

近紅外簡介及本地應用分享 中藥系列

楊樹英博士

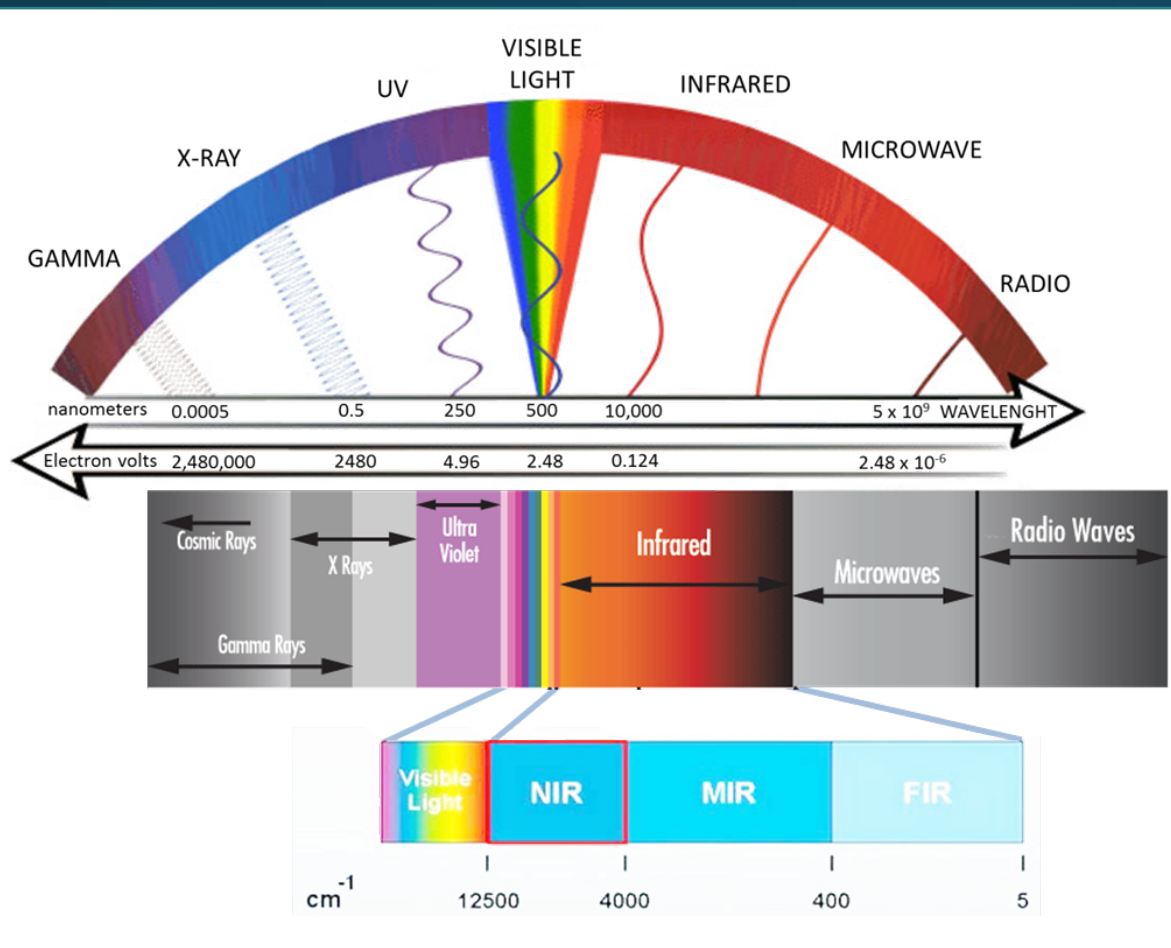
生物製品及GMP顧問服務部

香港生物科技研究院 (HKIB)

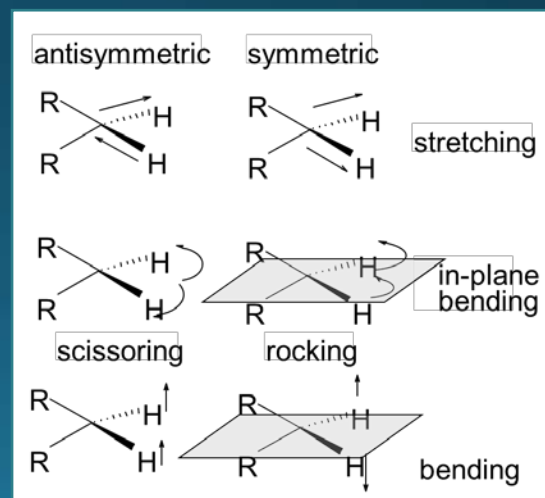
內容綱目

- 基礎介紹-什麼是近紅外?
- 發展概要-近紅外的監管法規演進史
- 創新及科技基金 (平台項目)-簡介
 - 近紅外 - 配方顆粒及提取物
- 創新及科技基金 (合作項目)-簡介
 - 近紅外 - 藥材粉末

基礎介紹-什麼是近紅外?



- 1) 根據美國ASTM規定, 近紅外光譜(NIR)範圍為 780-2526 nm($12820-3959\text{ cm}^{-1}$)
- 2) 這一區域的吸收,主要是分子中CH, OH, NH 基團的倍頻和組合頻的吸收.



中紅外鑑定實驗-樣品準備流程



利用瑪瑙磨碎/混合KBr及樣品



填入沖壓模具



壓片



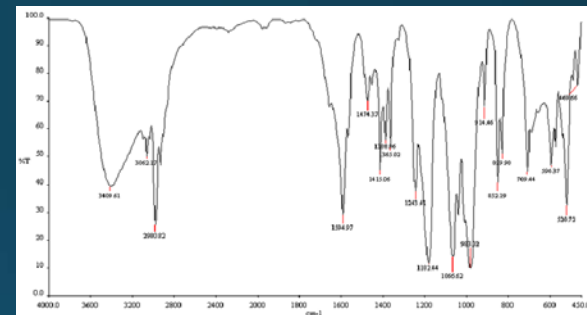
確應無裂痕/斑點



放進固定配件



放進紅外檢測儀

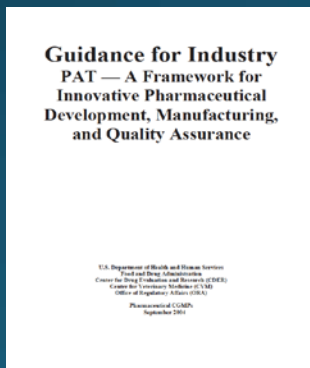


• 缺點:

- KBr需要預先焗乾 / 瑪瑙器具清洗需時
- 樣品混合及壓片費時
- 壓片問題-不透明/裂痕/斑點

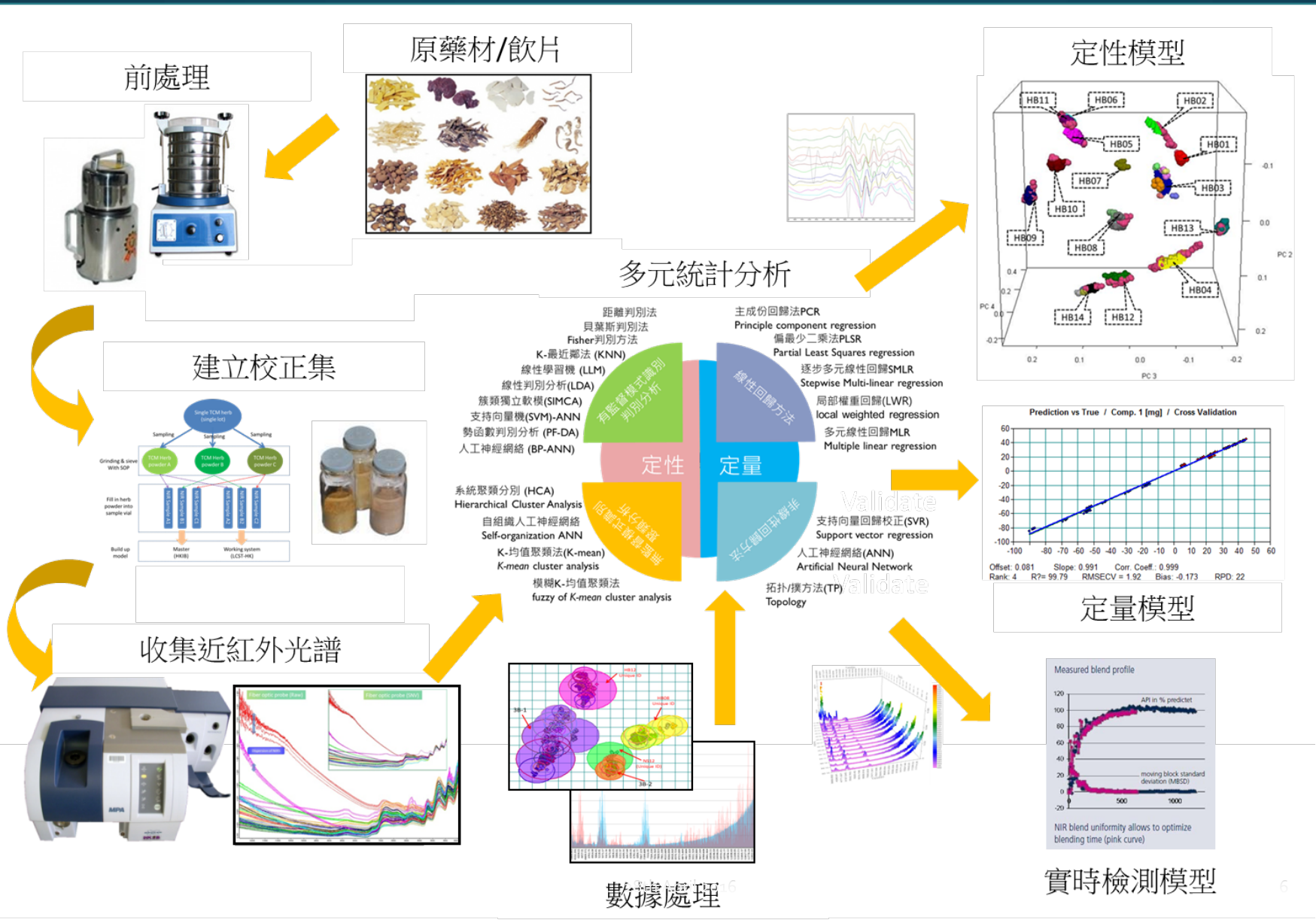
發展概要-近紅外的監管法規演進史

- 概念源於1990年、由跨國企業藥廠品質管理部門嘗試於下列範疇中應用：
 - GMP 生產 - 品質控制 (原料識別, 中間體及製成品檢驗)
 - 化學藥及生物製品產品研發-實施在線監控 (Process Knowledge)
 - 實時放行檢測 (Parametric Release) - **自動化**
- 2000年、跨國藥廠與美國食品藥品監督管理局協商
- 在此基礎上、進一步囊括相關快速分析技術
- 定義及推出「過程分析技術」(Process Analytical Technology)



28th April 2016

基礎介紹-近紅外應用基本流程



基礎介紹-近紅外應用特點

優勢

- 1) 無需複雜的樣品製備，省去製備時間
- 2) 不用試劑,無污染,屬於綠色分析技術
- 3) 分析過程不破壞樣品,可以重複測量
- 4) 適用固態,粉粒態,半固態,液態等樣本
- 5) 分析及操作成本便宜
- 6) 對操作者專業智識要求相對低
- 7) 測試過程迅速(分鐘)
- 8) 多成份分析(測量樣本多種成份)
- 9) 可通過光纖實現在線檢測
- 10) 合適安裝於生產區域內(手攜式近紅外)

缺點

- 1) 化學訊息量相對於IR/Raman為少
- 2) 容易受樣品物理性質影響
- 3) 需預先建立模型及要求具代表性樣品
- 4) 對建模者有一定化學計量知識要求
- 5) 需要持續地維護及更新
- 6) 不是Primary analytical method
- 7) 不適合微量分析(少於1%)

藥品生產-近紅外植入實例(圖片)

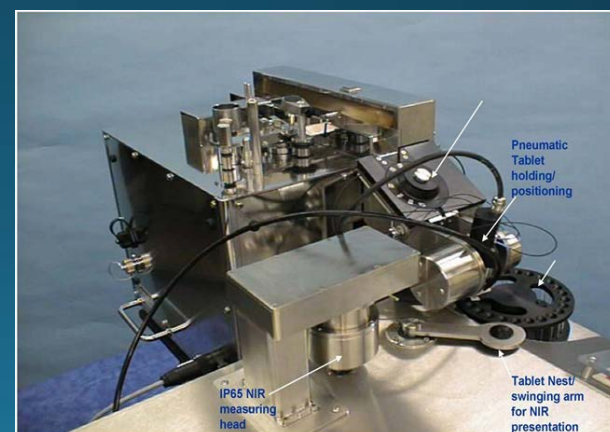
原料鑑定



粉末混合監控



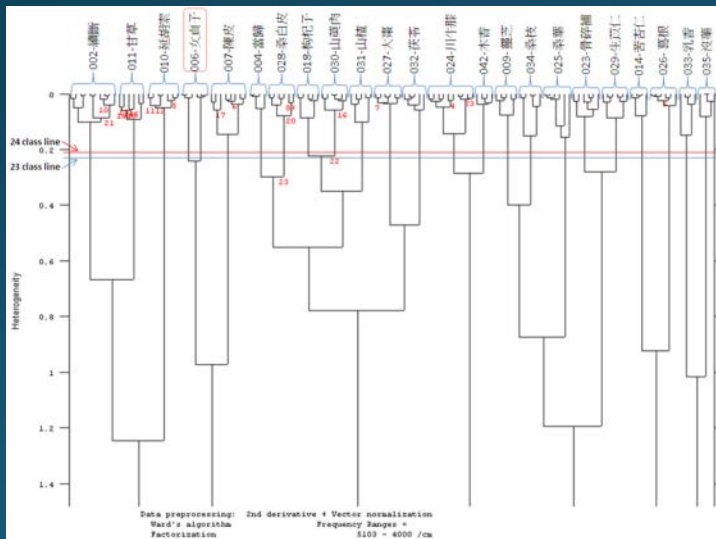
成品檢測



創新及科技基金 (平台項目)

ITF-GHP/016/08:-近紅外 - 配方顆粒 (1)

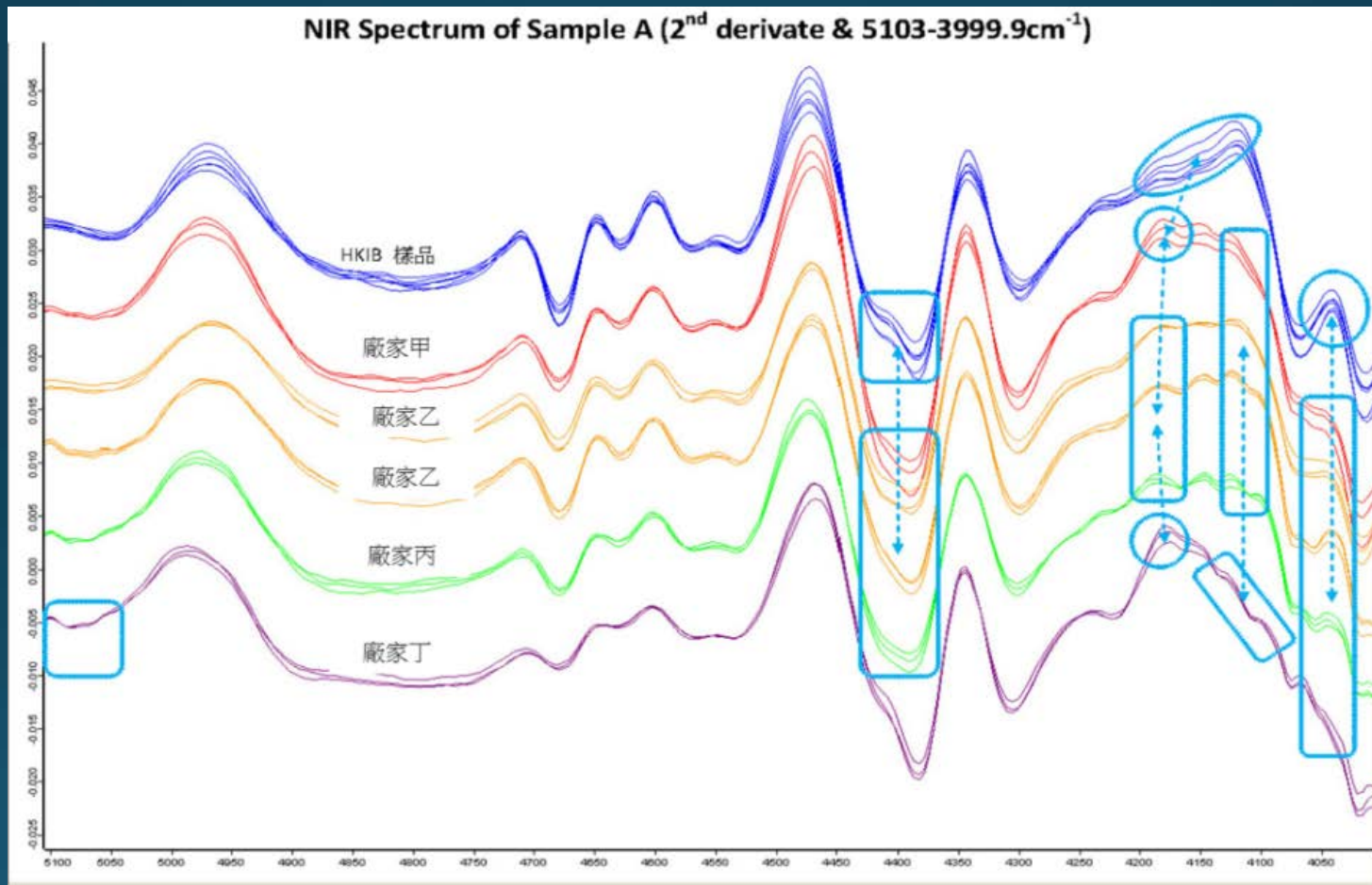
- 由4家國家認可的生產商購入中藥配方顆粒
- 共45種中藥品種
- 樣品總批次數量為433批
- 建立個別廠家樣品識別模型



字母	編號	中藥名稱
A	001	白芍
B	002	續斷
C	003	五味子
D	004	當歸
E	005	大黃
F	006	女貞子
G	007	陳皮
H	008	厚樸
I	009	靈芝
J	010	延胡索
K	011	甘草
L	012	丹參
M	013	秦皮
N	014	苦杏仁
O	015	黃芩
P	016	梔子
Q	017	玉竹
R	018	枸杞子
S	019	槐花
T	020	牛蒡子
U	021	牡丹皮
V	022	南五味子
W	023	骨碎補

字母	編號	中藥名稱
X	024	川牛膝
Y	025	桑葉
Z	026	葛根
AA	027	大棗
AB	028	桑白皮
AC	029	生苡仁
AD	030	山萸肉
AE	031	山檮
AF	032	茯苓
AG	033	乳香
AH	034	桑枝
AI	035	沒藥
AJ	036	川芎
AK	037	山藥
AL	038	茵陳
AM	039	連翹
AN	040	車前子
AO	041	川棟子
AP	042	木香
AQ	043	法半夏
AR	044	藿香
AS	045	焦山楂

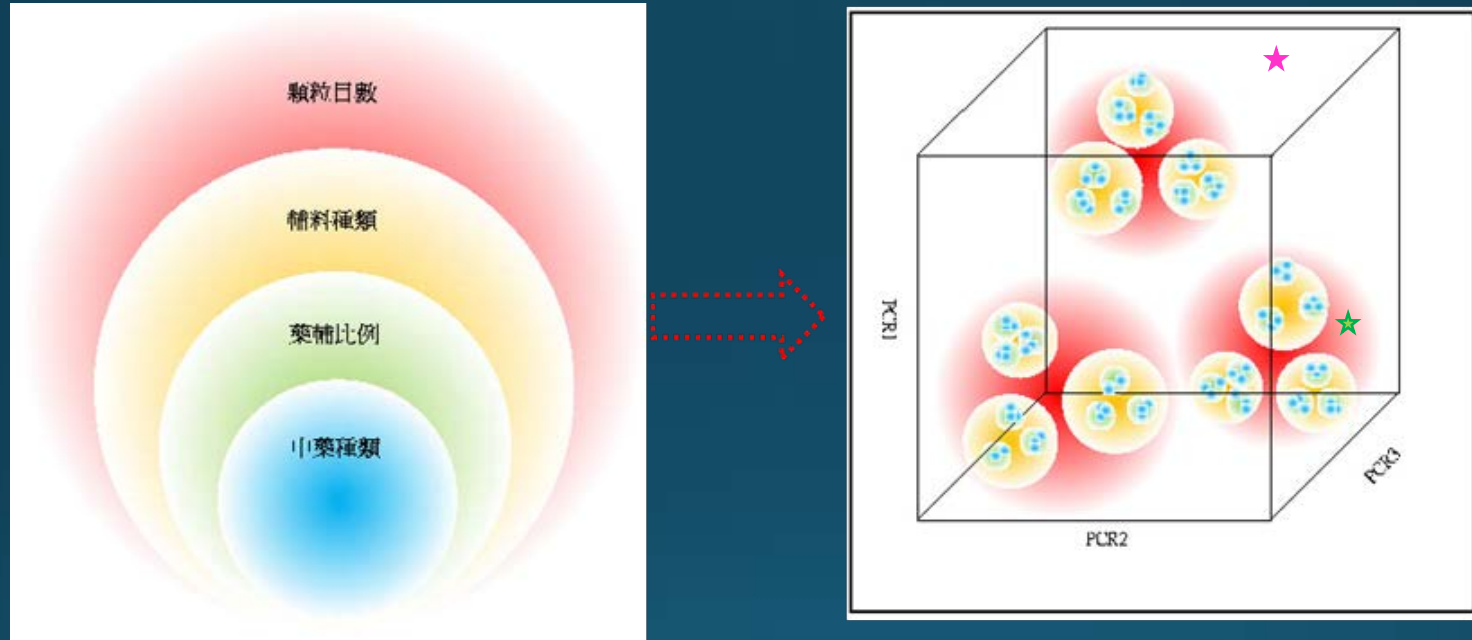
創新及科技基金 (平台項目) ITF-GHP/016/08:-近紅外 - 配方顆粒(2)



相同中藥、不同廠家生產的顆粒近紅外光譜

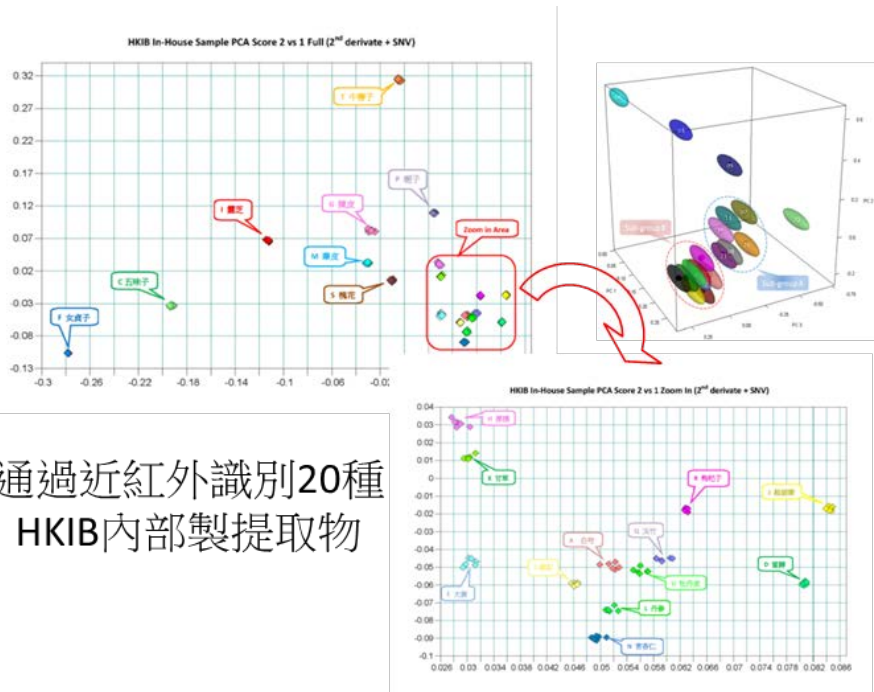
28th April 2016

創新及科技基金 (平台項目) ITF-GHP/016/08:-近紅外 - 配方顆粒(3)

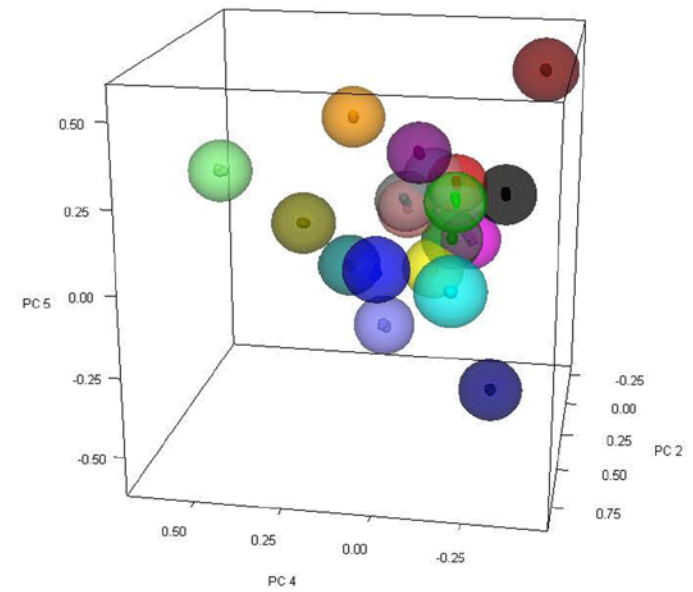


- 光譜亦會受生產工藝、藥材品質因素影響
- 分類簇圈會因此需要擴闊
- 建立模型時要考慮、校正集的組成

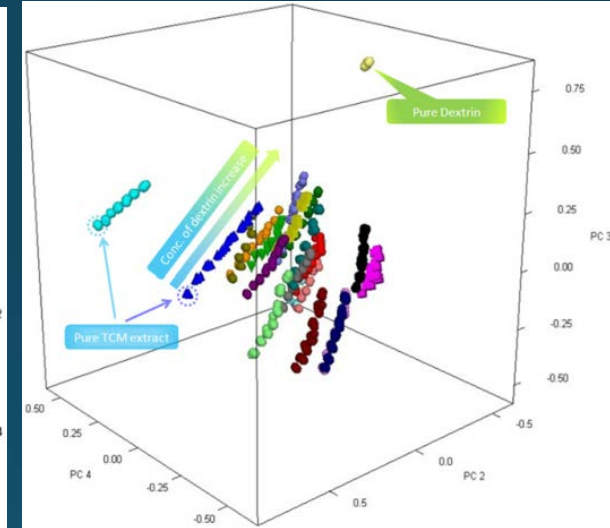
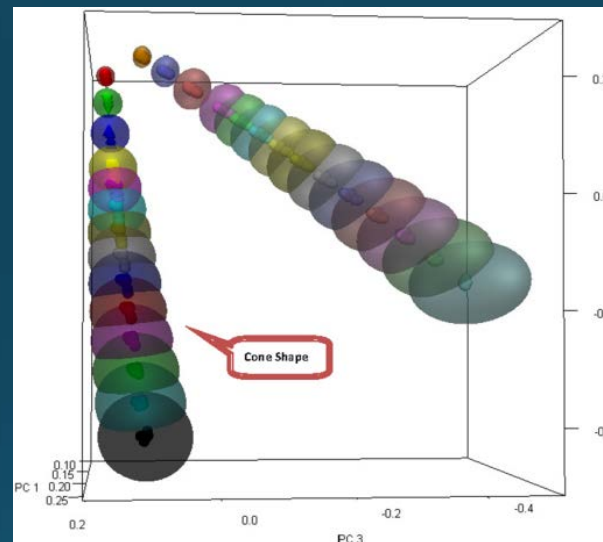
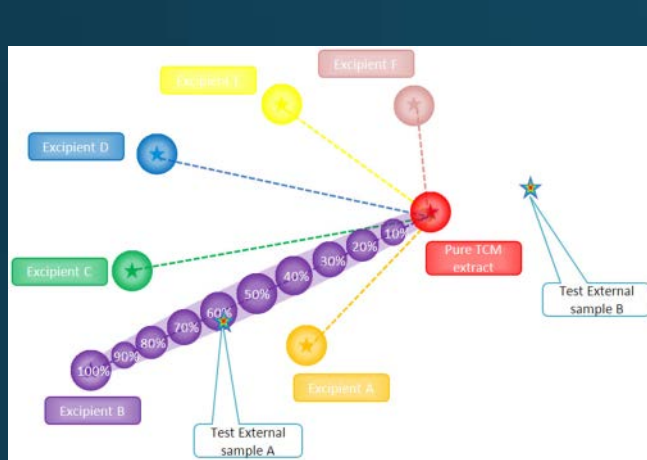
創新及科技基金 (平台項目) ITF-GHP/016/08:-近紅外 - 提取物 (1)



通過近紅外識別20種
HKIB內部製提取物



創新及科技基金 (平台項目) ITF-GHP/016/08:- 近紅外 - 提取物 (2)



引入潛在變異因素、提高應用面及穩定性

建立不同輔料
中藥顆粒識別模型

創新及科技基金 (平台項目)

結論

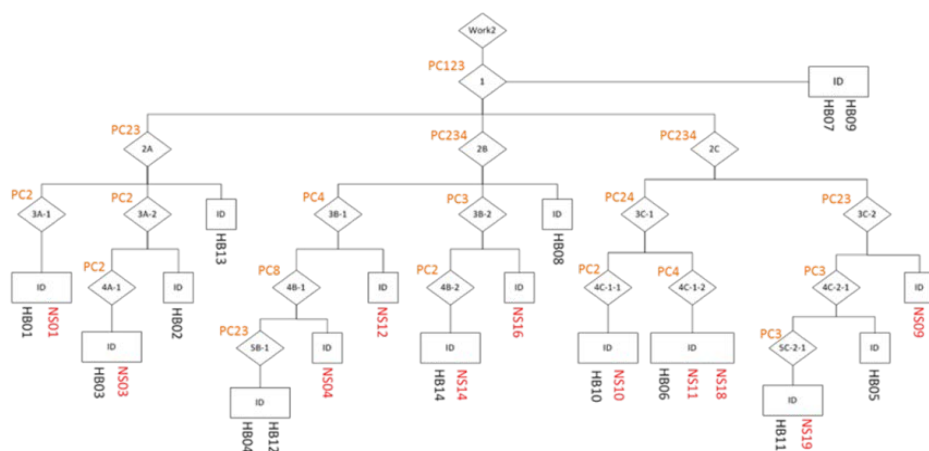
- 近紅外技術能成功地應用於中藥配方顆粒及提取物識別
- 而且亦於其他品質監控項目中、具廣泛的應用能力
- 如果要建立穩健的近紅外模型，下列項目是必不可缺的：
 - 具一定數目、有代表性樣品的校正集
 - 全面及嚴謹的驗證集
 - 樣品潛在差異/系統風險評估及控制

創新及科技基金 (合作項目) 近紅外 - 藥材粉末 背景介紹

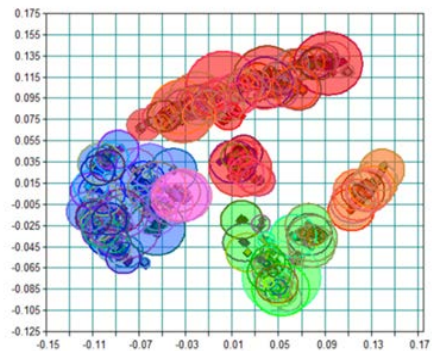
- 項目:- 開發中藥材粉末及其混合物之近紅外光譜分析品質控制系統 (ITF-GHX/005/012)
- 工司:- 李衆勝堂(集團)有限公司 - 保濟丸
- 背景
 - 2011 - HKIB 可行性研究 - 減少GMP質量管理工作量
 - 2012 - ITF合作項目 (24+3月)

創新及科技基金 (合作項目) 近紅外 - 藥材粉末

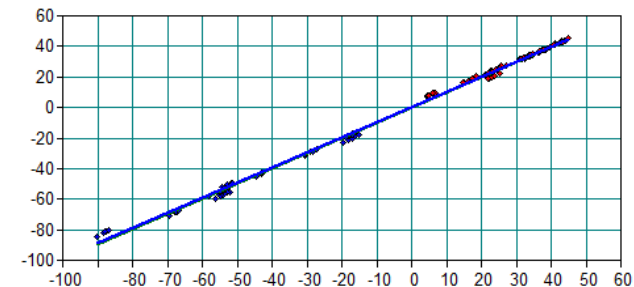
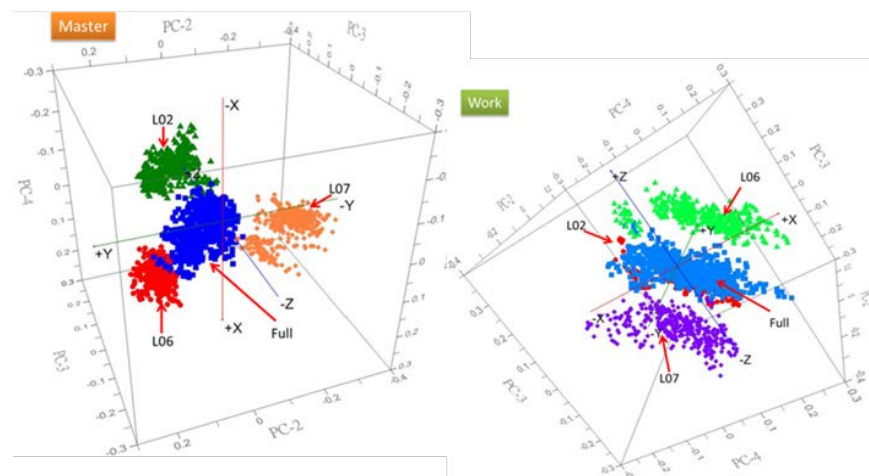
1



Score 2 vs. Score 3



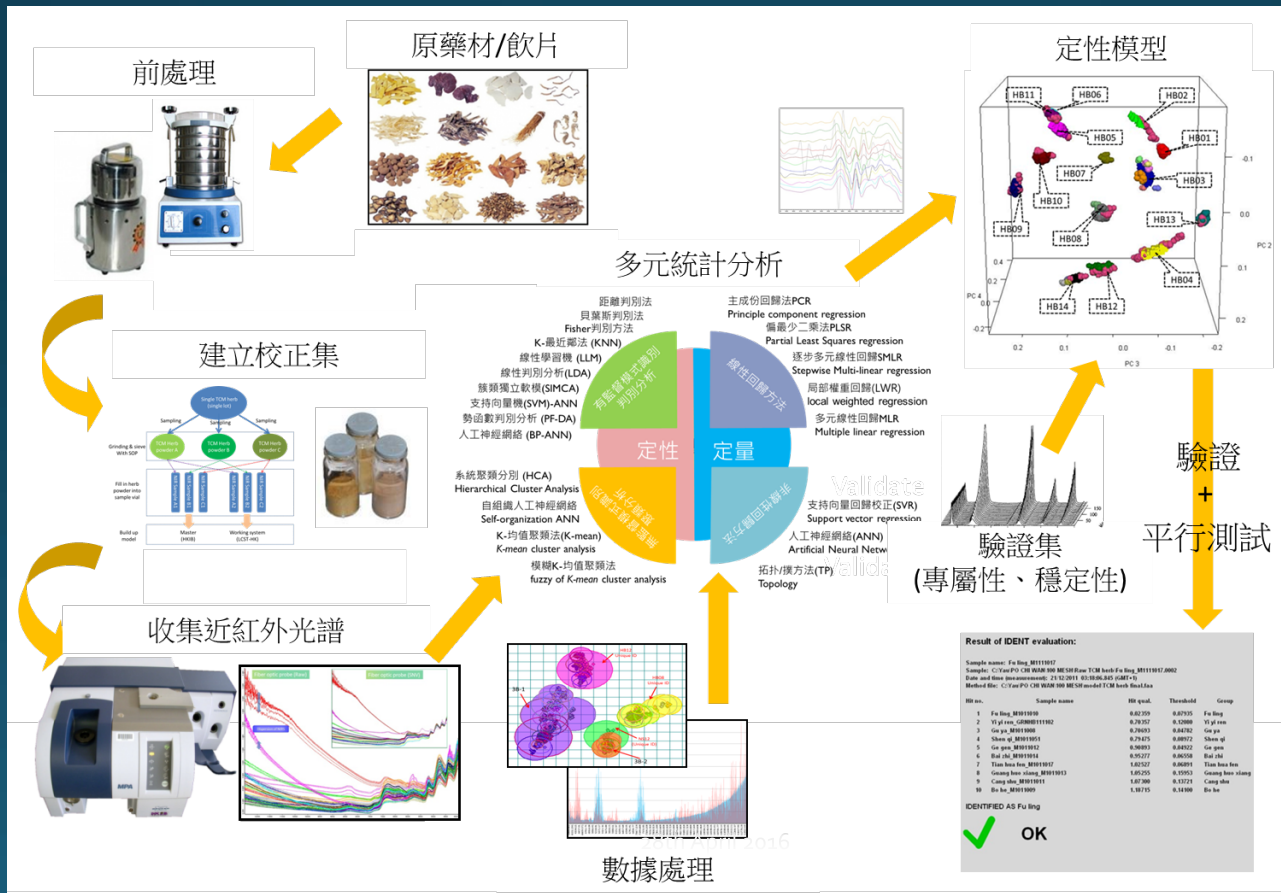
藥材混合粉末識別



Offset: 0.081 Slope: 0.991 Corr. Coeff.: 0.999
Rank: 4 R²: 99.79 RMSECV = 1.92 Bias: -0.173 RPD: 22

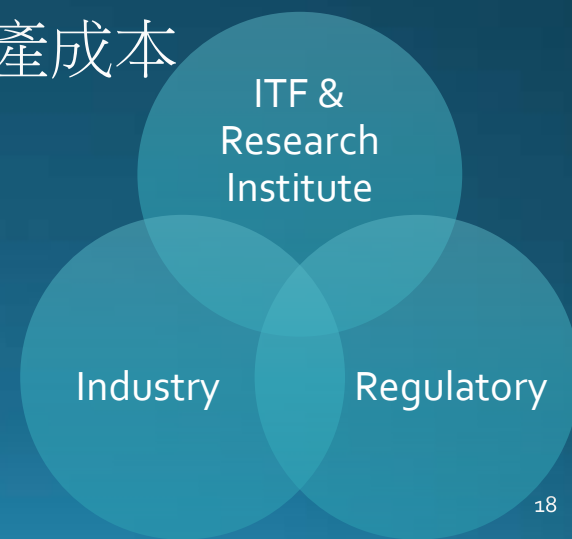
科技+ GMP 質量管理

1. 提升樣品品質控制: 固定藥材採收地點、樣品目數控制
2. 引入樣品準備因素: 炮製程度、葉莖比例、藥材存放時間
3. 考慮及嘗試多種數據處理方法及數學算法
4. 多元化的驗證集: 水份、填充量、光譜收集環境、相似藥材(-ve)



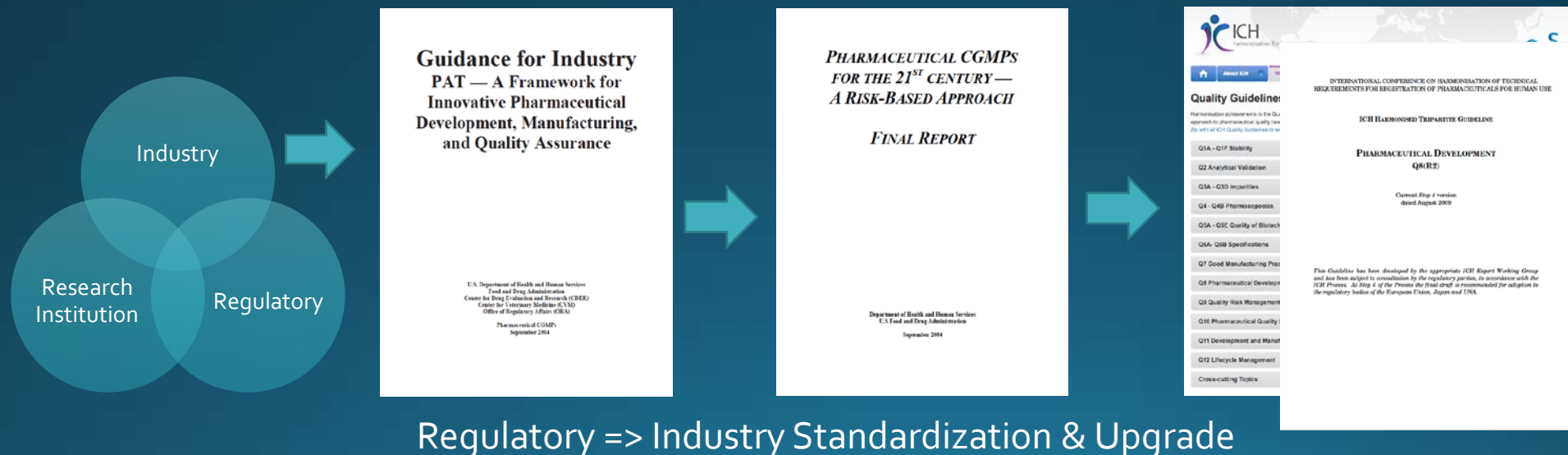
創新及科技基金 (合作項目) 結論

- 成功的基礎：
 - 由平台項目所總結的經驗技術及人材培養
 - 合作公司(李眾勝堂)優良的藥材來源管理及協力支持
- 結果
 - HKIB - 與業界分享相關經驗、協助確立本地中藥-近紅外應用案例
 - 李眾勝堂 - 緩減日常原料鑑定壓力
 - 香港 - 引入快速檢測以減少GMP生產成本



總結/回顧

- 近紅外合適應用於中藥生產中不同的範疇 (如原料鑑定、中間體快速分析、過程監控、成品檢測)
- 產-學合作更有利於技術植入及節省成本
- HKIB具相關近紅外GMP驗證經驗、能更快令技術轉移及投入應用



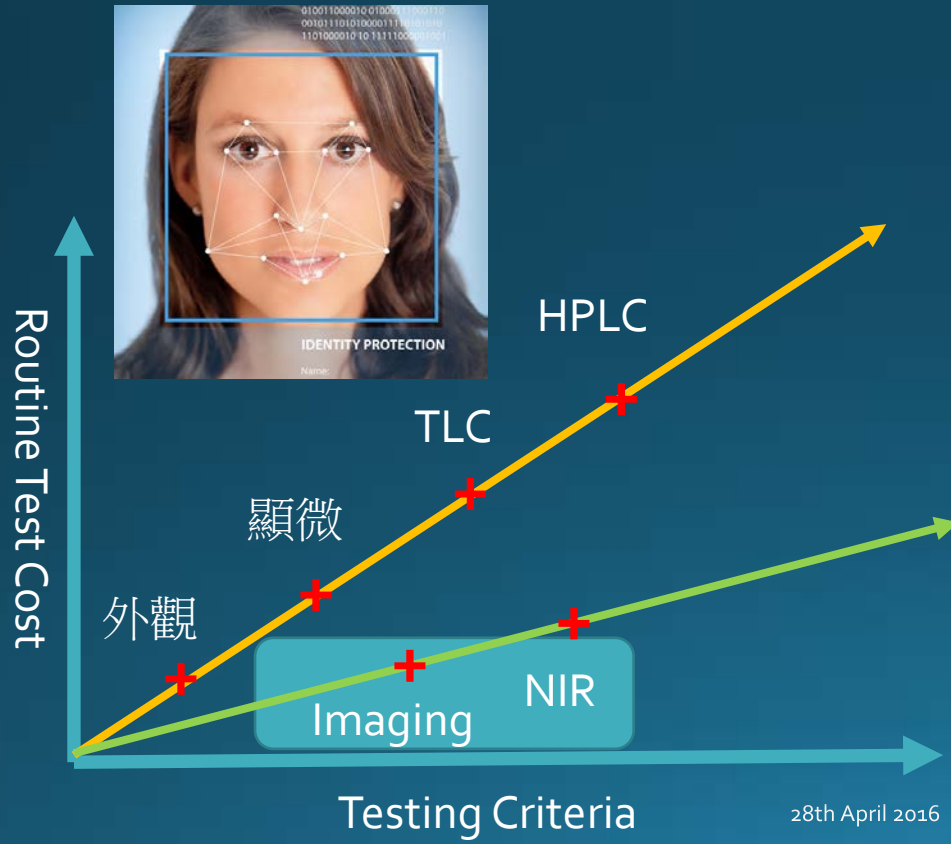
特別鳴謝

- ITC – Biotechnology
- 支持機構 – 歐化藥業, 李錦記, 格蘭柏生化科技
- 合作項目
 - 李衆勝堂
 - Dr. Kevin Chu
 - Dr. Victor Lo
 - Mr. Fox Wu
 - HKIB
 - Law Kwan Yau – Research Assistant
 - Kenneth Ma – Validation Assistant
 - Benny Yu – Intern
 - Ryan Kwok - Intern

淺談及反思-日常案例分享



淺談-測試要求與需求



- 藥材外觀識別數據化/客觀化
 - 品質保證系統架構
 - 圖像識別系統
 - 近紅外或相關快速檢測技術
- 建立大型模式識別系統?