



分子光谱用于药品现场和快速品控的最新进展

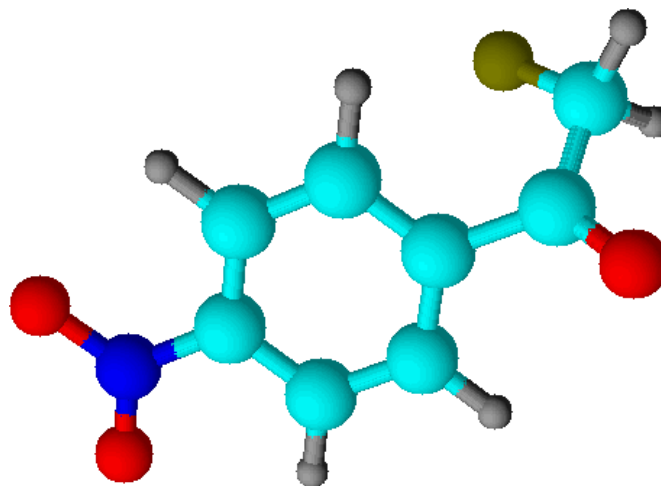
产品经理: Kimi Gao/高海川

联系电话: 15121179306

电子邮箱: kimi.gao@thermofisher.com

技术篇-分子振动光谱基本原理

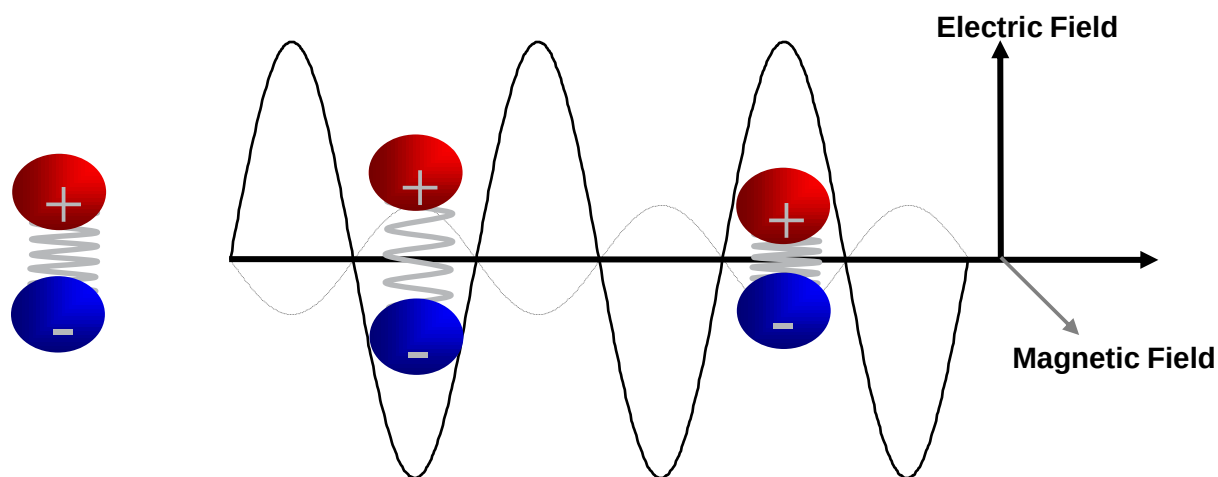
- Molecules are made up of atoms held together by chemical bonds. These bonds are not rigid – they vibrate/分子是由原子通过化学键结合在一起形成的。这些键不是刚性的，而是不断振动的
- The bonds vibrate at different frequencies (wavelengths) depending on the atoms connected by the bond, the type of bond and bond strength, and neighboring atoms and bonds./化学键的振动频率取决于其两端的原子、键的类型、键的强度、相邻的原子和化学键



- Vibrational spectroscopy characterizes materials based on measured patterns of vibrational frequencies/通过测量振动频率，分子光谱可以表征物质的结构

技术篇-分子振动光谱基本原理

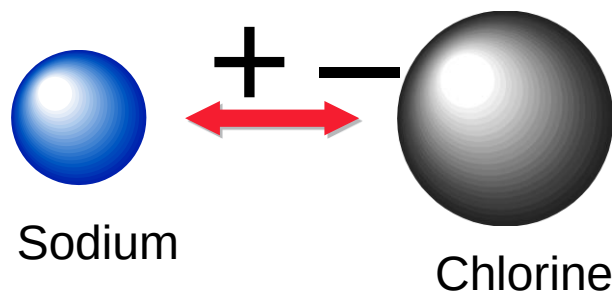
- Charged Balls and Electromagnetic Wave/带电荷的小球和电磁波
 - Atoms interact with electric field of EM wave, stretching or compressing bond/原子与电磁波的电场相互作用，拉伸或者压缩化学键



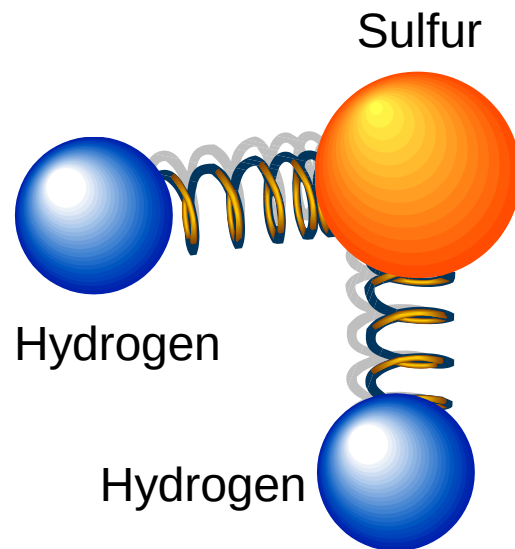
- ◆ Resonance at frequency (wavelength) that matches molecular characteristics/当电磁波的频率与分子振动特征频率相同时，发生共振
- ◆ Light intensity decreased from increase in molecular vibrations/光的强度随着分子振动加强而衰减

技术篇-分子振动光谱基本原理

- Ionic bonds/离子键
- Attraction of charges causes molecules to behave like magnets/组成分子的原子间抢夺电子，类似磁铁
- Invisible to IR and Raman/无信号



- Covalent bonds/共价键
- Sharing of charges causes molecules to behave like a spring/组成分子的原子间共享电子，类似弹簧
- Observable with IR and Raman/有信号



技术篇-分子振动光谱的分类

FTIR中红外

excellent selectivity/高选择性
requires contact / prep

物料需预处理，接触式测量

RAMAN拉曼

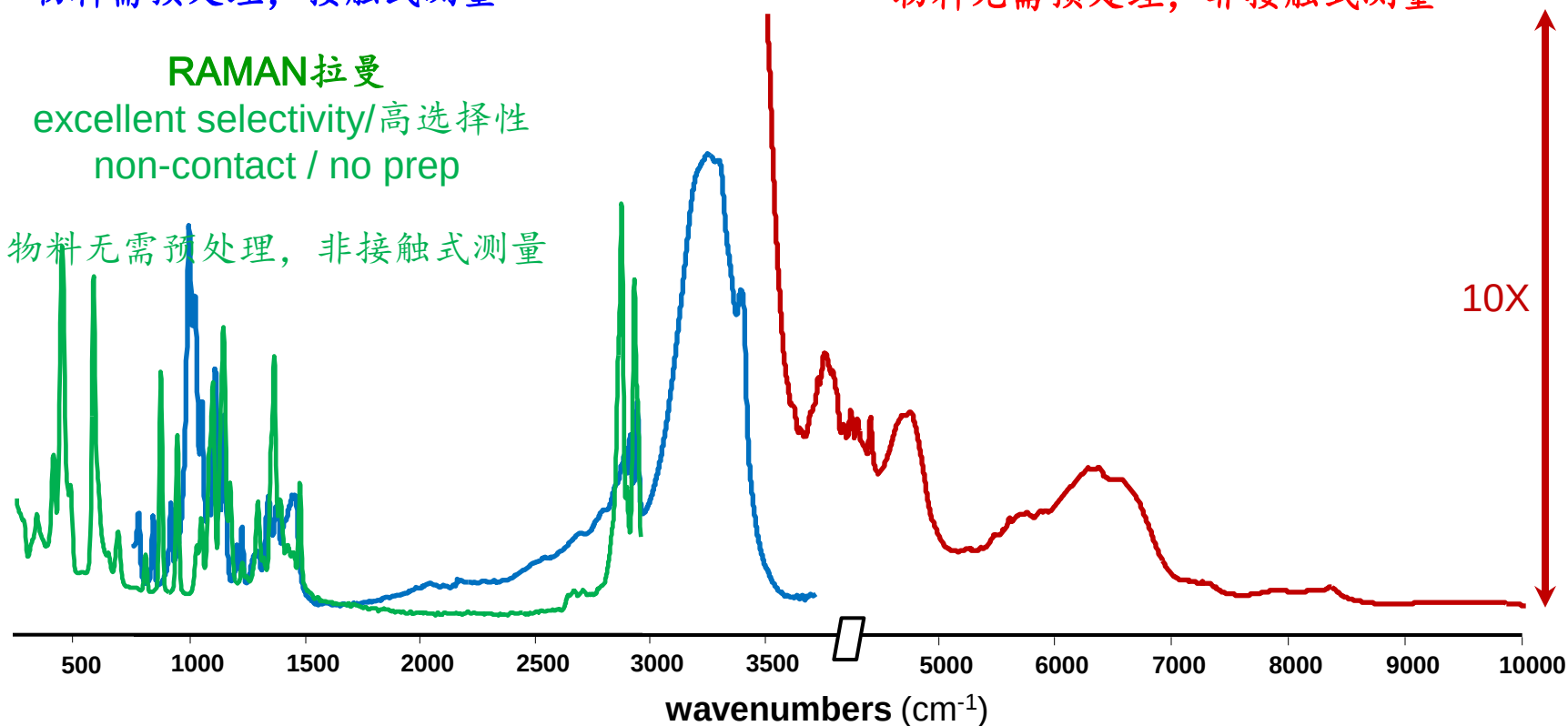
excellent selectivity/高选择性
non-contact / no prep

物料无需预处理，非接触式测量

NIR近红外

less selectivity/选择性略差
non-contact / no prep for powders

物料无需预处理，非接触式测量



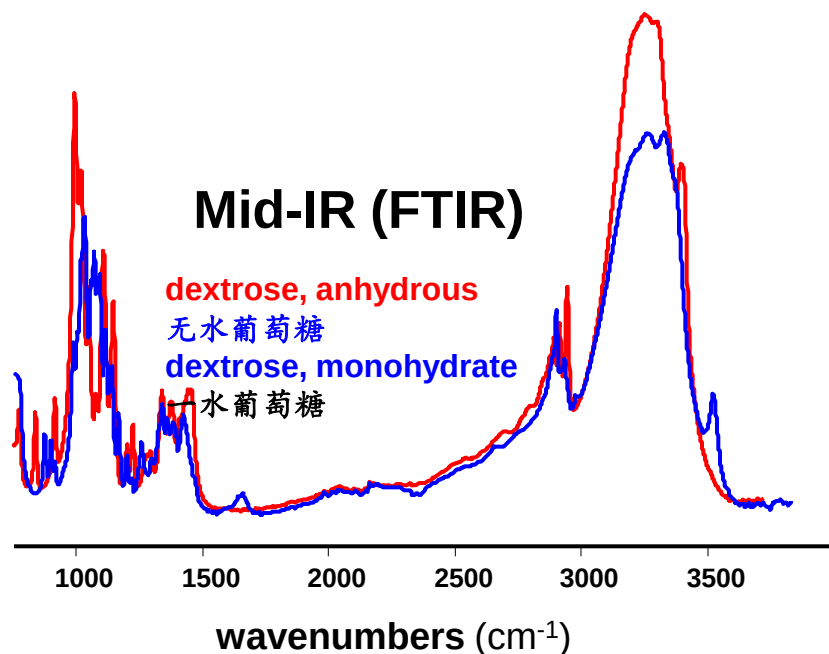
技术篇-分子振动光谱的分类

Infrared Absorption/Reflectance 透射光谱/反射光谱



Raman Scattering 散射光谱





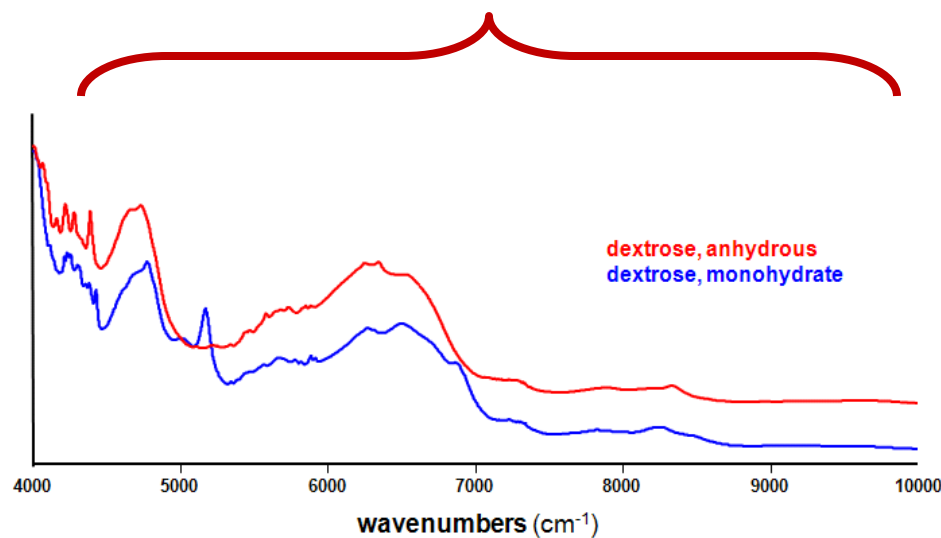
Advantages/优点

- strong absorbance / Analysis Speed/
消光系数强/分析速度快
- excellent selectivity / Resolution
power/高选择性/高分辨率

Disadvantages/缺点

- strong absorbance = very short pathlengths/
强吸收= 光通路短
- water is a very strong absorber/水有强吸收
- sample contact, preparation required
cannot measure through packaging/样品需
制备, 接触式测量, 不能透过包装材料测量

typical range
典型范围

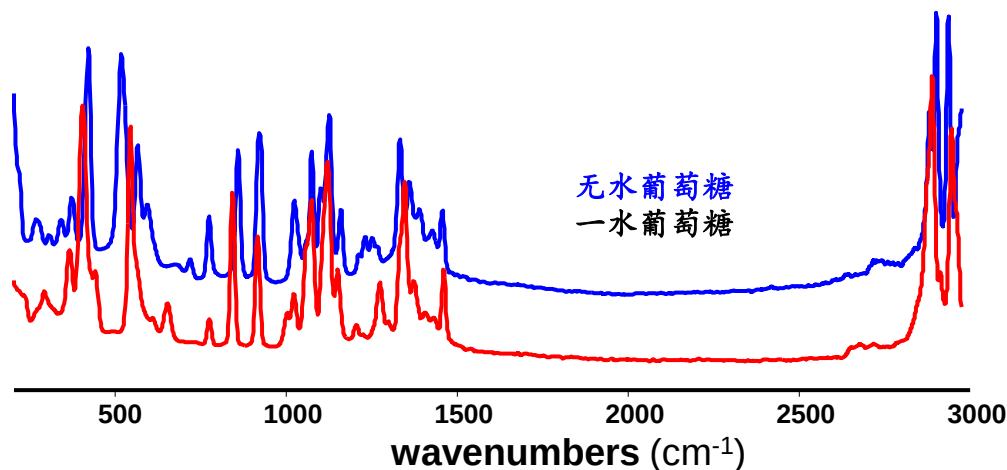


Advantages/优点

- weak absorption/消光系数弱
- non-contact sampling possible/非接触式测量
- sensitive to chemical makeup and some physical information/对化学结构和某些物理信息敏感

Disadvantages/缺点

- weaker selectivity/选择性差
- sensitive to some physical information/对某些物理信息敏感
- more involved method development and maintenance/模型开发和维护重要性增加



Advantages/优点

- excellent selectivity/high resolution power/高选择性/高分辨率
- non-contact sampling through containers/透过包装材料非接触式测量
- water exceptionally weak scatterer/水的散射极弱
- sensitive only to chemical make up of the material/只对物质的化学结构敏感

Disadvantages/缺点

- some materials fluoresce/某些物质有荧光干扰
- analysis speed/slower than IR/NIR/分析速度慢于IR/NIR

Advantage优点/Disadvantage缺点

Mid-IR	NIR reflectance	Raman
Mechanism/机制: absorption by fundamental molecular vibrational modes/分子基频振动能级吸收 Molecular Specificity/分子选择性: high/ Signal Strength/信号强度: strong Energy/光谱范围: 600-4000 cm^{-1} Sampling/采样方式: direct material contact required, glass and water appear opaque; can rarely see through container materials/需要直接与物料接触, 不能穿透玻璃和水, 不能穿透包装材料 Hardware/硬件: cooled detectors required; probes extremely expensive, and short in length/需要检测器冷却, 价格昂贵, 穿透能力弱	Mechanism/机制: absorption by harmonics of fundamental vibrational modes of X-H bonds (e.g., N-H, O-H)/X-H 键(e.g., N-H, O-H)基频振动的倍频和合频 Molecular Specificity/分子选择性: low Signal Strength/信号强度: weak Energy/光谱范围: 4000-12,500 cm^{-1} Sampling/采样方式: non-contact, but close proximity to material required (<5 mm)/非接触式测量, 但要与物料保持近距离(<5 mm) Hardware/硬件: longer probes possible (meters); quartz optics; dispersive, interferometry common; cooled detectors/可以使用长光纤(米级)或者石英附件; 干涉仪; 检测器需要冷却	Mechanism/机制: elastic scattering by fundamental molecular vibrational modes/分子基频振动的非弹性散射 Molecular Specificity/分子选择性: high Signal Strength/信号强度: weak Energy/光谱范围: 200-3000 cm^{-1} Sampling/采样方式: confocal aspect enables sampling through containers/透过容器测量样品 Hardware/硬件: no moving parts; CCD detection; quartz optics; long probes common (kilometers in some cases)/没有移动部件; CCD检测器; 石英附件; 长光纤(某些情况下达到千米级)

技术篇-拉曼光谱适用性分析

GREAT
非常好

API
organic solvents/有机溶剂
Sugars/糖
Starches/淀粉
Polymers/聚合物

inorganic polyatomic salts (e.g., phosphates, sulfates, carbonates) many oxides, acids & bases (except HCl, NaOH, KOH)/多原子无机盐(e.g., 磷酸盐, 硫酸盐, 碳酸盐) 多种氧化物, 酸& 碱 (除了 HCl, NaOH, KOH)

85%

DEPENDS
一般

celluloses (slower, may fluoresce)
纤维素 (慢, 可能有荧光)
silicates (may fluoresce)
硅酸盐 (可能有荧光)
brightly colored dyes (may fluoresce)
浅色染料(可能有荧光)

BAD
较差

dark/black materials (heating/fluorescence)
黑色物质(过热/有荧光)
water, highly dilute solutions
水、稀溶液

N/A

metals & alloys, highly dilute solutions, NaCl, KCl, KI, HCl, HF, HBr, etc. /金属 & 合金, 稀溶液, NaCl, KCl, KI, HCl, HF, HBr, etc.

**Not appropriate for
不适宜用
FTIR, NIR or Raman**

技术篇-近红外光谱适用性分析

90%

GREAT
非常好

API, organic solvents/有机溶液
Sugars/糖, starches/淀粉, polymers/聚合物
Celluloses/纤维素
Most organic materials/大多数有机物
Packaging materials/包装材料

DEPENDS
一般

Some hydrates/一些种类的水合物
Some inorganic material in hydrated form/
一些种类的无机盐

BAD
较差

dark brown/black materials (low light return)/原子化合物(e.g., 金属, 合金)
water, highly dilute solutions/黑色物质(过热/有荧光)
HCl, HF (simple acids, poor selectivity)/水和稀溶液

N/A

metals & alloys, highly dilute solutions, ionic salts (NaCl, KCl, KI, HBr, KBr, etc.) /金属 & 合金, 稀溶液, NaCl, KCl, HCl, HF, HBr, etc.

**Not appropriate for
不适宜用
FTIR, NIR or Raman**

Raman and NIR both do well:

对以下物质，拉曼和近红外的效果都很好：

- Most active pharmaceutical ingredients (API).
大部分的活性组分，即API
- Most excipients (important non-active ingredients)
大部分的辅料(重要的非药物活性组分).
- Other NIR and Raman active materials such as:
其他例如：
 - Nutraceuticals (vitamins, supplements),
营养素(维生素、添加剂)
 - Sugars 糖类,
 - Starches 淀粉,
 - Polymers 聚合物,
 - Amino acids 氨基酸.



Raman does better than NIR:

对以下物质，拉曼的效果好于近红外：

- Very high specificity (Sharp peaks, P-Value algorithm).
高度专属性(峰形尖锐，采用专利的P-值算法)
- Liquids in packaging materials液体样品：
 - Thick wall glass厚壁玻璃瓶，
 - Amber vials琥珀色瓶子.
- Inorganic polyatomic salts含原子团的无机盐：
 - Phosphates磷酸盐, Sulfates硫酸盐，
 - Carbonates碳酸盐, Nitrates硝酸盐.
- ID of finished drugs (e.g. counterfeit drugs)
成品鉴别(例如药品打假)
- High levels of moisture水分含量高的样品.
- Mixture analysis混合物分析.



NIR does better than Raman:

对以下物质，近红外的效果好于拉曼：

- High molecular weight chemicals (long chains)
大分子量的化合物(长碳链)
- Low levels of moisture (H_2O)低含水量的样品.
- Carbohydrates碳水化合物 (typically $\text{C}_m(\text{H}_2\text{O})_n$).
- Materials that fluoresce with Raman:

拉曼光谱收到荧光干扰的物质：

- Steroids类固醇,
- Cellulosics纤维素类 – long chains长碳链 ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5$)_n,
 - Botanicals植物提取物,
 - Colored materials有色物质,
 - Dyes染料.
- Quantitative analysis of mixtures (%)定量分析.
- Lyophilization analysis冻干分析.



产品篇-便携式/手持式设计理念

- 便携式/手持式仪器

- a) 开机后无需预热，立即开始测量
- b) 防震，在任何环境下使用
- c) 电池供电，可更换，可充电，不受电源线限制
- d) 内置微型计算机，内置软件，无需外接设备
- e) 操作界面简洁，使用者仅需基本培训即能熟练使用(甚至比使用手机还简单)

vs

- 台式仪器

- a) 开机后预热10-30分钟
- b) 避免震动、移动，控制使用环境的温度、湿度、洁净度
- c) 配备交流电源
- d) 配备专用计算机，安装控制软件 and 数据处理软件
- e) 使用者需具备专业知识和技能，需要充分的培训

尽可能贴近问题：在现场完成检测而不是在实验室中
样品迁就仪器 → 仪器迁就样品

产品篇-POA P&C产品系列



手持式近红外光谱仪microPHAZIR系列
(RX/GP/PC/AS/AG)



手持式拉曼光谱仪TruScan系列(Classic/RM/GP)



手持式中红外光谱仪
TruDefender FT系列
(FT/FTX)



产品篇-TruScan RM/GP特点

- 便携式设计

- a) 尺寸仅为20.8cm×10.7cm×4.3cm，重量仅为0.9kg
- b) 锂电池可更换，可充电，工作时间>4小时
- c) 内置微型计算机，无需外接设备
- d) 随时、随地、随人的现场分析，适合在仓库、车间等现场工作



- 高度法规符合性

- a) 美国药典USP<1120>
- b) 欧洲药典EP 2.2.48
- c) 中国药典二部附录XIX L
- d) 美国联邦法规FDA 21CFR Part 11
- e) 美国药典USP<1058> Analytical Instrument Qualification

- 卓越的分析性能

- a) 785nm激发波长，激光器线宽 2cm^{-1} ，稳定性 $<0.2\text{cm}^{-1}$ ，偏移 $<0.5\text{nm}$ 。光谱覆盖 250cm^{-1} 至 2875cm^{-1} 的拉曼位移范围
- b) 激光器和检测器的设计使用寿命超过10000h，2000000次扫描
- c) 美国专利US 7254501的统计概率学算法

- 良好的安全性

- a) 国际最权威的激光安全认证机构测试和认证
- b) 按照IP64标准设计和制造的机身具有良好的抗震、防水、防尘性能
- c) 运行时发热量很小，对样品无损伤；
- d) 可以密封在无菌袋中，从而可以在无菌车间工作

产品篇-microPHAZIR RX特点

- 便携式设计

- a) 重量仅为1.3kg
- b) 锂电池可更换, 可充电, 工作时间>4小时
- c) 内置微型计算机, 无需外接设备
- d) 随时、随地、随人的现场分析, 适合在仓库、车间等现场工作



- 卓越的分析性能

- a) 光谱覆盖1600nm至2400nm的近红外光谱范围, 反映分子振动的一级倍频和合频信息
- b) 光源和检测器的设计使用寿命超过8000h
- c) 预置化学计量学算法软件, 成熟可靠的相关性分析法和PCA法

- 高度法规符合性

- a) 美国药典USP<1120>
- b) 欧洲药典EP 2.2.48
- c) 中国药典二部附录XIX L
- d) 美国联邦法规FDA 21CFR Part 11
- e) 美国药典USP<1058> Analytical Instrument Qualification

- 良好的安全性

- a) 按照IP64标准设计和制造的机身具有良好的抗震、防水、防尘性能
- b) 运行时发热量很小, 对样品无损伤;
- c) 可以密封在无菌袋中, 从而可以在无菌车间工作

产品篇-TruDefender FT/FTX特点

- 便携式设计

- a) 尺寸仅为19.6cm×11.2cm×5.3cm，重量仅为1.3kg
- b) 锂电池可更换，可充电，工作时间>4小时
- c) 内置微型计算机，无需外接设备
- d) 随时、随地、随人的现场分析，适合在仓库、车间等现场工作

- 坚固耐用

- a) 通过美国军方检测标准MIL-STD 810F
- b) 能在极端温度下使用，防水防沙防尘
- c) 扫描结果给出物质的CAS编码，化学式，危害等信息
- d) 钻石晶体ATR

- 卓越的分析性能

- a) 光谱覆盖650cm⁻¹至4000cm⁻¹的红外光谱范围，分辨率4cm⁻¹
- b) 美国专利US 7254501的统计概率学算法，具备混合物分析能力
- c) 内置超过10000种化学物质的标准红外光谱数据库，

- 易于操作



仪器背面有直观的操作指南



• 药品生产制造

a) 原辅料及内包材鉴别

- I. 化学结构差异
- II. 晶型差异
- III. 结晶水差异
- IV. 杂质种类和含量差异

b) 过程控制

- I. 水分测定
- II. 含量测定



• 药品监管

- a) 药品打假和知识产权保护
- b) 保健品中非法化学添加筛查
- c) GMP飞行检查



鉴别的概念

- The purpose of identification tests in *USP–NF* monographs is to uniquely identify an article. 鉴别的目标是特征性的识别物料
- Because of the limited ability of many tests often two or more are suggested to positively ID a sample 由于分析方法都受到一定的限制，通常建议同时使用两种或多种方法来完成鉴别测试
 - Chromatography for organic component ID and wet chemical for counter ion ID, for instance例如，用色谱方法鉴别有机分子，用湿化学法鉴别铁原子
- Spectroscopic identification tests are preferred over wet chemistry or colorimetric tests, because the spectroscopic procedures provide a conclusive identification 光谱鉴别方法优于湿化学法和显色法，因为光谱方法可以给出结论性的鉴别结果
- One absolute procedure is generally the preferred approach for compendial identification.法定方法倾向于使用更具有结论性的方法
 - Mid-IR, NIR and Raman are all acceptable for identity verification under US Pharmacopeia美国药典接受中红外、近红外和拉曼方法作为鉴别确认的方法
 - Raman General Chapter USP <1120>

- 药典

- a) 药典是一个国家记载药品标准、规格的法典，一般由国家药品监督管理局主持编纂、颁布实施，国际性药典则由公认的国际组织或有关国家协商编订
- b) 药品标准一般包括以下内容：法定名称、来源、性状、鉴别、纯度检查、含量（效价或活性）测定、类别、剂量、规格、贮藏、制剂等等

关注产品！

VS

- GMP

- a) GMP是一套适用于制药、食品等行业的强制性标准，要求企业从原料、人员、设施设备、生产过程、包装运输、质量控制等方面按国家有关法规达到卫生质量要求，形成一套可操作的作业规范帮助企业改善企业卫生环境，及时发现生产过程中存在的问题，加以改善。
- b) GMP要求制药、食品等生产企业应具备良好的生产设备，合理的生产过程，完善的质量管理和严格的检测系统，确保最终产品质量（包括食品安全卫生）符合法规要求

关注过程！

- 拉曼光谱法

- a) 中国药典2015版 第四部 通则
- b) 中国药典2010版 第二部 附录
指导原则
- c) 美国药典USP<1120>
- d) 欧洲药典EP 2.2.48

- 近红外光谱法

- a) 中国药典2015版 第四部 指导原则
- b) 中国药典2010版 第二部 附录
指导原则
- c) 美国药典USP<1119>
- d) 欧洲药典EP 2.2.40

*“Raman measurements yield accurate spectral information about the vibrational bands present in the sample. **Because the Raman spectrum is specific for a given compound, qualitative Raman measurements may be used as a compendial ID test, as well as for structural elucidation.**”*拉曼光谱包含样品分子中化学键基频振动的信息。*对于特定的分子，拉曼光谱是特征的，因此拉曼光谱可以作为一种法定的鉴别测试方法。*

中国GMP2010版

- 第六章 物料与产品；第二节 原辅料

第一百一十条 应当制定相应的操作规程，采取核对或检验等措施，确认每一包装内的原辅料正确无误

第一百一十一条 一次接受数个批次的物料，应当按批取样、检验、放行

- 附录2 原料药；第四章 物料

第十五条 应对每批物料至少做一项鉴别检测，如原料药生产企业有供应商审计系统时，供应商的检验报告可以用来替代其他项目的测试

- **【第一百一十条】**应当制定相应的操作规程，采取核对或检验等适当措施，确认每一包装内的原辅料正确无误。
- 问题174(P84)：此条中“核对”理解成对标签上物料名称、批号、生产厂家等的核对，正确否？如何对后信息全部符合要求，则可确认为每一包装内的原辅料正确，无需再进行检测，正确否？
- 答：要做到每个最小包装核对无误，首先依据对供应商的审计和日常管理，对不同供应商的不同物料确定合理的控制原则和控制手段，其次是采用以下两种方法进行确认。可以核对标签上的物料名称、批号、生产厂家等的内容，确保、确认每一包装内的原辅料正确无误。也可以对每一包装内的原辅料鉴别检验的措施，确认每一包装内的原辅料正确无误。
- 点评：此条款的核心含义是避免混淆，避免因混淆造成的物料误用。避免混淆的源头控制是对供应商的审计和日常管理。**如果供应商管理得不好，可能发错货，也可能在生产或运输过程中就已经发生了混淆或差错，如，贴错标签等情况，企业通过核对标签无法甄别。**企业通常通过对每一包装内的原辅料鉴别检验的措施，以确保无误。
- 以上内容摘自《2010年版GMP疑难问题解答》国家食品药品监督管理局高级研修学院 组织编写 天津科学技术出版社出版

- **【第一百一十条】**应当制定相应的操作规程，采取核对或检验等适当措施，确认每一包装内的原辅料正确无误。
- 问题175(P84)：企业核对包装的内容物与标识一致是可以做到的，但确认包装内的原辅料正确无误，如何才能做到：
- 答：近红外、拉曼光谱等鉴别或理化鉴别。
- 点评：企业可以依据物料质量标准中的鉴别项，依据企业全部物料的特性选择一种专属性强的鉴别方法，企业也可以应用红外、近红外等方法进行鉴别。
- 以上内容摘自《2010年版GMP疑难问题解答》国家食品药品监督管理局高级研修学院 组织编写 天津科学技术出版社出版

- 21 CFR/美国联邦法规 Requires testing of raw materials

21 CFR 211.84(d) At least one test shall be conducted to verify the identify of each component of a drug product/至少应进行一次鉴别测试以确认药物产品中每一种组分的属性

Raw materials quarantined until identify verified/在鉴别确认完成前物料应被隔离

- US FDA Compliance Program Guidance Manual (Drug Manufacturing Inspection – CP73 56.002) /FDA检查员指导手册
- Material Systems

At least one specify identify test is conducted on each lot of each component/每一类型的物料的每一批次均应至少进行一次具有专属性的鉴别测试

- 21 CFR/美国联邦法规 食品补充剂 针对维生素保健品厂商
- *21 CFR 111.75(a) Conduct at least one appropriate test or examination to verify the identify of any component that is dietary/对保健品中每一种组分至少应进行一次合适的测试以确保其正确性*

- **Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme /制药检查公约和国际合作计划**
 - Lead the international development, implementation and maintenance of harmonized Good Manufacturing Practice (GMP) standards and quality systems of inspectorates in the field of medicinal products/开发、实施和确保GMP标准和药品审查的国际协调一致
 - **Regulatory authorities not countries are current members of the PIC/S scheme/目前成员为各国的药品监管机构而不是国家政府**
- Historically, PIC/S GMP guidance derived from the WHO GMP guidance/就其历史而言, PIC/S GMP规则脱胎于WHO的GMP规则

- Sampling and Testing of Incoming Production Materials/取样和测试
 - **Requires at least one test be conducted to verify the identity of each batch of material/至少需要一项测试来确认每个批次的物料正确无误**
 - **A supplier's Certificate of Analysis can be used in place of performing other tests, provided that the manufacturer has a system in place to evaluate suppliers.**可以采用供应商的分析证书来代替测试，前提是制造商有良好的供应商评估系统
- **STARTING MATERIALS/起始物料**
 - **The identity of a complete batch of starting materials can normally be ensured if individual samples are taken from all the containers and an identity test performed on each sample.** /在确认一个完整的批次的起始物料时，通常要求该批次中的每个容器内的物料均被抽样和测试。
 - **It is permissible to sample only a proportion of the containers where a validated procedure has been established to ensure that no single container of starting material will be incorrectly mislabeled.** /只有在建立起一个经过验证的系统，以确保起始物料中不会有任何一个容器被贴错标签的情况下，才能容许只对一部分容器内的样品采样。

- **第一百一十条** 应当制定相应的操作规程，采取核对或检验等适当措施，确认每一包装内的原辅料正确无误
- **第一百二十条** 与药品直接接触的包装材料和印刷包装材料的管理和控制要求与原辅料相同

以某种原料一个批号分装为100桶为例：

旧版GMP，采样量和样品量根据国标GB/T2828规定计算如下：

采样量 = $\sqrt{n+1} = \sqrt{100+1} = 11$ 个

全检样品量 = 11个样品混合 = 1 个

确认样品量 = 1 个

新版GMP，采样量和样品量为：

采样量 = 100 个

全检样品量 = 11个样品混合 = 1 个

确认样品量 = 101



应用篇-制药工业-原辅料及内包材鉴别

法规(中国2012版GMP, FDA, 欧盟, PIC/S) 要求更加严格, 企业提高自身的质量管理水平

100%逐件鉴别取代抽样鉴别

工作量增加: 抽样、贴签、鉴别、记录
成本增加: 采样间建设费用、样品浪费、人工
风险增加: 物料污染, 物料转移
效率降低: 分析时间拉长, 物料流转减慢

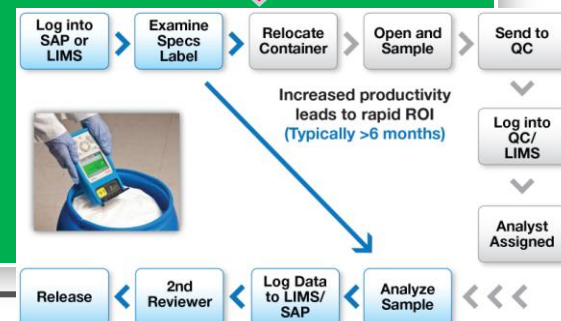
制药企业寻找新的鉴别方法:

快速、无损分析

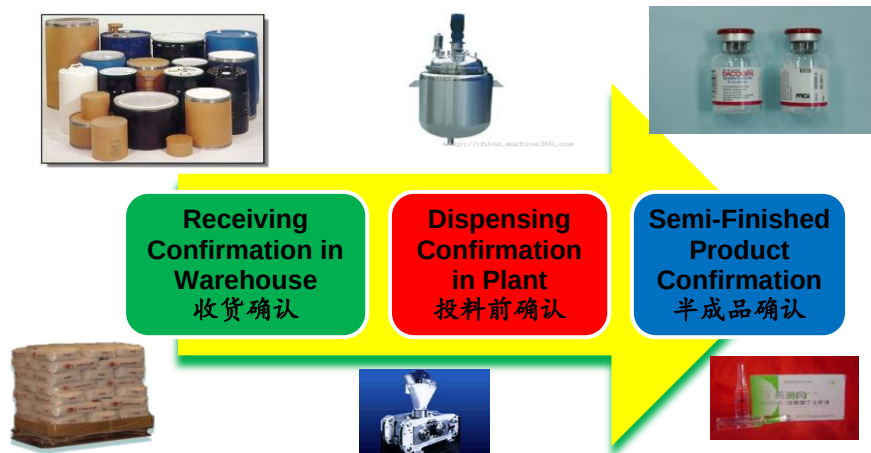
现场, 如仓库、车间分析

法规认可方法

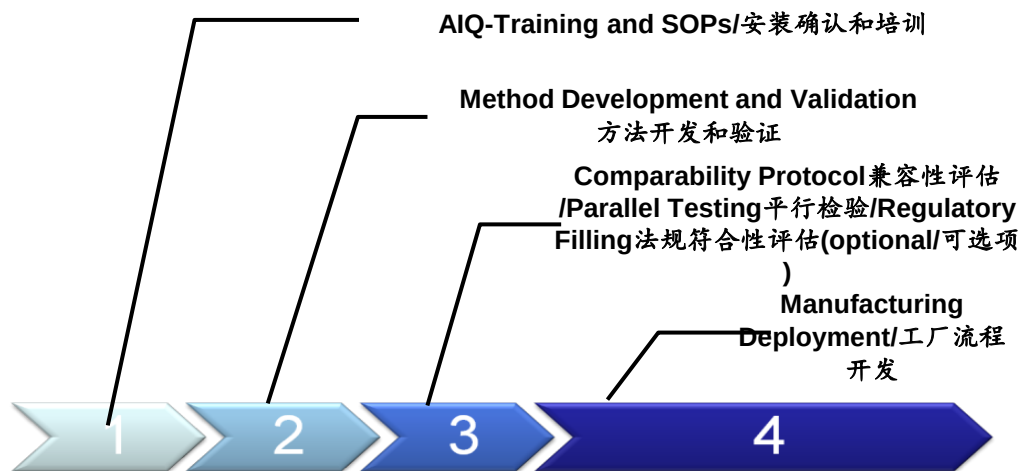
减少工作量、降低成本、降低风险、提高效率



应用篇-制药工业-原辅料及内包材鉴别



实施支持



- IQ/OQ/PQ Documentation/3Qs文件
- SOP Templates/模板
- User Guides/用户指南
- Technical Notes /技术指南and Whitepapers/白皮书
- Safety Assessments/安全评估
- Compliance Statements/符合性声明
- Training Materials/培训资料
- Supplier Assessments/供应商评估
- Quality Management Systems/质量管理体系
- Compliance with Electronic Record and Signature Requirements/符合电子记录和电子签名规范

• 拉曼光谱穿透包材的能力测试

Container / RM	TruScan RM		microPhazir	
	ASA	MCC	ASA	MCC
Amber big bottle				
Glass big bottle (A)				
Glass big bottle (B)				
HDPE bottle				
PP - 2 ml				
LDPE - 2 ml				
LDPE - 2.25 ml				
LDPE - 4 ml				
LDPE - 6 ml				
Amber vial				
Clear vial				
Teflon FEP Bottle				
PolyStyrene Bottle				
Teflon PFA Bags				
Teflon PTFE Bags				
Teflon FEP Bags				



■ p-value > 0.1
■ 0.1 ≥ p-value ≥ 0.05
■ 0.05 > p-value

• 近红外光谱穿透包材的能力

Container / RM	TruScan RM		microPhazir	
	ASA	MCC	ASA	MCC
Amber big bottle				
Glass big bottle (A)			N/A	N/A
Glass big bottle (B)			N/A	N/A
HDPE bottle	N/A			
PP - 2 ml	N/A	N/A	N/A	N/A
LDPE - 2 ml	N/A	N/A	N/A	N/A
LDPE - 2.25 ml	N/A	N/A	N/A	N/A
LDPE - 4 ml	N/A	N/A	N/A	N/A
LDPE - 6 ml	N/A	N/A	N/A	N/A
Amber vial	N/A	N/A	N/A	N/A
Clear vial	N/A	N/A	N/A	N/A
Teflon FEP Bottle	N/A	N/A	N/A	N/A
PolyStyrene Bottle				
Teflon PFA Bags	N/A	N/A	N/A	N/A
Teflon PTFE Bags	N/A	N/A	N/A	N/A
Teflon FEP Bags	N/A	N/A	N/A	N/A



■ SM ≥ 0.97
■ 0.97 > SM ≥ 0.95
■ 0.95 > SM

• 拉曼光谱穿透包材的能力测试

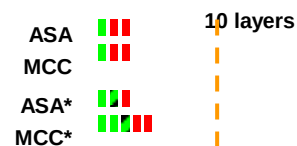
4 mil Polyethylene bags



■ p-value > 0.1
■ 0.1 ≥ p-value ≥ 0.05
■ 0.05 > p-value

• 近红外光谱穿透包材的能力

4 mil Polyethylene bags



* Additional reference
 spectra created for bags



■ SM ≥ 0.97
■ 0.97 > SM ≥ 0.95
■ 0.95 > SM



Chinese Pharmacopoeia Commission and United States
Pharmacopoeial Convention
Joint Symposium V
September 6-7, 2012
Xi-an, China

New Pharmacopoeial Opportunities

Roger L. Williams, M.D.
Chair, Council of Experts
Chief Executive Officer
United States Pharmacopoeial Convention

Quality Standards for Medicines | Dietary Supplements

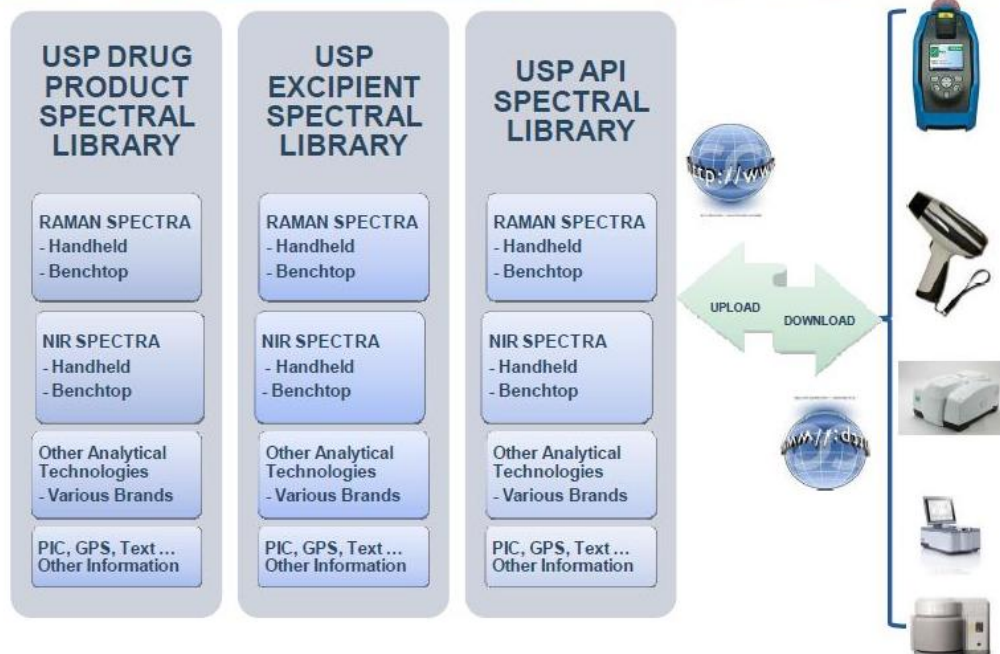
山东省药检所做为USP正式
的海外合作伙伴，将承担
在中国收集样品和模型验
证的工作

该项目旨在建立全球标准化的制
药原辅料的拉曼和近红外光谱数
据库



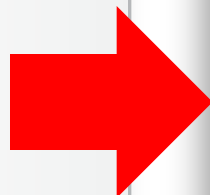
USP Spectral Libraries

Quality Standards for Medicines, Dietary Supplements, and Food Ingredients



- 价值

- a) 现场实时分析
- b) 快速无损
- c) 提高生产效率
- d) 减少实验耗材消耗
- e) 符合法规要求



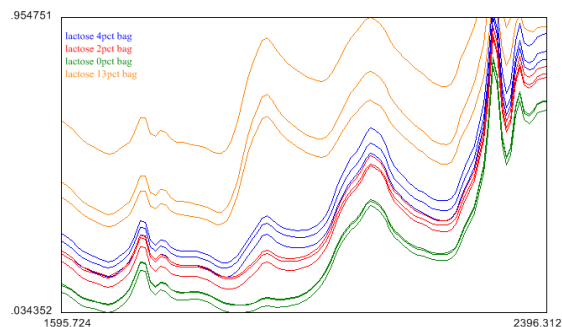
- 过程控制

- a) 干燥过程水分测定
- b) 溶剂蒸发检测
- c) 反应终点判断
- d) 主成分含量测定
- e) 含量均匀度测定
- f) 片剂包衣厚度测定
- g) 包装材料厚度测定
- h) 留样降解度测定

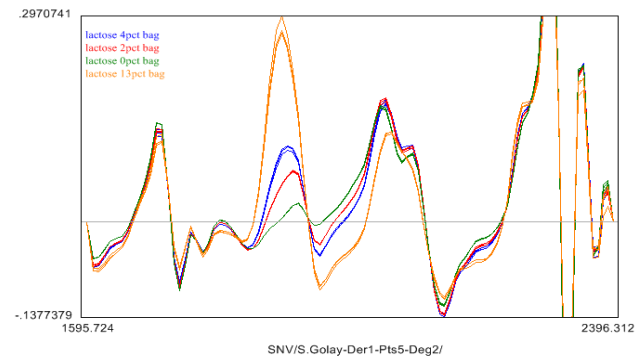
- 问题355 (P179): 中间产品的含量或其他项目, 可否用代替方法检验, 如成品用高效液相色谱法, 中间产品用紫外可见分光光度法(经过方法学验证)?
- 答: 经过方法学验证可以。
- 点评: 《中国药典》规定: 如采用其他方法, 应将该方法与规定的方法做比较试验, 根据实验结果掌握使用, 但在仲裁时仍以本版药典规定的方法为准(凡例的二十三条)。
- 以上内容摘自《2010年版GMP疑难问题解答》国家食品药品监督管理局高级研修学院 组织编写 天津科学技术出版社出版

应用篇-制药工业-过程控制-水分测定

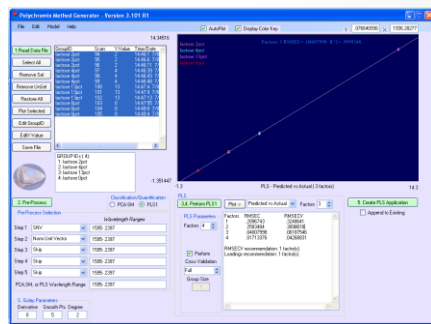
• 原始近红外光谱



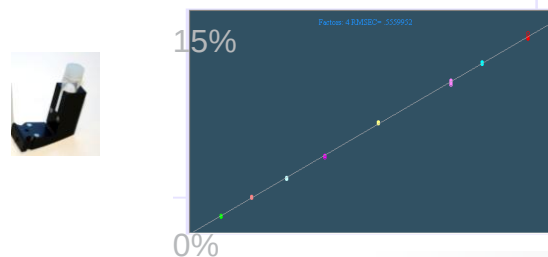
• 光谱预处理



• PLS模型建立



• 水分测定



- **microPHAZIR** 能轻松旁线分析水份。像往常一样，只需要取少量样品，就可以在几秒钟内得到结果，而不用等几分钟 (LOD, KF) 去做水份分析。

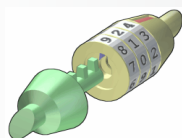
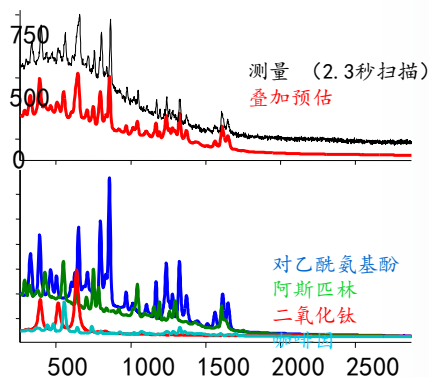
• 国内

- a) 截止目前，超过200家国内制药企业在应用赛默飞的手持式光谱仪解决方案
- b) 典型客户包括：扬子江制药集团、华北制药集团、哈尔滨制药集团、东北制药集团、新华、鲁抗、恒瑞、地奥、威奇达、亚宝、世桥、海政、中信国健、天坛生物等
- c) 赛默飞在同类型仪器中市场占有率超过90%
- d) 很多制药企业在同时使用多台手持式光谱仪，如北京诺华、上海罗氏、天津施维雅等

• 国外

- a) 截止目前，全球范围内超过500家GMP工厂在使用这一类型的设备，涉及70多个国家和地区，超过1700台分析仪器
- b) 全球排名前40位的制药公司中，有37家在使用这一类型的设备
- c) 典型客户包括：Pfizer辉瑞、AstraZeneca阿斯利康、Lilly礼来、Sanofi-Aventis赛诺菲-安万特、Novartis-Sandoz诺华-山德士、Roche-Genentech罗氏-基因泰克、Abbott雅培、GlaxoSmithKline葛兰素史克、Merck默克、SANKYO三共、Takeda武田、Johnson & Johnson强生、Bristol-Myers Squibb百时美施贵宝、Teva梯瓦等

• 基本原理



开锁:
需要正确的组份
恰当的配比
合适的构造
(包衣, 核)

• 国内典型用户

- a) 广西食品药品监督管理局
- b) 杭州余杭区食品药品监督管理局
- c) 山东省食品药品检验所

• 实际案例

- a) 尼日利亚用TruScan打假并关闭两家假药点
- b) 尼日利亚先锋网站(www.vanguardngr.com) 2010年1月20日报道
- c) 详情请查阅网站
<http://www.vanguardngr.com/2010/01/20/nafdac-impounds-n100m-worth-of-fake-drugs/>

• 国外典型用户

- a) 全球范围内数十家法规监管机构在使用这一类型的设备, 包括United States – US FDA、Canada – Health Canada、China – CFDA、Thailand – FDA、Indonesia – NAFDC、UK – MHRA、France-ANSM、Denmark – DMA、Netherlands – Dutch Medicines Authority、Sierra Leone – Ministry of Health、Switzerland – SwissMedic、Nigeria – NAFDAC、Uganda – National Medical Stores & NDA、Ghana – Food and Drugs Authority、Cambodia – FSP Mekong Project等

应用篇-保健品中非法化学物质添加

• 四类保健品非法添加

- a) 降糖类中成药
- b) 补肾壮阳类中成药
- c) 降压类中成药
- d) 减肥类中成药和保健食品

• 典型用户

- a) 山东省食品药品检验所
- b) 广西食品药品监督管理局
- c) 杭州市余杭区食品药品监督管理局

实际案例

分析编号	样品名称	TDFT筛查结果	LC-MS结果
4796-2	印度小红丸	未检出	检出西地那非3.82mg/g和他达拉非
4789-6	力勃特	检出西地那非枸橼酸盐	检出西地那非23.61mg/g和他达拉非
4795-3	前列活肾素	检出西地那非枸橼酸盐	检出西地那非24.21mg/g
4794-7	活肾王	检出西地那非枸橼酸盐	检出西地那非18.41mg/g
BW201304787	金肾活力泰	检出西地那非枸橼酸盐	检出西地那非18.62mg/g
4792-4	金鹿十鞭	检出西地那非枸橼酸盐	检出西地那非28.39mg/g
4790-1	金肾宝	检出西地那非枸橼酸盐	检出西地那非16.93mg/g
4793-8	男宝胶囊	检出西地那非枸橼酸盐	检出西地那非23.53mg/g
BW201304657-9	一粒神	检出西地那非枸橼酸盐	检出西地那非39.6mg/g

最优异的客户合作伙伴

我们帮助
客户使世界
更健康、更清洁、更安全。

- 技术创新领导者
- 独一无二的客户价值主张
- 无比宽广的全球业务分布

ThermoFisher
S C I E N T I F I C