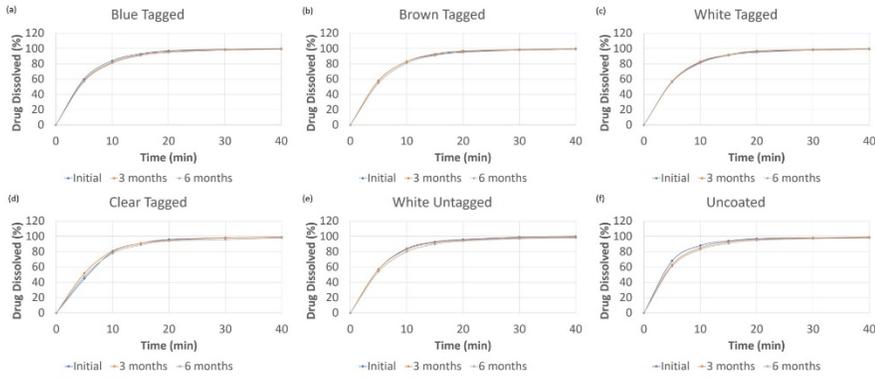


图 2. 40°C/75% RH下储存6个月的标记和未标记的片剂的药物溶出曲线

根据我司所知及所信，本文包含的信息真实、准确，但由于方法、条件以及产品设备的差异，故不对产品任何推荐的数据或者建议提供明示或暗示性担保。在贵方的任何用途上，也不作同样的产品适用性担保。我司对意外的利润损失、特殊或相应的损失或损害不承担责任。

卡乐康公司不作任何明示或暗示性担保。即不担保客户在应用卡乐康产品的过程中不会侵犯任何第三方或实体持有的任何商标、商品名称、版权、专利或其他权利。

更多信息请与卡乐康中国联系，电话:+86-21-61982300/4001009611·传真:+86-21-54422229

[www.colorcon.com.cn](http://www.colorcon.com.cn) · [marketing\\_cn@colorcon.com](mailto:marketing_cn@colorcon.com)

北美  
+1-215-699-7733

欧洲/中东/非洲  
+44- (0) -1322-293000

拉丁美洲  
+54-11-5556-7700

印度  
+91-832-6727373

中国  
+86-21-61982300



© BPSI Holdings LLC, 2021.  
本文所包含信息归卡乐康所有，未经许可不得使用。

\* 除了特别指出外，所有商标均属BPSI公司所有