

# 利用分子标记作为口服固体制剂中PCID的新型认证技术

B. Prusak<sup>1</sup>, D. To<sup>1</sup>, L. Jung<sup>1</sup>, M. Hogan<sup>2</sup> and A. Rajabi-Siahboomi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Colorcon, Inc. Harleysville, PA, USA;

<sup>2</sup>Applied DNA Sciences, Inc., Stony Brook, NY, USA

www.colorcon.com

AAPS

海报重印 2019

## 简介

世界卫生组织(WHO)对 2007 年至 2016 年间发布的药物出版物进行了一次审核, 据估计, 将近 10.5%的药物不合格或涉嫌伪造, 可能导致中低收入国家 305 亿美元的药品销售损失。<sup>1</sup> 深受影响的药物涉及多种治疗类别, 包括肿瘤药物, 避孕药, 抗生素, 疫苗和其他救生药物。<sup>2</sup> 有鉴于此, FDA 已经发布指南, 通过将物理或化学标记 (PCID) 植入固体制剂来解决这一问题。<sup>3</sup> PCID 的主动检测能够为单个剂型提供认证和可追溯性。在本项研究中, 利用全配方薄膜包衣系统欧巴代®(Opadry®)作为一个 PCID 隐蔽认证平台来携带基于 DNA 的分子标记(SigNature<sup>®</sup>, Applied DNA Sciences, Inc., USA)。这种 DNA 标记被视为一种“分子条形码”, 能够识别来源, 可能是产品类型或其他有意义的特性。

## 方法

在蓝色, 灰色和白色的着色型欧巴代薄膜包衣的样本中加入 SigNature 分子标记, 然后与未标记的样本进行比较。然后利用 SigNify<sup>®</sup>试剂混合物和 SigNify<sup>®</sup> IF 便携式识别器(Applied DNA Sciences, Inc., NY, USA), 采用实时聚合酶链反应(rt-PCR), 测试欧巴代粉末样本中是否存在分子标记。

利用 Labcoat I(O' Hara Technologies, Inc., Ontario, Canada), 按照表 1 所示的工艺条件, 将标记和未标记的薄膜包衣样本包衣到安慰剂片剂(10mm, 圆形双凸)上, 增重 3%。

表1. 欧巴代包衣工艺

参数	欧巴代
载重(kg)	1
固含量(%w/w)	20
喷速(g/min)	8
片床温度(°C)	45
进风温度	64
风量(cfm/m <sup>3</sup> /hr)	125 / 212
喷枪数量	1
喷枪型号	VAU
包衣锅转速(rpm)	20
雾化气压(psi / bar)	20 / 1.4
扇面气压(psi / bar)	20 / 1.4

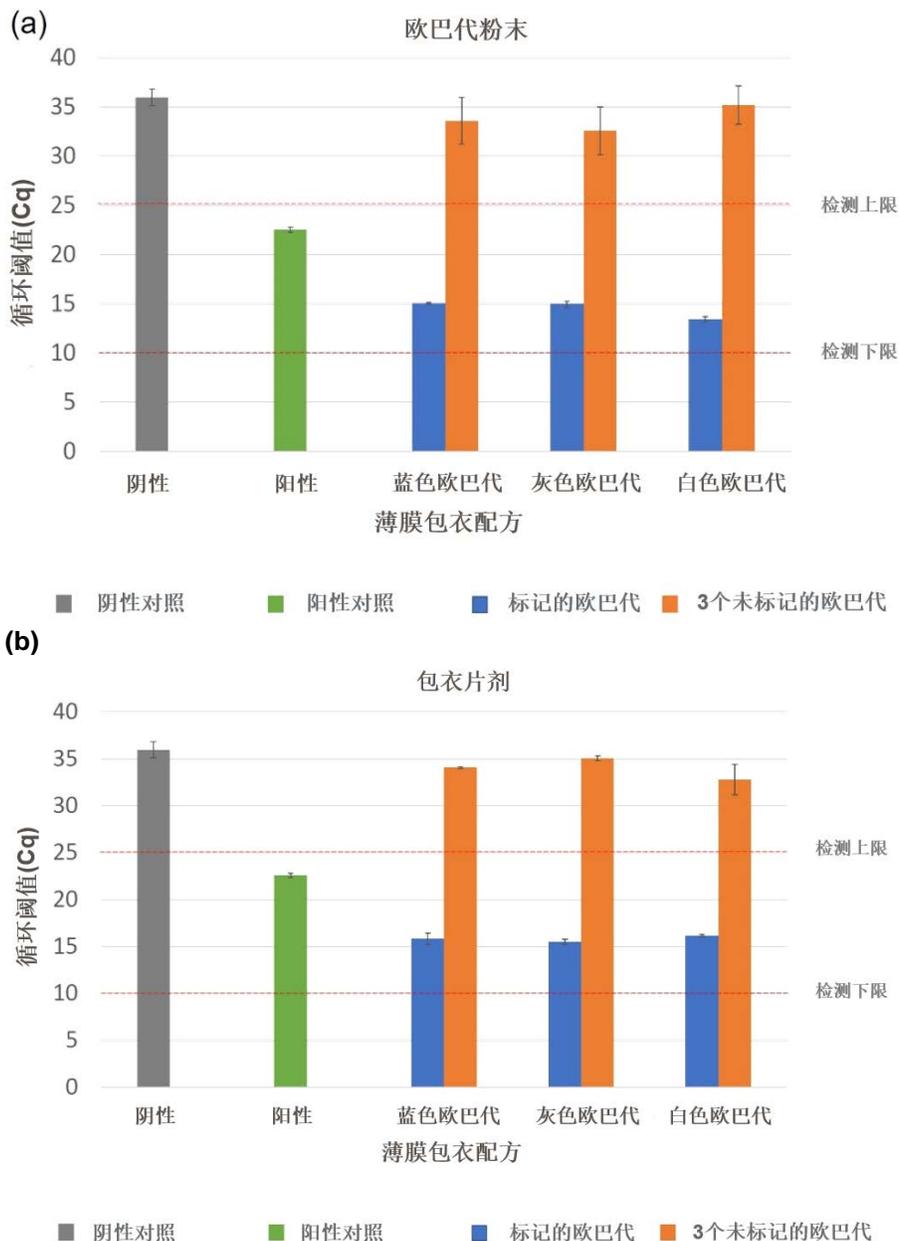
如上所述, 使用 rt-PCR 制备薄膜包衣的片剂样本并测试是否存在 DNA 标记。通过如下方法分析比较片剂外观: 使用 DataColor600 反射分光光度计(DataColor, Inc., USA)测量色差, 使用 Model 803A 表面分析系统(TRICOR Systems, Inc., USA)测定表面光泽度以及使用 PS50 光学轮廓仪(Nanovee, Inc., USA)测定表面粗糙度。对于蓝色,

灰色和白色样本，CIELAB 总色差(DE)的限值分别限定为 2.5, 2.0 和 1.5。同时对标记的欧巴代干粉和薄膜包衣的片剂在加速贮存条件(40°C/75%RH)稳定下的性能进行评估。

## 结果

利用 rt-PCR 分析欧巴代样本，并将生成的循环阈值(Cq)与阴性和阳性对照进行比较，如图 1a 所示。Cq 值越高，表示将 DNA 标记扩增到阈值所需的循环时间越长，从而降低 DNA 的存在量。在本项研究中，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样本的 Cq 值大于 30，表示没有检测到标记。相比之下，标记的欧巴代样本和阳性对照的 Cq 值为 10-25，证实存在标记。

图 1. (a)欧巴代粉末和(b)欧巴代包衣片剂的循环阈值(Cq)



同时，利用 rt-PCR 测试标记和未标记的欧巴代包衣的片剂，结果显示趋势十分相似。未标记的片剂和阴性对照显示不可检测(Cq 值大于 30)，而标记的片剂和阳性对照则提供可靠的检测，如图 1b 所示。使用外观区分技术比较包衣

片剂：成像，光泽度，表面粗糙度和色差分别如图 2-4 和表 2 所示。这些外观区分技术无法识别标记和未标记片剂之间的显著差异。

图 2. 标记和未标记的欧巴代包衣的片剂的图像比较

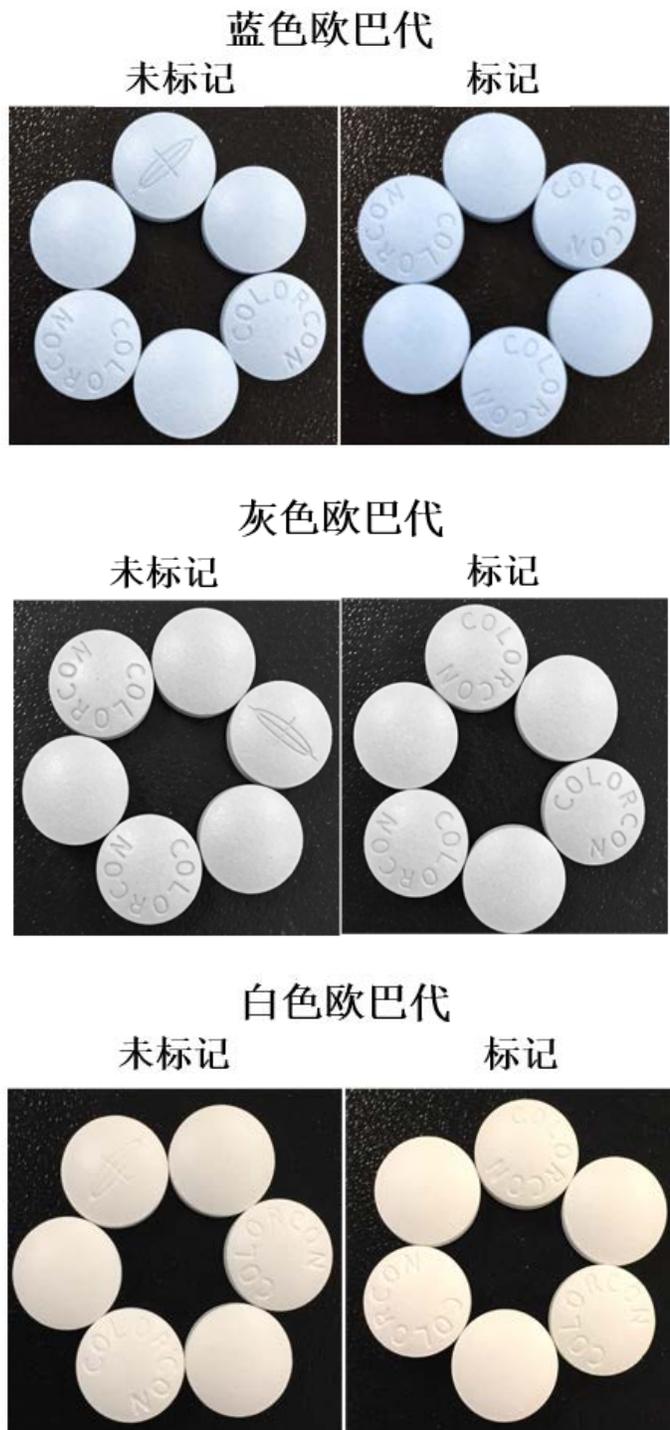


图 3. 标记和未标记的欧巴代包衣的片剂的光泽度比较

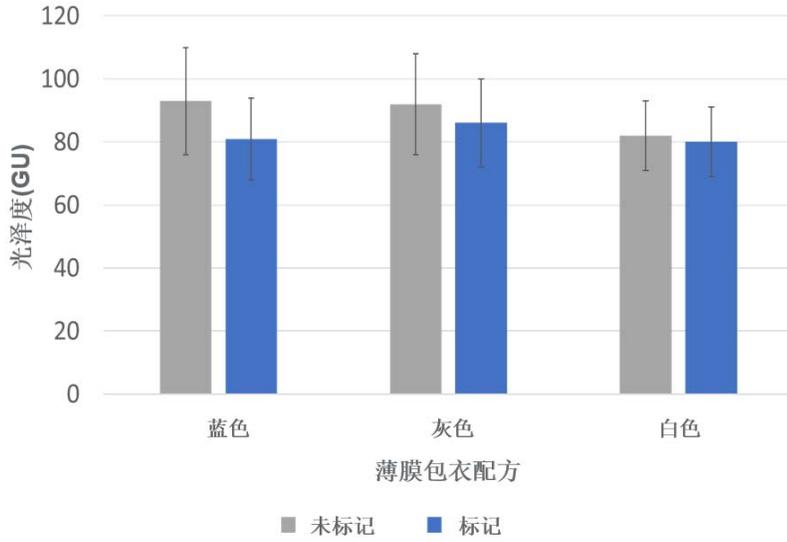


图 4. 标记和未标记的欧巴代包衣的片剂的表面粗糙度比较

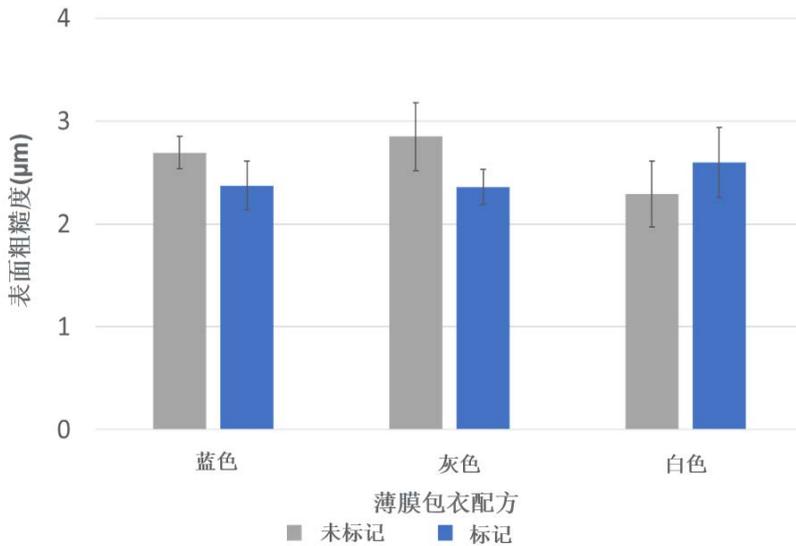
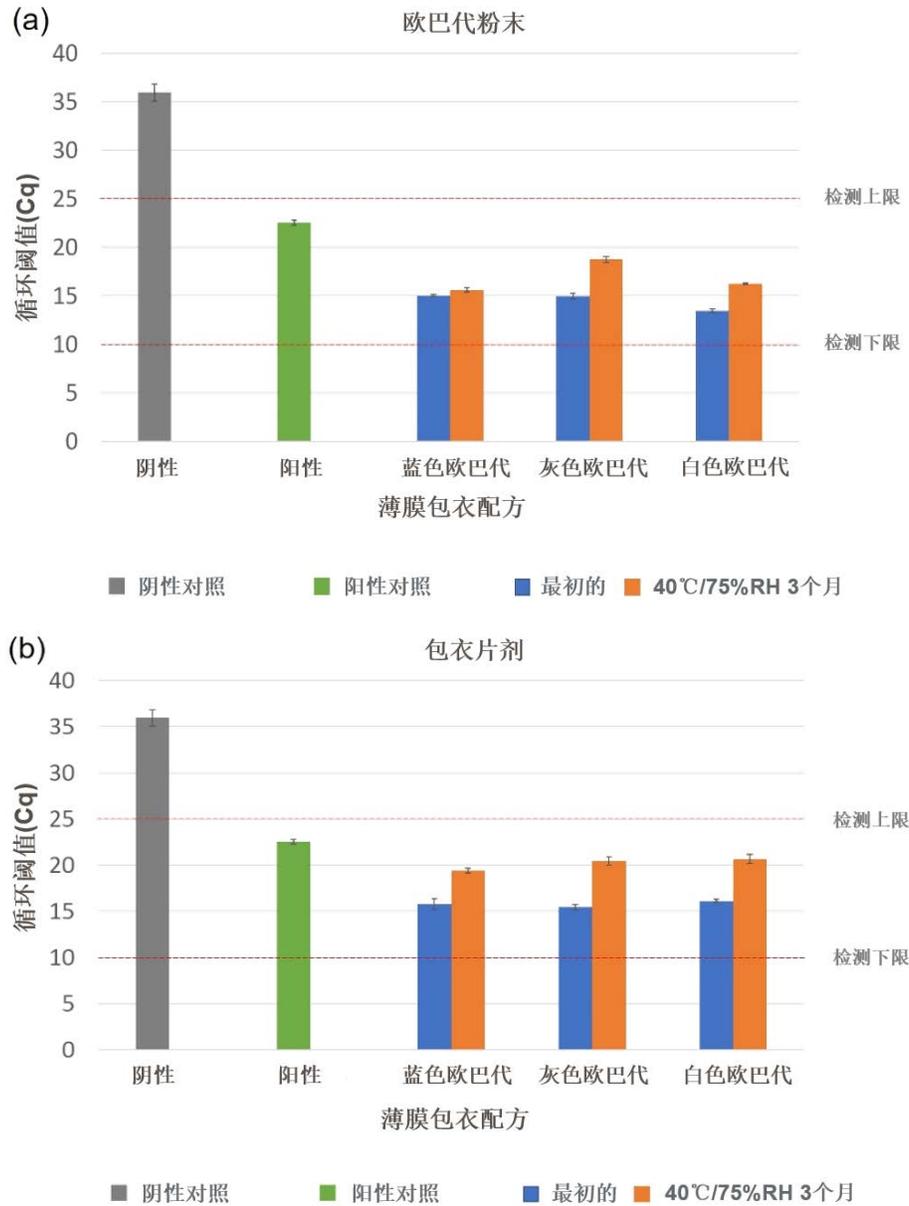


表 2. 标记和未标记的欧巴代包衣的片剂的色差比较

参数	蓝色欧巴代		灰色欧巴代		白色欧巴代	
	未标记	标记	未标记	标记	未标记	标记
色差 (DE)	标准	0.16	标准	0.43	标准	0.47

图 5. 40°C/75% RH 下储存 3 个月对(a)欧巴代粉末和(b)欧巴代包衣的片剂循环阈值的影响



## 结论

研究显示, SigNature 分子标记已经成功地作为隐蔽 PCID 植入欧巴代薄膜包衣系统。这是一种独特地识别片剂和胶囊剂的途径, 通过认证技术来防范不合格和伪造的药物。无法通过外观或常规分析方法检测到标记的存在; 然而, 当与匹配的 SigNify 试剂混合物一起使用时, 可利用 rt-PCR 证实检测到标记的存在。标记的欧巴代粉末和包衣片剂样本与未标记的有所区别, 这说明分子标记是一种片剂之上 PCID 认证技术平台的绝佳手段。

## 参考文献

1. 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> accessed April 2019
2. 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](https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/GSMS_Report_layout.pdf?ua=1) accessed April 2019
3. 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> accessed 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](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**

[www.colorcon.com](http://www.colorcon.com)



© BPSI Holdings LLC, 2019. 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\_2019\_To\_Opadry Authentication\_CHN