

在透明型薄膜包衣中植入分子标签剂的On Dose防伪验证技术

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

AAPS
海报重印 2022

简介

对于犯罪分子而言，假冒伪造药品风险低，回报高，导致药品伪造和转移的问题越来越严重。近期相关报告强调，尽管实施了包装序列化来试图保证供应链的安全，但是假药问题仍在持续增长。¹ 根据世界卫生组织(WHO)的一份审查报告表示，在低收入和中等收入国家，估计有10%到30%的药品是不合格的或伪造的。² 这些药品涵盖各种各样的治疗类别，包括癌症药物、避孕药、抗生素、疫苗和其他救生药物。³ FDA已发布一份指南，通过将物理或化学标识符(PCID)植入固体制剂来解决这一问题。⁴ PCID阳性检测将有助于通过验证和追溯单个制剂来检测假冒产品。本项研究中，将植入分子标记剂的透明型全配方薄膜包衣系统欧巴代®作为SoteriaRx® on-dose制剂防伪验证平台(PCID技术)的一部分，用于着色包衣扑热息痛片。然后在加速ICH稳定性条件下储存6个多月后，对植入分子标签剂片剂的可靠性和其他性能属性进行研究。

方法

使用Labcoat I (O'Hara Technologies, Inc.)全孔包衣锅，将未植入分子标签剂的欧巴代、欧巴代 II或欧巴代 QX蓝色着色型薄膜包衣系统包衣扑热息痛片(APAP, 500 mg)至增重3 % (WG)，以实现颜色均匀性。添加植入分子标签剂的透明型欧巴代表层包衣至1% WG。包衣后，在40 °C/ 75% RH条件下，将片剂储存在含有两种干燥剂的感应密封的120 mL HDPE瓶中6个月以上。

表 1. 欧巴代包衣工艺参数

参数	欧巴代	欧巴代 II	欧巴代 QX	透明型欧巴代
包衣锅载重 (Kg)	2.5	2.2	2.5	2.5
分散体固含量 (%w/w)	15	20	30	8
喷雾率 (g/min)	20	20	20	12
床温 (°C)	45	45	39	45
进气温度 (°C)	69	69	55	64
气流 (cfm/m ³ /hr)	175 / 297	175 / 297	175 / 297	175 / 297
喷枪数量	1	1	1	1
喷枪型号	VAU	VAU	VAU	VAU
包衣锅转速 (rpm)	18	18	18	18
雾化气压 (psi / bar)	20 / 1.4	20 / 1.4	20 / 1.4	20 / 1.4
扇面气压 (psi / bar)	20 / 1.4	20 / 1.4	20 / 1.4	20 / 1.4

采用基于实时聚合酶链式反应的PCR便携式阅读器进行标签剂检测。

利用Data Color600 (DataColor, Inc .)分析测定片剂颜色。对于蓝色样品, CIELAB总色差(DE)的限值被定义为2.5。根据USP药典专著质量标准对药物含量和药物溶出度进行评估。

结果

表 2. 在片剂样品上评估植入和未植入分子标签剂的包衣的组成

品名	着色型包衣	透明型包衣至 1% WG
未包衣	没有包衣	没有包衣
白色型未植入标签剂	白色型欧巴代	没有表层包衣
透明型欧巴代 + 植入标签剂	蓝色型欧巴代	透明型欧巴代 (植入标签剂)
透明型欧巴代 II+ 植入标签剂	蓝色型欧巴代 II	透明型欧巴代 (植入标签剂)
透明型欧巴代 QX+ 植入标签剂	蓝色型欧巴代QX	透明型欧巴代 (植入标签剂)

图 1. 包衣和未包衣的片剂

(a) 未包衣



(b) 白色型+透明型植入标签剂的欧巴代

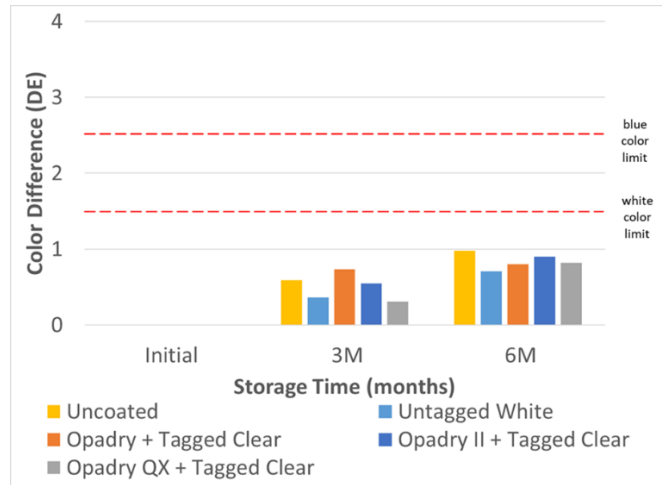


(c) 欧巴代 + 透明型植入标签剂的欧巴代 (d)欧巴代 II + 透明型植入标签剂的欧巴代(e) 欧巴代 QX + 透明型植入标签剂的欧巴代



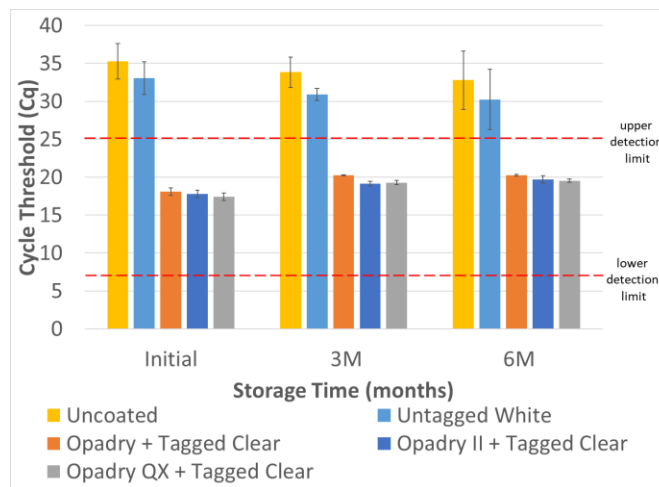
如图1所示, 包衣片剂具有均匀的颜色分布和精美有光泽的外观。

图 2. 在 40°C/75% RH 下储存6个月的植入和未植入标签剂的扑热息痛片的色差 (DE)



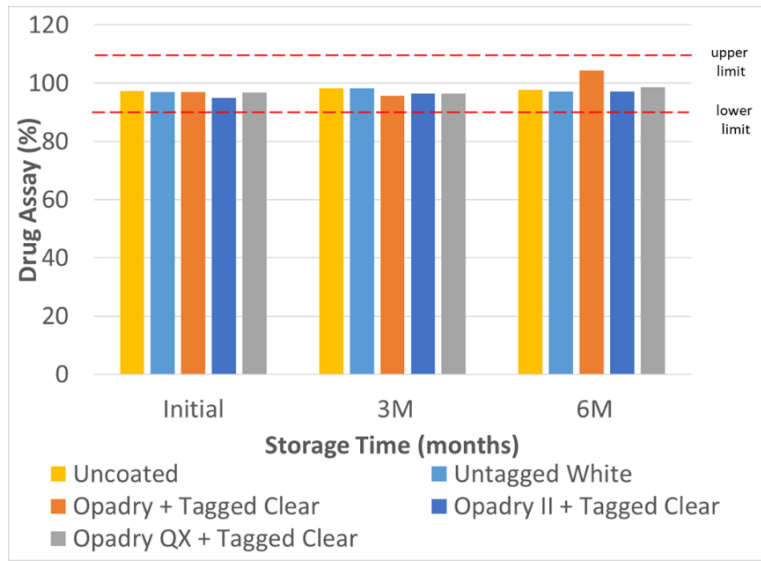
当置于稳定性条件下时，片剂颜色在规范范围内，未显示任何明显的颜色变化(图2)

图 3. 在 40°C/75% RH 下储存6个月的植入和未植入标签剂的扑热息痛片的循环阈值



使用实时PCR分析包衣和未包衣的APAP样品，所产生的循环阈值(Cq)如图3所示。Cq值越高，表示需要更多的循环时间来扩大分子标签剂以达到阈值水平，因此标签剂数量越少。任何>25的Cq值都被认为是不可检测的。阴性对照和未植入标签剂的欧巴代的Cq>30，表示没有检测到标签剂。通过在40 °C/ 75% RH下储存6个月，成功检测到分子标签剂。

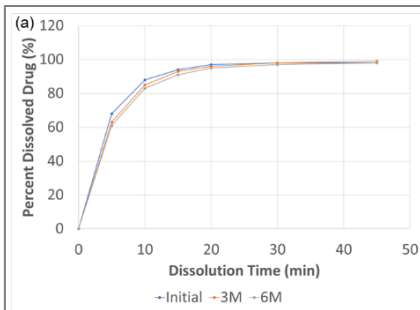
图 4. 在 40°C/75% RH 下储存6个月的植入和未植入标签剂的扑热息痛片的药物含量



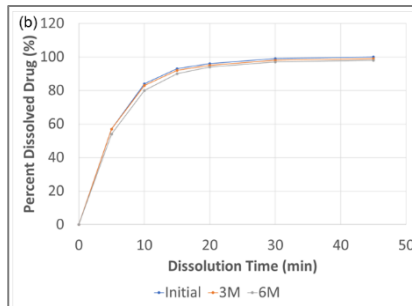
所有片剂的药物含量在所有时间点都保持在标签声明的90-110%的USP质量标准范围内，并且不受是否包衣或是否植入基于DNA的分子标签剂的影响，如图4所示。

图 5. 在 40°C/75% RH 下储存6个月的植入和未植入标签剂的扑热息痛片的药物溶出曲线

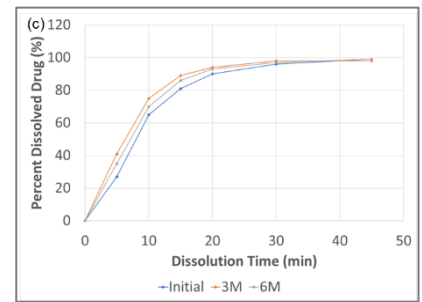
(a) 未包衣型欧巴代



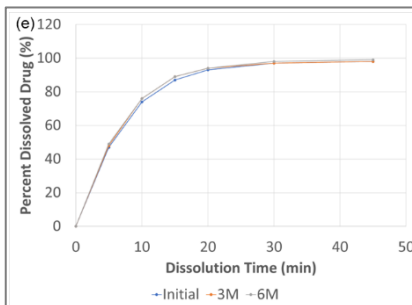
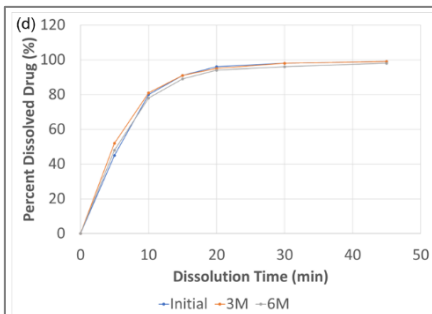
(b) 植入标签剂的白色型欧巴代



(c) 欧巴代 + 植入标签剂的透明型欧巴代



(d) 欧巴代 II + 植入标签剂的透明型欧巴代 (e) 欧巴代QX + 植入标签剂的透明型欧巴代



如图5a至5e所示，无论片剂是否植入标签剂、包衣或在稳定条件下储存，药物溶出曲线保持一致。

结论

SoteriaRx on-dose防伪验证平台成功地将隐形标签剂应用于扑热息痛片。

植入标签剂的欧巴代包衣作为透明型表层包衣涂敷于先前的着色型包衣上。分子标签剂无法肉眼检测到，也不会对片剂性质产生任何影响，例如在初始时间点或储存后的色差、药物含量或药物溶出度测试。

明显的防伪验证结果和对其他测试能力的最小影响表明，SoteriaRx是一种适用于on-dose PCID防伪验证技术平台的绝佳方式。

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

© BPSI

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, 2022. 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_2022_DanielTo_SoteriaRx CHN