

在薄膜包衣的模型活性物质上使用分子标签的On-Dosage制剂防伪验证技术的性能和稳定性

Brad Prusak, Daniel To, and Ali Rajabi-Siahboomi
Colorcon, Inc. Harleysville, PA 19438, USA

AAPS
海报重印 2021

简介

对于犯罪分子而言，假冒伪造药品风险低，回报高，因此，假药问题变得越来越严重。尽管包装序列化的实施能够确保供应链的安全，但是最近的一份调查报告显示假药问题仍在持续升级¹。根据世界卫生组织(WHO)的一项调查显示，在中低收入国家，大约10%~30%的药品不合格或假冒伪劣²。这些药物涵盖了一系列的治疗药物类别，包括肿瘤药物、避孕药、抗生素、疫苗和其他急救药物等³。FDA已经发布了一份新的指南，即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⁴。PCID检测将有助于通过快速验证和追溯单个制剂来防止假冒伪造。本项研究中，利用植入了基于DNA的PCID的全配方薄膜包衣系统欧巴代®(Opadry®)对扑热息痛(APAP)片进行包衣。然后，在环境加速条件储存期间，对已标记片剂的真实性和其他性能属性进行评估。

方法

利用配备15"全孔包衣锅(O'Hara aTechnologies, Inc.)的Labcoat I包衣机，按照完全相同的包衣条件(如表1所示)，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涂敷在500mg的扑热息痛片上。在扑热息痛片上涂敷着色型欧巴代包衣至3%WG以获得颜色一致性，同时，在扑热息痛片上涂敷透明型欧巴代包衣至1%WG，在此之前，先用高性能薄膜包衣系统蓝色型欧巴代® II(Opadry® II)对扑热息痛片进行包衣。本项研究对样品的评估如表2所示。包衣后，将片剂分批储存在120mL的感应密封的HDPE瓶中，然后放入干燥剂分别在30°C/65% RH下储存12个月，在40°C/75% RH下储存6个月以上。同时，作为对照，将未包衣的片剂也在相同的条件下进行储存。

表1. 欧巴代包衣工艺参数

参数	欧巴代白色或着色型	欧巴代透明型
包衣锅载荷 (Kg)	2.5	2.5
分散体固含量 (%w/w)	20	8
喷雾率 (g/min)	20	12
床温 (°C)	45	45
进气温度 (°C)	69	64
空气流量 (cfm/m ³ /hr)	175 / 297	175 / 297
喷枪数量	1	1
喷枪型号	VAU	VAU
包衣锅转速(rpm)	18	18
雾化气压 (psi / bar)	20 / 1.4	20 / 1.4
扇面气压 (psi / bar)	20 / 1.4	20 / 1.4

利用DataColor600(DataColor, Inc.)测试仪分析测量片剂颜色。蓝色、棕色和白色样品的CIELAB总色差(DE)限值分别定为2.5、2.0和1.5。

利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。

表2. 在片剂样品上评估已标记和未标记包衣的构型

名称	涂敷着色型包衣至 3% WG	涂敷透明型包衣至 1% WG
蓝色已标记	欧巴代蓝色 (已标记)	2.5
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)	
透明已标记	欧巴代 II 蓝色 (未标记)	欧巴代透明 (已标记)
白色未标记	欧巴代白色 (未标记)	

结果

如图1所示，包衣的片剂表面光滑美观，颜色分布均匀一致。对比白色标记(图1c)和白色未标记片剂(图1e)，没有明显差异。此外，当处于稳定状态时，片剂颜色在规格范围内，并且没有显示任何明显的颜色变化，如图2所示。

图1. 欧巴代包衣的和未包衣的片剂 (a)蓝色已标记, (b)棕色已标记, (c)白色已标记, (d)透明已标记涂敷于欧巴代 II 蓝色, (e)白色未标记和(f)未包衣。

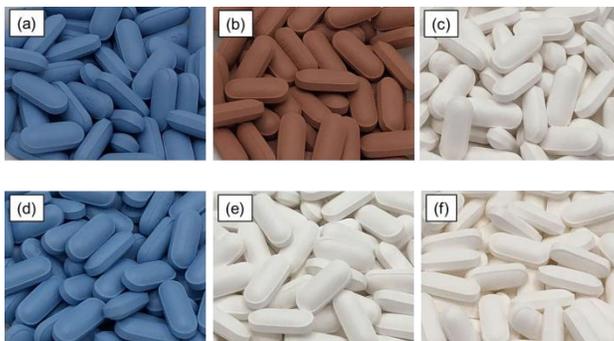


图2. 已标记和未标记的扑热息痛片通过储存在30°C/65% RH 12个月或40°C/75% RH 6个月稳定状态下的色差(DE)

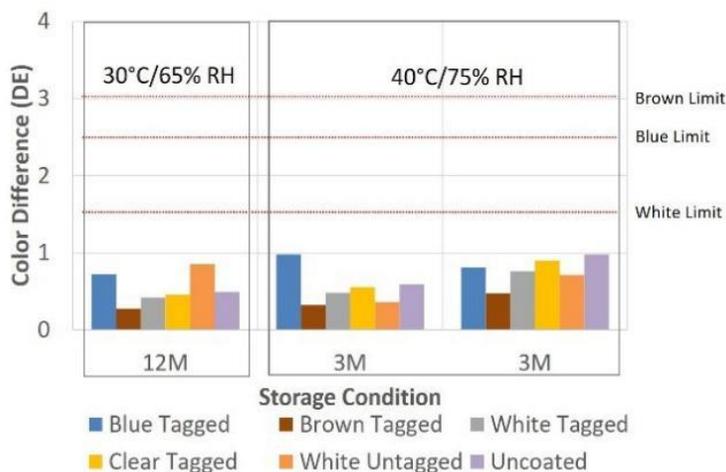


图3. 已标记和未标记的扑热息痛片储存在30°C/65% RH 12个月或40°C/75% RH 6个月后的循环阈值(Cq)

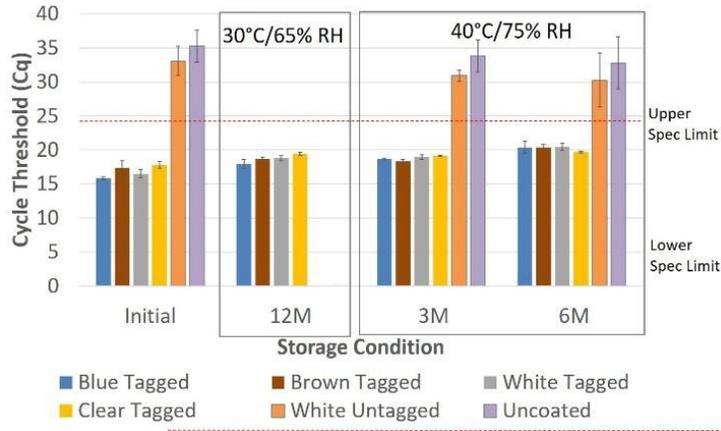


图4. 已标记和未标记的扑热息痛片储存在30°C/65% RH 12个月或40°C/75% RH 6个月后的药物含量测定

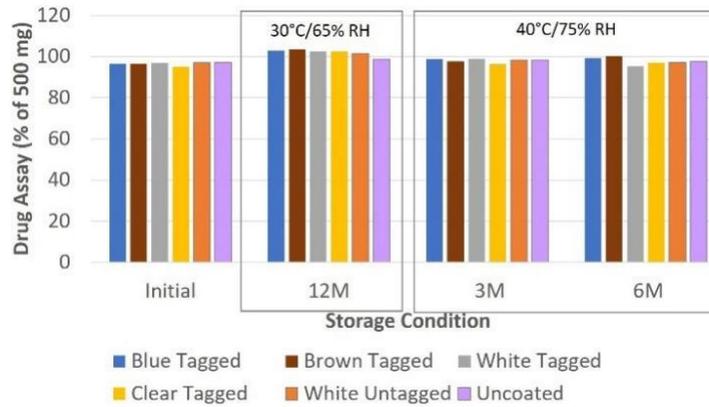
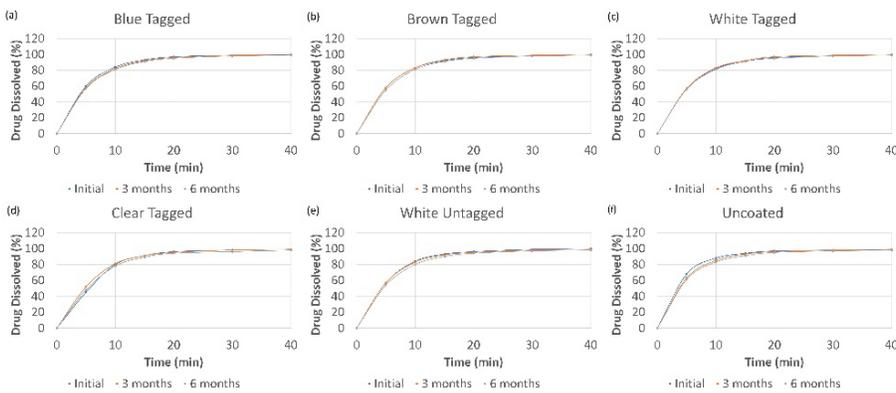


图5. 已标记和未标记的扑热息痛片储存在40°C/75% RH 6个月后的药物溶出曲线



结论

扑热息痛片可使用基于DNA的分子标签剂进行标记，分子标签剂可通过卡乐康的SoteriaRx® on-dose制剂防伪验证平台获得。对含有基于DNA的分子标签剂的欧巴代薄膜包衣的片剂进行验证，并且将其与未包衣的片剂或不含标签剂的包衣片剂区分开来。含有标签剂的欧巴代包衣可用于着色型包衣系统，通过颜色提供品牌差异化，或作为透明包衣涂敷于现有的未标记片剂的薄膜包衣之上。在初始时间点或在加速条件下储存一段时间后，分子标签剂无法通过分析技术检测到，

而且它也不会对分析技术产生任何影响，例如色差、药物含量测定或药物溶出测试。检测简便性以及对其他性能标准的极小影响表明SoteriaRx是一种卓越的on-dosage PCID防伪验证技术。

参考文献:

1. It's time to stop murder by counterfeit medicine. April 2021
2. A Study on the Public Health and Socioeconomic Impact of Substandard and Falsified Medical Products. <https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/Layout-SEstudy-WEB.pdf?ua=1> April 2019
3. WHO Global Surveillance and Monitoring System for Substandard and Falsified Medical Products. https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/GSMS_Report_layout.pdf?ua=1 April 2019
4. Guidance for Industry - Incorporation of Physical-Chemical Identifiers into Solid Oral Dosage Form Drug Products for Anticounterfeiting. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm171575.pdf> April 2019

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 · 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

www.colorcon.com



© 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

AAPS_2021_To_SoteriaRX_CN