

自動化溶離 UV/Vis 光纖原位偵測系統

Automated Dissolution UV/Vis Fiber Optic *in Situ* Measurement System

周泳杉

Yung-Shan Chou

近年來所發展出的自動化溶離試驗光纖原位測定系統，為一嶄新的自動化溶離試驗操作理念，由於它的操作不需要透過幫浦取樣，而樣品的偵測也不需要傳統的流動吸光槽輔助，完全是在樣品發生變化的現場直接進行測試，因此可以完全避免樣品在採集與傳輸過程所可能引入的誤差因子。另外由於光纖原位測定系統具有樣品全波長掃描功能，因此有別於傳統 UV/Vis 單波長的測試，光纖原位測定系統將提供分析人員在極短的時間內，得到更豐富的溶離試驗訊息。本文將詳細介紹溶離試驗光纖原位測定系統的操作原理、設計種類、硬體特性及其實際的應用範例等，讓讀者對此新技術有更深入的认识。

The concept of the automated dissolution fiber optic *in situ* measurement system has been developed as a new automated dissolution testing recently. Since fiber optic measures the sample changes *in situ* without sampling with pump or assistance of traditional flow cell, errors resulted from sample collecting and transferring could be effectively avoided. Unlike the single wavelength measurement by conventional UV/Vis spectrometer, fiber optic *in situ* system offers the function of full absorbance scan. Operator could get more information from the spectra in a second. This article describes in depth the operational theory, sorts, features and applications for actual products of fiber optic *in situ* system, and will help improve awareness of the new technology.

一、前言

溶離試驗儀 (dissolution tester) 是製藥工業中不可或缺的特殊儀器，它是一種設計用來模擬人體消化系統的生理環境，進而測定固體劑型 (solid dosage forms) 溶離率 (dissolution rate) 的設備⁽¹⁾。舉凡固體劑型皆必須溶解於體液當中，其有效成分才有可能被人體的組織所吸收，進而發揮藥物治療的

功效。因此，固體劑型的體外溶離度研究，可以說是新藥開發過程中不可或缺的重要環節，而且也是製藥工業藥物生產的關鍵變量之一，所以其重要性自不待言。然而嚴謹的藥物體外溶離試驗可以說是一項勞力密集的工作；從功能性的表徵來看，我們可以把溶離試驗儀視作是一台模擬人體消化系統運作的樣品製備機，操作人員在考慮時間因素的配合下，依循一定的取樣方法將溶離試驗儀所產生的樣



圖 1.
自動化溶離試驗光纖原位測定系統。

品取出，再選擇適當的檢測器分析有效成分的釋放狀況。

近年來由於體外溶離試驗在製藥工業所扮演的角色轉趨重要，再加上溶離試驗儀自動化測定技術的不斷提升，面對 cGMP 規範的認證要求，為提高實驗檢測的準確度，並降低操作人力的成本，現在幾乎所有藥廠都已將傳統手動取樣的偵測模式廢棄，轉而尋求自動化偵測模式來解決日益加重的試驗負擔，並獲取可信度較高的分析結果。現行商品化的溶離全自動偵測模式計有紫外／可見光分光光譜儀 (UV/Vis) 與高效能液相層析儀 (HPLC) 線上偵測模式兩種⁽¹⁾，而這些自動化偵測模式都具有一些先天的操作性限制和潛在的功能性缺點，這些問題絕大部分都與樣品的汲取和轉移有關。也因為如此，原位 (*in situ*) 測定的理念才漸漸受到關注，近年來有些具有前瞻性的儀器研發團隊，率先將 UV/Vis 光纖 (fiber optics) 偵測技術與溶離試驗結合，成功地研發出自動化溶離試驗光纖原位測定系統 (如圖 1 所示)，也如預期地解決了現有系統所面臨的問題。本文將深入介紹溶離試驗光纖原位測定技術，並說明相關的應用實例。

二、傳統自動化溶離系統的潛在問題

現行的自動化溶離試驗連線系統無論是 UV/Vis 或是 HPLC 模式，在樣品的偵測上都必須藉由適當的樣品傳輸系統，在特定的時間將溶離試驗儀的待測樣品同步或序列地傳輸到檢測槽中，無

論透過何種動力來轉移樣品，都不能避免對系統引入一些可能的誤差。例如在冗長的傳輸管線裡，就可能發生樣品交叉污染與殘留 (carryover) 等問題，而管線的任何接頭處也都有機會發生漏液，或是產生氣泡；再者線上的過濾頭一旦發生阻塞，也將致使取樣失敗而造成實驗中斷。舉凡上述諸多因素都直接影響了連續自動化的偵測品質，而無論是測試干擾或是試驗中斷，都在無形當中增加操作成本的額外負擔。

當然，現行的自動化溶離試驗連線系統還必須考慮到動力取樣設備的維護與保養，簡單的如蠕動幫浦也需要定期更換耐壓管，以維持彈性取樣的能力；而結構較為複雜的注射幫浦 (如圖 2(a) 所示)，其維護保養程序自然也較為繁複，為避免玻璃材質的注射針在抽取含緩衝溶液的溶媒時積鹽 (如圖 2(b) 所示)，並與活塞摩擦後產生刮痕而導致注射針漏液，徹底而有效的清洗程序遂成為注射幫浦使用時必備的例行性工作。這些清洗保養的程序除加重操作人員的工作負擔外，也將造成儀器停機時間的延長，降低產出效率。

三、光纖原位偵測技術應用

有鑒於現行自動化溶離取樣技術所可能引入的誤差，因此溶離線上原位偵測的思維模式早就受到某種程度的關注，再加上近年來 UV/Vis 光譜儀光纖原位測定技術亦轉趨成熟，所以更加速了該系統的發展成型。光纖技術發軔於上世紀 1960 年代，

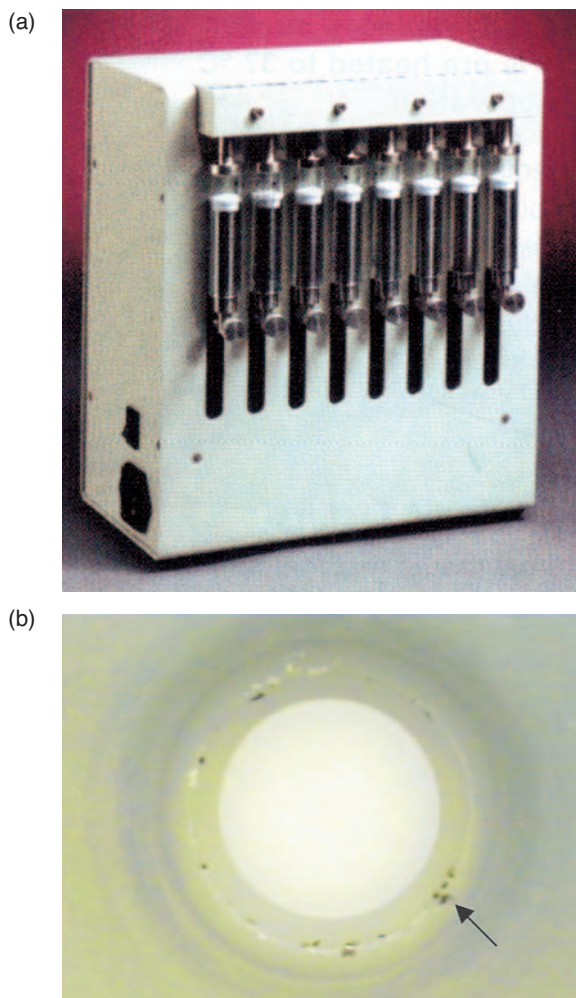


圖 2.(a) 注射取樣幫浦，(b) 注射針管壁積鹽。

自 1970 年代才持續蓬勃發展起來，而光纖普遍見於 UV/Vis 光譜儀的偵測應用則是較為後期的事。它利用光纖傳導輻射能量的特性，賦予 UV/Vis 光譜儀延伸出更廣泛的偵測應用彈性，例如：博物館古董畫色彩修復應用 (如圖 3(a))、汽車烤漆顏色比對應用 (如圖 3(b))、反應槽液體樣品監控應用或是臨床醫學皮膚病變診斷應用等。由於光纖原位測定技術所獨具的檢測彈性與應用方便性，所以直至今日仍有許多商品化的光纖探頭陸續被發展出來，以因應各式實際樣的測試應用。

當然光纖原位測定與自動化溶離試驗的結合就是一個鮮明的例子，現行的溶離自動化系統由於樣品的轉移所可能引入的誤差，完全可以藉由光纖原位技術的應用來消弭。我們不難理解所謂的「原位

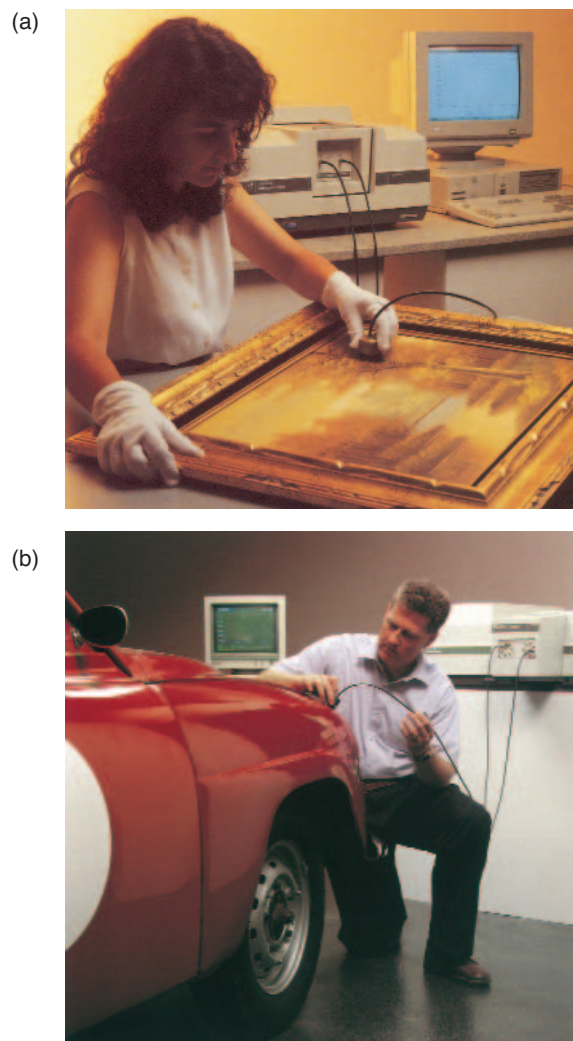


圖 3.(a) 光纖古董畫色彩修復應用，(b) 光纖汽車烤漆顏色比對應用。

測定」，等於是藉由光纖將 UV/Vis 檢測器這雙「眼睛」，延伸到樣品發生反應的現場記錄其變化，因此，自然不需要將樣品轉移。再加上光纖系統在使用的過程中，幾乎不需更換或補充任何消耗品，所以也簡化了系統維護保養的程序。更重要的是，針對長時間、勞力密集的控釋劑型溶離曲線偵測，光纖原位測定系統提供了自動化程度相當高的平台。以下先就目前商品化溶離試驗自動光纖偵測系統作一綜合的討論，再以實際樣品試驗的數據說明，光纖測定方式確實與傳統手動取樣或是動力汲樣無顯著差別，最後探討該系統的數據模式，及其潛在的問題與未來的展望等。

系統商品名	系統描述	操作範圍 (nm)	供應商
Opt-Diss 系統	多通道 CCD 光譜儀	200—400	美國 LEAP Technologies 公司
Rainbow 動態溶離監控系統	6 或 12 組 DAD 光譜儀	200—400	美國 Delphian L. P. 公司
Tidas II 半自動系統	配備光學多工器 DAD 光譜儀	190—1020	德國 J&M 公司
ZODIAC 系統	配備機械多工器 DAD 光譜儀	200—620	德國 Carl Zeiss 公司
Zeiss Zymark 機械手臂系統	配備機械手臂的 DAD 光譜儀	200—620	德國 Carl Zeiss 公司與 Zymark 公司合作開發
IO 系統	配備機械多工器的掃描式光譜儀	190—1100	美國 Varian 公司與 C Technologies 公司合作開發

表 1.
商品化溶離試驗自動光纖偵測系統一覽。

四、溶離光纖技術的種類

目前已有多家儀器供應商發表了溶離試驗自動光纖偵測系統，這些系統雖然都是採行光纖原位的理念，但是在光學系統的設計理念上，仍然有相當顯著的差異。表 1 列出了目前商品化的溶離試驗自動光纖偵測系統、供應商，以及系統特徵等描述。依據光學設計與檢測器種類的不同，可以簡單地將這些系統分成三類，分別是：

1. CCD 陣列檢測器光譜儀系統
2. 多組 DAD 檢測器光譜儀系統
3. 機械多工器掃描式光譜儀系統

以下將分別介紹這三種系統的設計理念，並剖析各種設計的優缺點。

1. CCD 陣列檢測器系統

第一類系統的設計主軸是以電荷耦合器 (charge-coupled device, CCD) 陣列來當作檢測器，其典型的代表是美國 LEAP Technologies 公司所推出的 Opt-Diss 系統 (如圖 4 所示)。根據 Inman 等人的報告指出⁽²⁾，該系統的主要特徵是以二維的 CCD 晶片當作檢測器，配合多通道光纖排列設計，可以同步 (simultaneous) 偵測所有通道樣品的全波長圖譜。圖 5 顯示出該設備的架構及其光學系統的模型，系統所採用的燈源為氘燈 (deuterium lamp, D₂ 燈)，全波長輻射經由光纖的傳導通過樣品溶液，

在光纖的末端是一組垂直排列的 12 光纖陣列，此時由光纖陣列傳來的輻射通過一組狹縫 (slit) 進入光譜儀後，便被一固定式的光柵 (fixed grating) 所分光，並將多通道光纖所產生的譜圖，直接排列在 CCD 晶片水平軸上的光敏元件 (light-sensitive element)，以同步獲取所有通道的圖譜。Opt-Diss 系統所採用的是二維 512 × 512 陣列的 CCD 檢測器，具電子式冷卻裝置，其偵測的波長只侷限於 200—400 nm 的 UV 範圍，並且使用汞燈 (mercury lamp) 進行波長自動校正。

以儀器的設計結構與偵測特性而言，CCD 陣列檢測系統的優點在於，它可以同時讀取所有波長和所有溶離瓶內的樣品，對於速釋劑型 (immediate-release formulations) 藥物溶離曲線的偵測，具有較大的意義，但這並非是無可取代的優點，後面我們談到序列 (sequential) 偵測模式時將作深入的討論。由於光學系統內只存在一個 CCD 檢測器，因此操作者只需針對單一檢測器作確效 (validation)，其驗證程序較為簡單。但也因為儀器光學設計的特性限制，造成來自全波長輻射的迷光干擾較為嚴重，另外多路系統的探頭也貢獻了相當程度的迷光效應，導致藥物的最低檢測濃度受到限制，這是 CCD 檢測器光纖系統的顯著缺點。

其他尚有一些潛在性的問題，例如：相鄰的多通道光纖線路所產生的光譜有時會有相互干擾的問題；而且該系統動態檢測範圍較為狹窄，也造成實



圖 4. LEAP Technologies Opt-Diss 系統。

際應用上的限制⁽³⁾。而我們也不難想像，類似這種後分光的光學系統，樣品在連續全波長輻射的照射下，容易造成光敏感成分的降解，導致測定的誤差。

2. 多組 DAD 檢測器系統

第二類系統同樣具有全光譜同步測定的特徵，但是其光學系統與第一類單 CCD 陣列晶片結合多通道光纖設計不同，其最大的差異在於這一類系統為避免多路探頭所貢獻的迷光效應，和相鄰光纖線路所產生的干擾問題，每一組的光纖探頭都連結了一組簡單的光學系統和檢測器，從而形成了多檢測器的系統。其顯著的代表為美國 Delphian L. P. 公

司所生產的 Rainbow 動態溶離監控 (Dynamic Dissolution Monitor™) 系統 (如圖 6 所示)，該系統所採用的光二極體陣列檢測器 (photodiode array detector, DAD) 為德國 Zeiss 公司所生產的 MMS UV 檢測器。圖 7 所示的即是 MMS DAD 檢測器光學系統的單元，由 D₂ 燈所提供從 200 到 400 nm 的光輻射，透過光纖探頭的傳導穿過樣品，在進入狹縫之後被一固定式光柵所分光，最後將光譜投射在 DAD 檢測器上完成同步偵測的功能⁽⁴⁾。

第二類系統以多檢測器的設計來完成多通道光纖的同步檢測，確實解決了部分第一類系統的顯著缺失，但是其系統的結構卻因此而變複雜了，硬體的整體成本也相對地增加不少。從光學性能的品質來看，Opt-Diss 系統 CCD 檢測器的性能表現稍遜於 Rainbow DAD 檢測器⁽⁵⁾，MMS DAD 檢測器提供 0.02 到 1.00 AU 的線性吸收範圍，其迷光效應也比 Opt-Diss 系統低。但即便如此，DAD 檢測器系統仍然存在一些先天上的限制。和 CCD 檢測器系統一樣，DAD 檢測器的光學設計也是屬於倒置光學 (reverse optic) 系統，通過樣品的全波長輻射仍不能避免產生迷光，再者偵測時全波長輻射對光敏感成分所產生的降解問題，DAD 檢測器系統仍無法提供好的解決方案。更重要的是，因為該系統含有多個 DAD 檢測器，所以必須周期性地對所有檢測器作交叉校正與確效，這個缺點是單檢測器系統所沒有的。

圖 5.
多通道 CCD 陣列檢測器系統。

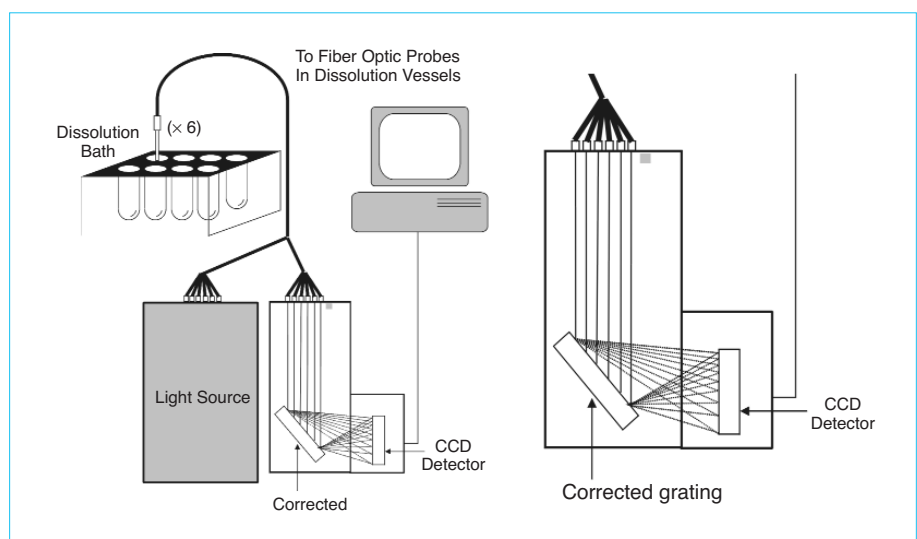




圖 6. Rainbow 動態溶離監控系統。

3. 機械多工器掃描式系統

第三類系統是配備有機械多工器 (mechanical multiplexer) 的掃描式光譜儀 (scanning spectrometer) 系統，這一類系統是以較為優異的光學表現著稱，目前只有美國瓦里安 (Varian) 公司的 Cary 50 系統具有此種選項功能。如圖 8 所示，系統中的機械多工器與光纖探頭是由美國 C Technologies 公司所研發生產，其配件的商品名稱為 Cassini 機械多工器，系統名稱則為 IO 系統，圖 9 所示即為 IO 系統的整體架構和光學設計。瓦里安公司的 Cary 50 紫外／可見光光譜儀以單一氙燈 (Xe) 作為光源，單一的 Xe 燈提供跨越 190—1,100 nm 的輻射波長範圍，因此可以拓展出比 Opt-Diss 和 Rainbow 系統較為寬廣的應用領域。而我們都知道光透過光纖傳導時會導致能量的損失，造成輻射強度的減弱，進而影響光譜儀的檢測極限，所幸 Xe 燈的能量超過一般室內燈的一萬倍，正可彌補光纖傳導時能量被削弱的缺陷。

如圖 9 所示 Xe 燈所發射的光經由單光器分光之後，單一波長的輻射經機械多工器的選擇，準確地由指定的光纖頻道傳導進入溶離瓶中，對樣品進行長時間的偵測監控。和上述兩類系統最大的差別是，在一時間點當中只有單一波長進入樣品溶液，所以迷光干擾的問題將被降至最低，對光敏樣品的傷害也不若上述兩種系統嚴重，最重要的是該檢測模式完全符合比爾定律 (Beer-Lambert's law) 單一輻射波長通過樣品的要求。在確效的程序上，因為該

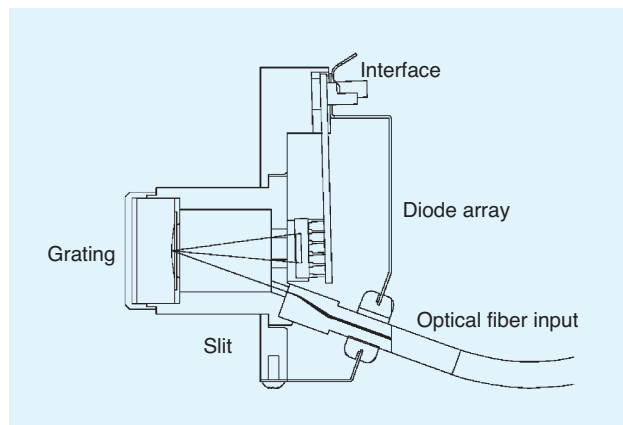


圖 7. MMS DAD 檢測器光學系統單元。

系統只具有單一個檢測器，所以不存在檢測器間交叉校正的問題；至於光學性能的表現，掃描式光纖系統表現出達 2.0 AU 最寬廣的吸收值範圍，其迷光的干擾也最低。該系統在日常使用當中並沒有任何耗材必須更換，相對於一般使用 D_2 燈的光譜儀必須每 2,000 小時更換一次燈泡，Xe 燈的壽命可以說長很多，因為 Xe 燈為一閃爍式電弧燈，只有在擷取數據時發光，所以對於壽命 20,000 小時的 Xe 燈來說，一般可以使用八到十年。

對於配備機械多工器的掃描式光纖系統而言，唯一可能的缺點應該是系統所採取的序列式 (sequential) 掃描模式。由於該系統只有單一個檢測器，所以必須透過機械式多工器依序選擇不同的光纖通道，在技術上就必須配合溶離試驗儀依序投藥

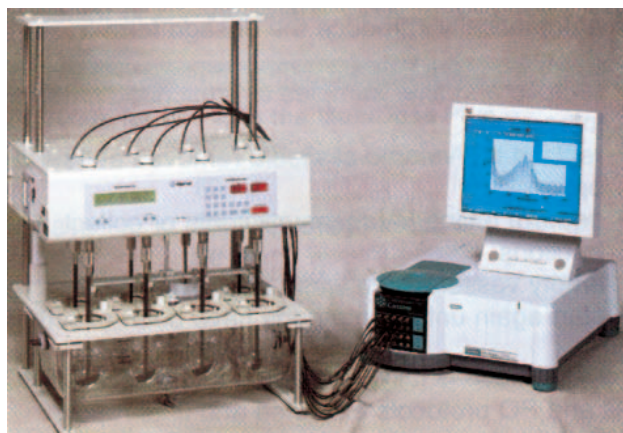
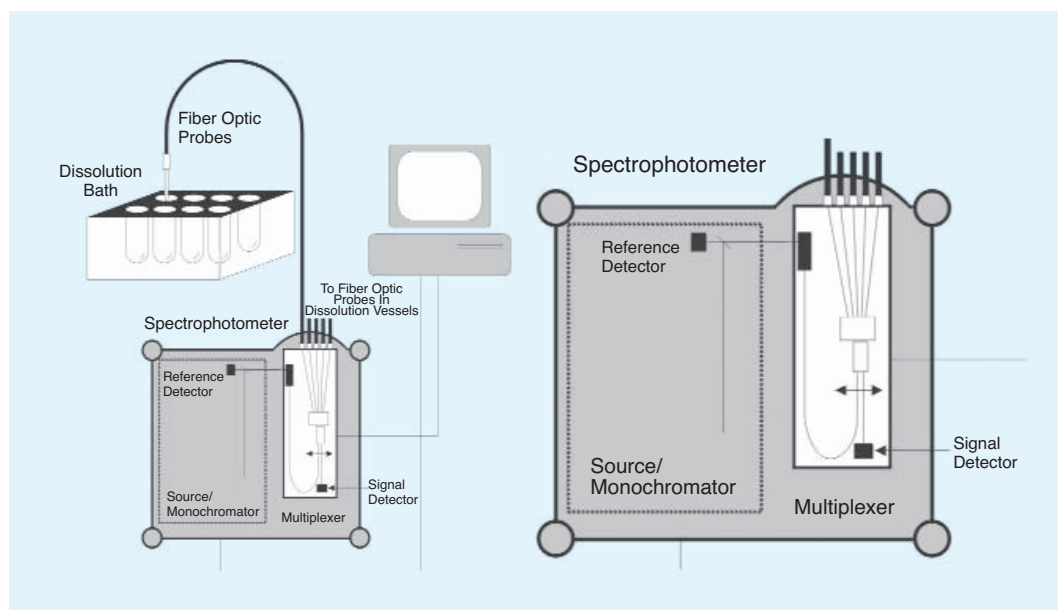


圖 8. Varian/C Technologies IO 系統。

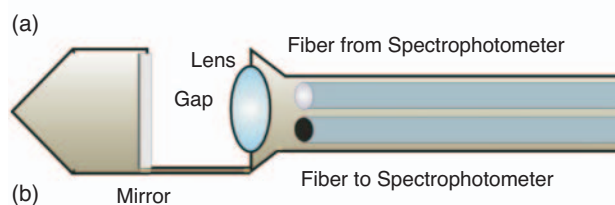
圖 9.
IO 系統整體架構
和光學設計。



與依序啟動轉軸的功能。目前瓦里安 VanKel 系列溶離試驗儀已經都能符合該項技術性要求⁽¹⁾，因此光譜儀序列偵測的掃描模式，在配合適當的溶離試驗儀操作程序的控制之下，已經能夠得到合理的解決；再加上 Cary 50 本身光譜的掃描速度可以達到 24,000 nm/min 的水準 (亦即全波長掃描只需 3 秒)，每秒鐘可獲取 80 個點的資訊，所以取點的間隔時間可以有效地縮短，同樣可以適用於速釋劑型溶離曲線的建立。當然目前市面上也出現了 DAD 光譜儀配備機械手臂、機械多工器或是光學多工器 (optical multiplexer) 等光纖測試系統，不過它們的特性仍是屬於序列偵測的掃描模式。

五、光纖的結構與種類

討論了光譜儀的光學設計與種類後，另一個重要的課題是有關於光纖探頭的設計。一般普遍的光纖探頭都是採取反射式設計 (如圖 10(a)(b) 所示)，在光纖探頭前端有一反射鏡，當特定輻射透過光纖從光譜儀輸出到樣品槽 (此處為溶離瓶) 前，先經過透鏡聚焦，在穿過樣品之後由反射鏡反射，再穿過樣品，最後再聚焦由另一個光纖通道將訊號傳達到檢測器。此過程中，光實際所通過的路徑為探頭缺口的兩倍，這就是比爾定律所指的光徑，光徑越



(c)
圖 10. 光纖探頭的外觀與設計。

小其適用的濃度測試範圍越大，因此可藉由更換不同光徑探頭來適用於不同濃度範圍的藥物測定 (如圖 10(c) 所示)。此外反射鏡的設計亦可分成兩種，一種是平面鏡設計，另一種則是稜鏡設計，稜鏡式的反射鏡有助於減少散射光 (scattering light) 效應，增加光纖測試的線性範圍，但價格也相對較高。一般來說現在應用於溶離試驗的光纖材質都以石英為主，以適合於紫外光範圍的測試應用。

有另一種商品化的光纖探頭不是採用反射式的設計，如圖 11 所示商品名為 Arch 的探頭呈現一迴路狀的設計，引導光輻射進出溶離瓶的光纖正好形成一個迴路，在迴路的底部被一小半圓狀金屬所包圍的直線距離就是光通過樣品的光徑，這一類探頭一樣具有各種尺寸的光徑可供使用者選擇。光輻射在 Arch 探頭傳導的過程中，由於沒有經過任何的反射鏡或透鏡，因此可以降低光損失的效應，但可惜的是該探頭的體積太過於龐大，在溶離試驗進行的過程當中，必然將對溶離瓶內的水流造成莫大的干擾，因此並不適合用於較為精密的研發領域，目前該探頭的專利是屬於美國 LEAP Technologies 公司。

六、光纖技術的潛在問題

溶離試驗光纖自動化測定系統解決了取樣和樣品轉移等問題，但它本身也引入了一些潛在性的問題值得討論，誠如上文所提到的 Arch 探頭因為體積太大，所以光纖探頭對於溶離試驗在進行時的水流干擾效應，就成為相當關鍵的議題。圖 12 顯示溶離第一法在進行時溶離瓶內的流體力學模型，除了靠近溶媒上方有一個區域水流移動較為緩和，其餘底部區域的水流交換均較為顯著，一旦這個區域出現干擾物質，將有可能造成原來水流模式的改變，進而影響藥物的溶離行為，因此這個問題是值得關切的。

另一個是光纖本身在測試時所可能遭遇到的問題。一般口服固體劑型可分為錠劑 (tablet) 和膠囊 (capsule) 兩種，錠劑又分成崩解型 (disintegrating) 和非崩解型 (non-disintegrating) 兩類。而膠囊和崩解型錠劑在試驗過程裡，會在溶媒中散出較多的顆

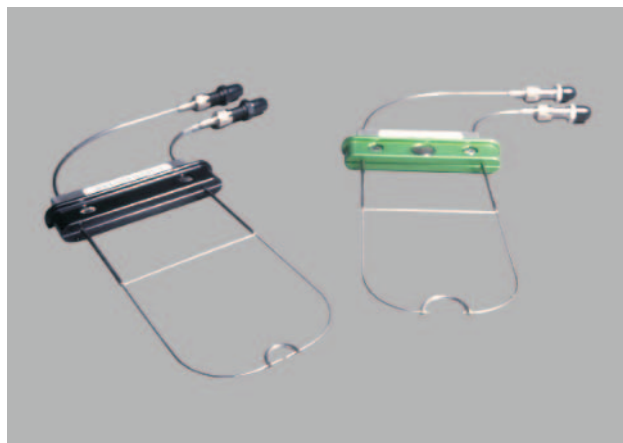


圖 11. Arch 光纖探頭。

粒狀物質而造成溶媒渾濁，此時溶媒由真溶液變為懸浮液，而這些賦型劑 (excipients) 或是膠囊顆粒所造成的吸收和散射問題，將會造成整體吸收值有假性升高的狀況。以下將針對上述兩個由光纖探頭所引起的主要問題，作較為深入的探討。

1. 光纖探針水流干擾問題

光纖探頭在實驗過程中可能的位置包括有下列四種⁽⁷⁾：

1. 在實驗過程中探頭一直浸在溶離瓶當中，且位於法規規範的取樣位置。
2. 在實驗過程中探頭離開溶媒液面，在取樣時間點自動升降探頭到法規規範的取樣位置。
3. 在實驗過程中探頭一直浸在溶媒底下一公分處，在取樣時間點才自動升降探頭到法規規範的取樣位置。
4. 光纖位於中空的轉軸中，在實驗過程中一直浸在溶媒裡。

以下就上述四種探頭可能存在的位置作討論。Arch 探頭是屬於第一種類型的代表，基本上這樣的設計對於整體溶媒的流體力學的干擾最為嚴重，所以第一種設計所遭受到的質疑與挑戰也最多。第二種設計是完全模擬人工取樣方法，從實際執行面來看，該設計是最符合目前溶離試驗的操作要求，但不幸的是當光纖探頭離開溶媒液面後，反射鏡表面殘留的液體將被蒸發，乾燥後的溶媒將污染反射鏡表面造成下一次偵測時的誤差。此外，當光纖探

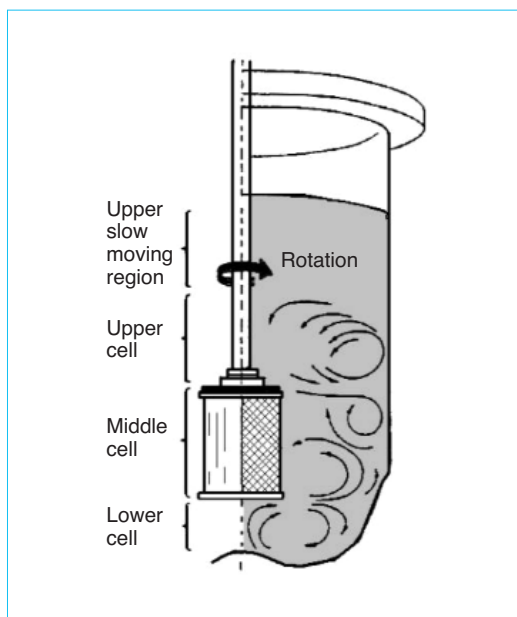


圖 12. 溶離第一法進行時溶離瓶內流體力學模型。

頭再次進入溶媒時，可能產生氣泡的機率大大提高，也造成了偵測上的干擾與誤差。

因此，第三種方法是一種折衷的設計，探頭在整個實驗的過程中一直浸在溶媒液面下一公分處，在取樣的時間點才下降到法規所規範的取樣位置，這樣可以避免探頭反射鏡在試驗過程中乾燥，並且將流體力學的干擾降至最低。如圖 12 所示溶媒液面下一公分的位置，其整體動態水流的擾動程度較為緩和，再加上配合溶離試驗的光纖在設計上其橫斷面都刻意製作得比較細，所以原則上皆可以降低對溶離瓶中動態水流的干擾效應。圖 13 所示的是另一類光纖探頭可能存在的位置，把溶離試驗的攪拌軸挖空，將光纖探頭直接放置於中空的轉軸當中，雖然這個設計並不會構成水流的干擾，但是由於其取樣的位置仍有爭議，再加上需要對溶離試驗攪拌軸作相當程度的修飾，進而增加儀器設備的成本，所以在使用者的接受度上仍然趨於保守。

目前有許多的報告針對光纖探頭對溶離試驗的水流干擾作了詳細的探討。Schatz 等人曾指出，浸在溶媒下的探頭對於水流干擾的影響效應具有相當高的重複性，因此可藉由適當的確效找出規律性的補償數值，而該研究團隊更曾以「Soft gelatin 膠囊」和「Benzodiazepine 錠」兩種固體劑型證實，在實

驗進行中分別將光纖浸在位於溶媒底下 0.5、2、3 及 4.5 公分處，其溶離結果並未發現有任何顯著的差異^(7,8)，因此，探頭對於水流的干擾效應是可以被減輕和避免的。

2. 賦型劑干擾校正問題

賦型劑干擾問題需要透過一套專門的數據校正方法來消除，現行的商品化軟體中有兩種較為普遍的校正計算方法。第一種是在一波長範圍下使用二次微分計算 (second derivative algorithm)，這是純粹屬於數學的計算方法，以吸收曲線的改變率分析來消除賦型劑的干擾⁽⁴⁾。第二種方法是以有效成分 (active ingredient) 最大吸收波長的吸收值，減去參考波長的吸收值，而參考波長的選擇則是在有效成分的吸收譜帶之外 (如圖 14 所示)，參考波長的補償作用就是基線校正 (baseline correction)，所以該校正方法的關鍵假設是，賦型劑顆粒所貢獻的吸收值無論在譜帶範圍之內或在譜帶範圍之外，其數值必須一致。從實際的使用經驗顯示，兩種校正方法都可以達到校正賦型劑效應的目的，但基於以下理由，第二種方法似乎為較多數的專家所接受⁽⁹⁾。對於一個實驗室管理者來說，如何以實際可理解的法則和審查單位 (例如 FDA 或藥檢局) 解釋數據的處理方法，並且可以直接證實該方法的可行性，可能

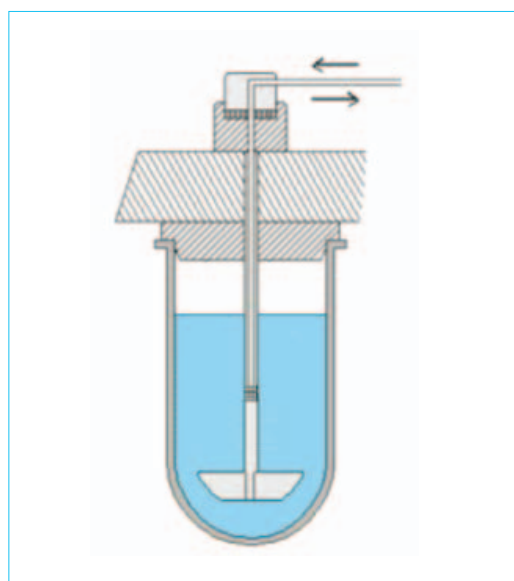


圖 13. 光纖位於中空轉軸示意圖。

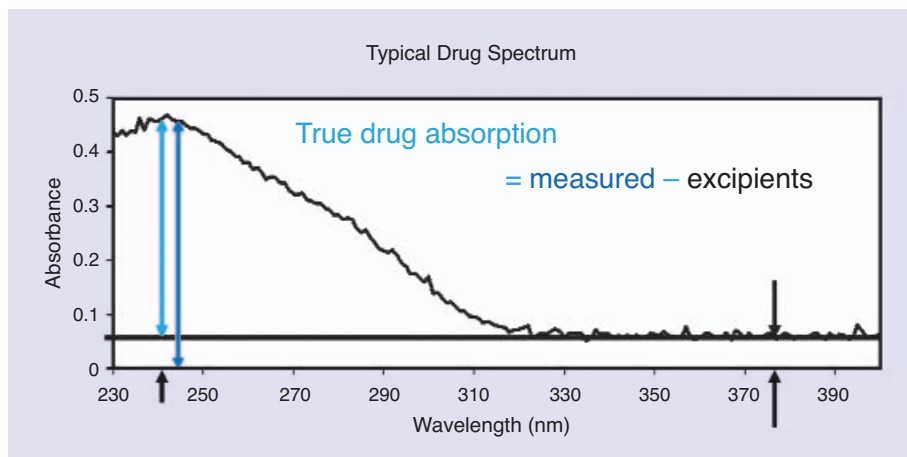


圖 14.
基線校正消除賦型劑干擾效應。

是一件相當重要的事，和純粹以數學模式計算的二次微分不同，基線校正方法完全是仰賴直接的吸收數值來計算出溶離率，所以可以相當直觀地理解其數據操作的原理。

七、溶離自動化光纖測定實際應用優點

從上文的介紹我們已經認識到溶離光纖自動化測定系統的種類、特性，以及它和傳統自動化系統的差異與優越之處，而除了系統硬體上的諸多優點之外，光纖系統所得到的數據資訊也與傳統溶離 UV/Vis 自動化系統的數據不同。光纖系統可以得到待測物隨時間變化的波長掃描圖譜 (如圖 15 所示)，這與傳統單一波長測試所得到的數據比較，

使用者可從中獲取更豐富的訊息，甚至有部分溶離試驗的 HPLC 分析方法可以由光纖測試法來取代。理論上只要不是複方劑型 (multicomponent formulations)，且有效成分的吸收在 235 nm 以上者，其 HPLC 的分析方法都可以用光纖測試法來取代，保守估計大約有 50—80% 的 HPLC 方法可以改為以光纖測試法來作分析。

很顯然的以光纖測試法分析的優點相當多。與光纖測試比較，HPLC 分析所花費的時間一般較為冗長，除分離時間外，系統的平衡時間、實驗前的準備、實驗後系統的清洗以及數據的處理等，HPLC 都必須耗費比光纖測試更多倍的時間。從試驗分析的成本來考慮，HPLC 系統的分析成本計有，日常維護費用，包括：輸液幫浦系統的保養、

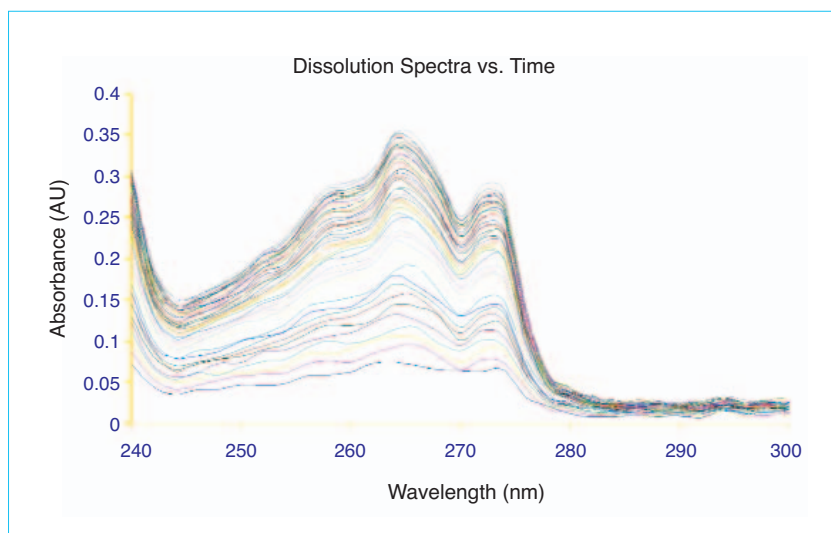


圖 15.
光纖系統波長掃描圖譜。

檢測器燈源更換與系統清潔的成本等，另外還有分離管柱的花費、溶劑成本與廢液處理成本等。反觀光纖系統，除了檢測器燈源的更換費用外，幾乎沒有額外的保養成本與耗材成本，況且前面我們曾提到 IO 系統的 Cary 50 使用的是長壽型的 Xe 燈，因此又可以有效降低燈源更換的成本。由於光纖系統清洗容易，所以儀器的停機率可以相對縮短，從分析效率的角度來看，提高試驗的產率也等於是降低了時間與人力的成本。

近年來美國 FDA 要求製藥及生命科學相關產業有義務遵循電子報告與電子簽章法，亦即大家所熟悉的 21 CFR Part 11 規範，對光纖系統來說，由於其所產生的電子數據完全不需要進一步的處理，所以對於遵循 Part 11 法規的要求來說也比較具有方便性與簡單性。

八、溶離自動化光纖測定應用實例

Nir 等人曾經舉出美國輝瑞製藥廠 (Pfizer, Morris Plains, New Jersey, UAS) 與瑞士羅氏製藥廠 (Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland) 的實際使用經驗，來說明溶離試驗自動化光纖測定系統的使用狀況⁽⁶⁾。以輝瑞製藥 P 藥物為例，評估基線校

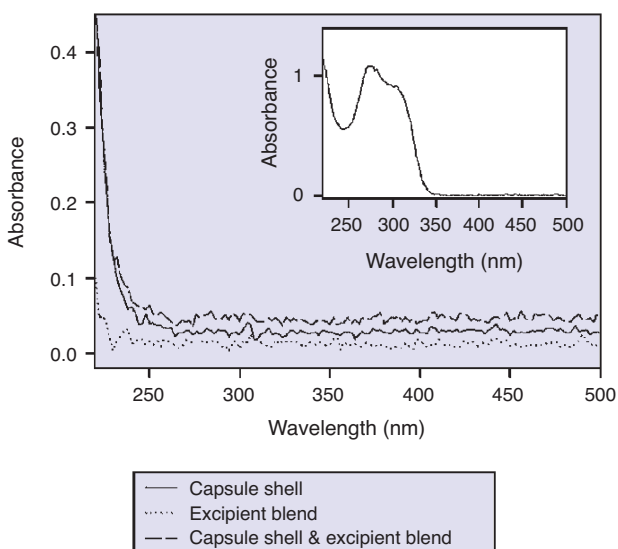


圖 16. P 藥物有效成分、賦型劑與膠囊外殼光譜圖測定。

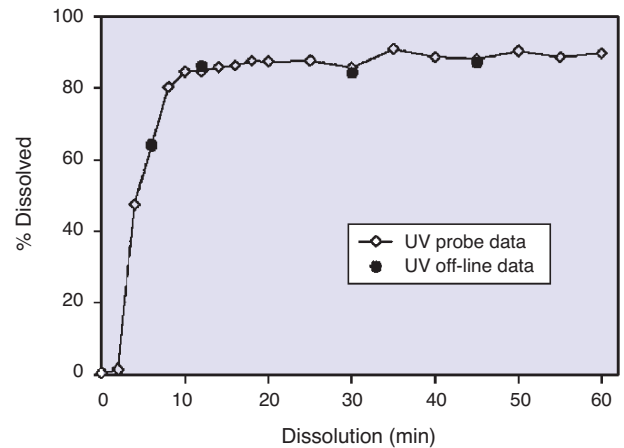


圖 17. 比較手動取樣與光纖測試的 P 藥物溶離曲線。

正方法，P 藥物是一種速釋的固體劑型，該產品使用一般常見的賦型劑並以膠囊包覆其有效成分。圖 16 所示為賦型劑與膠囊外殼的吸收光譜圖測定，在圖中顯示賦型劑與膠囊外殼的吸收光譜圖，本試驗利用簡單的基線補償來校正賦型劑與膠囊外殼所貢獻的吸收。最適的校正波長最好選擇在遠離有效成分吸收光譜夠遠的位置，而且用來定量的波長必須是有效成分最大吸收波長，因此該試驗選擇了 450 nm 作為校正波長而 276 nm 則作為定量波長 (見圖 16 插入的小圖)，並且在 276 nm 波長下證實線性吸收範圍確實能包含試驗範圍。

溶離試驗採用 USP 第二法，最初以每 2 分鐘獲取一張 UV 光譜圖，20 分鐘後改以每 5 分鐘讀取一次，直到實驗結束。從藥物被投入溶離試驗儀開始，到整個實驗結束的過程當中，操作人員完全沒有對儀器系統作任何操控，最後獲取的資料與手動取樣的分析結果作比較，手動取樣的實驗條件與光纖一致，只有取樣時間點不同，分別是在 6、12、30 和 45 分鐘時取樣分析。圖 17 顯示光纖測試與手動取樣測試的結果，兩種試驗所得到的溶離曲線幾乎重疊在一起，很顯然基線校正的效果相當良好，我們見不到任何來自賦型劑與膠囊外殼的干擾影響。值得注意的是，在實驗起始處的 0 和 2 分鐘溶離曲線的變化，唯有透過快速的光纖測試技術才能夠輕易的獲取，這樣的數據有助於研究膠囊崩解的速率。

九、結語

自動化溶離試驗是光纖技術應用的一個領域，也是較為成功的領域，從自動化連線系統的分析風險來看，光纖原位測試技術完全消除了傳統取樣步驟所可能引入的誤差，因此讓溶離試驗自動化的視野又提升了一個層次。從光學系統的設計來看，光纖在讀取數據的速度上較一般傳統分析快速，因此可以協助提供使用者獲取更多資訊，以彌補傳統分析的不足之處。無疑的光纖技術在操作上與清潔保養上，都較一般傳統的分析方法簡單，再加上該系統並無顯著的耗材必須更換，所以使用成本也相對較為低廉。在解決水流干擾與賦型劑干擾等問題後，商品化的光纖系統更適合應用於新藥研發與QC領域，除了延長釋放型藥物適合於光纖系統的分析外，速釋劑型藥物在光纖系統的測試下一樣可以得到相當好的測試結果。我們預期自動化溶離試驗光纖測試系統在未來的數年裡，將為更廣泛的藥物分析實驗室所採用，協助更多實驗室節省更多試驗成本與分析時間。

參考文獻

1. 周泳杉, 李德仁, 科儀新知, **23** (4), 72 (2002).
2. G. Inman, E. Wethington, K. Baughman, and M. Horton, *Pharmaceutical Technology*, **10** (2), 92 (2001).
3. J. Earnhardt and I. Nir, *Spectroscopy*, **15** (2), 30 (2000).
4. K. Bynum, K. Roinestad, A. Kassis, J. Pocreva, L. Gehrlein, F. Cheng, and P. Palermo, *Dissolution Technologies*, **6** (4), 8 (1999).
5. K. Bynum and A. Kassis, *Fiber Optic Dissolution Testing, Delphian Fiber Optic Seminar*, Ardsley (2000).
6. I. Nir, B. Johnson, J. Johansson, and C. Schatz, *Pharmaceutical Technology*, **25** (5), 2 (2001).
7. C. Schatz, M. Ulmschneider, R. Altermatt, S. Marrer, and H. Altorfer, *Dissolution Technologies*, **8** (2), 1 (2001).
8. C. Schatz, M. Ulmschneider, R. Altermatt, S. Marrer, and H. Altorfer, *Dissolution Technologies*, **7** (2), 6 (2000).
9. V. Gray, "Consensus During a Round Table on Fiber-Optic Dissolution Chaired", *the Rockland Chemical Society Dissolution Workshop*, May 24 (2000).

周泳杉先生為國立陽明大學生化所碩士，現任美商亞洲瓦里安科技股份有限公司大中華區行銷應用工程師。

Yung-Shan Chou received his M.S. in biochemistry from National Yang-Ming University. He is currently a marketing application engineer at Varian Technologies Asia, Ltd., Taiwan Branch.