

出國報告（出國類別：國際會議）

參加 2018 核磁共振光譜儀定量高峰會

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：陳欣郁 技正、張淑涵 副研究員

派赴國家：日本

出國期間：107 年 1 月 28 日至 1 月 31 日

報告日期：107 年 4 月 18 日

目錄

摘要.....	3
壹、目的.....	4
貳、行程安排.....	5
參、會議內容/過程.....	5
肆、心得與建議.....	21
伍、附錄.....	24

摘要

核磁共振光譜儀定量(Quantitative nuclear magnetic resonance spectroscopy, qNMR)技術應用於檢驗，為新興國際檢驗趨勢，日本電子株式會社及和光純藥工業株式會社共同舉辦之第三屆國際 qNMR 高峰會-「2018 核磁共振光譜儀定量高峰會」於 2018 年 1 月 29 及 30 日在日本東京召開，有 200 多位來自各領域的科學人員參與，會議聚焦於 qNMR 應用於新興先進檢驗技術以及美國和日本等國之國際藥典發展現況，會議主要目標是將 qNMR 納入國際標準化組織(International Organization for Standardization, ISO)測試方法，主題內容涵蓋國際 qNMR 論壇：邁向 ISO-了解國際上 qNMR 之方法標準、使用經過認證的 qNMR 參考標準品等全球現況；美國藥典委員會(United States Pharmacopoeia, USP)東京核磁共振研討會：製藥行業內 NMR 和 qNMR 的介紹；國際 qNMR 研討會：qNMR 在製藥科學之現在與未來。

本次會議講者來自日本國立醫藥品食品衛生研究所(National Institute of Health Sciences, NIHS)、美國伊利諾大學芝加哥分校、美國藥典委員會、歐洲理事會藥品品質與衛生保健局(European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM)、國際度量衡局(Bureau international des poids et mesures, BIPM)等專家學者，會議期間大家熱烈地對 qNMR 相關文件草案進行討論，交流想法與意見，所獲得之資訊對本署未來進行 qNMR 相關研究具有很大的幫助。藉由參與此會議，研習 qNMR 於國際現況及未來趨勢，並與來自歐、美、日等各地專家學者互動與交流，未來將所習得之國際檢驗趨勢，應用於本署 NMR 及 qNMR 之建構發展及相關檢驗方法之開發，進而把關食品藥品安全，以保護國人健康。

壹、目的

為汲取國際上新興先進檢驗技術和國際藥典相關資訊，並促進檢驗技術之國際交流與學習，本次出國計畫派員於2018年1月28至31日赴日本東京參加「2018核磁共振光譜儀定量高峰會」，本次會議為第三屆會議，第一屆於2016年在美國藥典委員會馬里蘭總部舉行，第二屆於2017年在德國柏林舉行。NMR屬於超高階精密儀器，須有專業人才進行儀器操作及資料判讀分析，藉由觀察分子結構中原子核動態進而判讀解析分子結構，被廣泛應用於食品及藥品等領域。而qNMR對於化學物質定量有著高度準確的優勢，是近年來在定量分析上非常熱門的檢驗技術，可藉此求出物質的絕對純度數值，大大提升檢驗結果的準確度，提供更具信賴的分析結果。因此國際上將qNMR應用在食品、藥品分析之案例越來越多，充分了解此檢驗技術實屬必要。

本次會議議題著重在qNMR應用於新興先進檢驗技術，以及美國和日本等國之國際藥典發展現況，此行主要目的為了解國際上qNMR應用趨勢、檢驗技術及方向，使國內研究檢驗持續更新並跟進國際趨勢。此外，還可以實際與國際專家學者討論交流，並建立聯繫管道，日後必要時可請其訪臺分享研究成果或檢驗經驗，或派員赴他國相關組織參訪學習，增加未來國際合作交流之機會。

貳、行程安排

時間	行程
1 月 28 日	台北-日本東京
1 月 29~30 日	出席 「2018 核磁共振光譜儀定量高峰會」會議 會議地點：Marunouchi Kitaguchi Building
1 月 31 日	<ul style="list-style-type: none">● 前往日本國立醫藥品食品衛生研究所(NIHS)的核磁共振光譜儀實驗室進行參訪● 日本東京-台北

參、會議內容/過程

qNMR 定量核磁共振高峰會由伊利諾大學芝加哥藥學院天然產物技術中心 (Center for Natural Product Technologies, CENAPT)、美國藥典委員會(USP)、日本電子株式會社(JEOL)與日本和光純藥工業株式會社(Wako Pure Chemical Industries)等單位共同舉辦。該會議標誌如圖一所示，qNMR，著重在定量(the q)的精神。



圖一、qNMR 定量核磁共振高峰會之標誌

第一屆 qNMR 高峰會於 2016 年 10 月 6-7 日在美國馬里蘭州羅克維爾的 USP 總部舉行，由 USP 的 Dr. Gabriel Giancaspro 和伊利諾大學芝加哥藥學院天然產物技術中心的 Dr. Guido Pauli 所組織。而第二屆 qNMR 高峰會於 2017 年 3 月 16-17 日在德國柏林的聯邦物質研究及測試研究所(Bundesanstalt für Materialforschung

und –prüfung, BAM) Adlershof 分部舉行。本次 qNMR 高峰會則為第三屆，於今年 1 月 29-30 日在日本東京舉辦。而今年 10 月 10-11 日將再次於德國的維爾茨堡(Würzburg)舉辦第四屆 qNMR 高峰會。除了高峰會外，歷年還舉辦過幾場相關會議和研討會。以下摘錄本次會議之重要演講內容：

一、Overview of the introductory meeting on qNMR

『qNMR 簡介概述』

首場演講由日本 NIHS 的 Dr. Naoki Sugimoto(杉本直樹)介紹日本 qNMR 技術的發展現況。他表示目前 qNMR 技術已可應用於準確地測定化合物的純度和(或)含量，因為近年來 qNMR 測定條件及 NMR 儀器和操作系統性能都獲得良好改善，且已有適當的參考物質可供使用，使得 NMR 可更廣泛地應用在定量分析上。而實際上，許多研究人員和分析技術員也已經開始使用 qNMR 作為分析工具，全球亦舉辦了相關驗證(validation)和循環試驗(round-robin tests)。

因應 qNMR 分析需求提高，國際上應該有共同授權的 qNMR 檢驗方法，以利於國際相關檢驗之進行。而日本已有多個單位成功將 qNMR 分析方法納入為正式檢驗方法，包括日本食品添加劑標準(Japan's Specifications And Standards For Food Additives, JSSFA) (2011 年起)、日本藥典(The Japanese Pharmacopoeia, JP) (2014 年起)和日本工業標準(Japanese Industrial Standards, JIS) (2017 年起)。

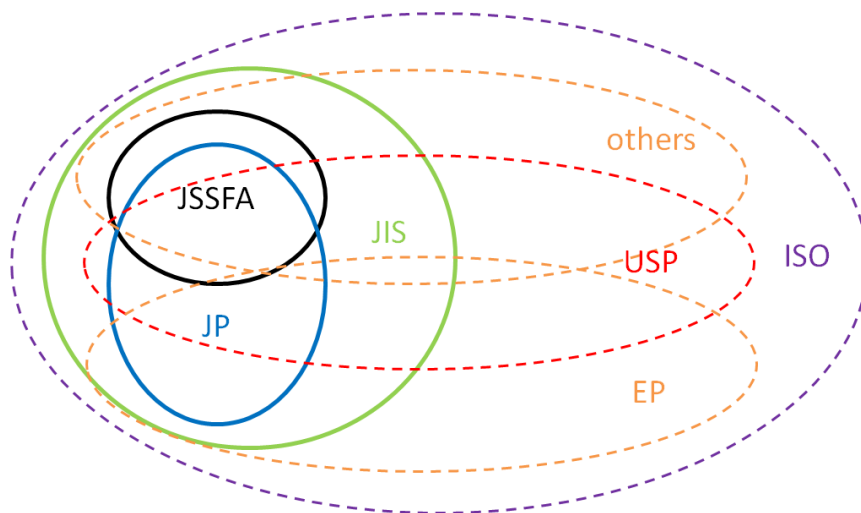
Dr. Naoki Sugimoto 也說明 NIHS 正在草擬計畫書，預計將 qNMR 檢驗方法提交為 ISO 認證之檢驗方法，該計畫書名稱為”核磁共振定量方法-測定食物和食品中有機化合物-一般要求和定義(Quantitative nuclear magnetic resonance spectroscopy- Determination of organic compounds used for foods and food products- General requirements and definitions)”，此計畫書經過傑出的 qNMR 研究者審核後，將會提交到 ISO/TC34 (食品技術委員會)。因此，此次高峰會的閉門會議，將與 qNMR 專家們討論此份計畫書；此計畫書的過去和未來歷程之藍圖，如表一所示，

期望最終可成為 ISO 之認證方法。

表一、qNMR 方法 ISO 標準化之藍圖

時間	發展
2005 年	日本開始將 qNMR 發展成正式方法
2011 年	日本食品添加劑規格標準(Japan's Specifications and Standards for Food Additives, JSSFA)納入 qNMR 為正式方法
2014 年	日本藥典(The Japanese Pharmacopoeia, JP)納入 qNMR 為正式方法
2017 年	日本工業標準(Japanese Industrial Standards, JIS)納入 qNMR 為正式方法
2017 年 12 月	將 ISO qNMR 計畫書初稿於專家間傳閱
2018 年 1 月	草稿修訂
2018 年 1 月	於 qNMR 高峰會的閉門會議與專家討論 ISO qNMR 計畫書草稿
2018 年某月	預計將 qNMR 計畫書草稿當作新工作項目提案(New Work Item Proposal)提交到 ISO 委員會
2018 年某月	預計於 ISO 委員會討論 qNMR 之標準化
2020-2021 月	預計 ISO 委員會通過 qNMR 方法
2021-2022 月	預計公告 ISO qNMR 方法

此份以 JIS 為基準所產生的 qNMR 測定方法，除可當作正式方法供其他組織、單位使用，也能夠讓下一世代的研究人員有繼續將其改善之空間。亦即，此 qNMR 草擬稿件應可提供 qNMR 技術之基礎知識，如圖二顯示，各方之認證方法皆互相涵蓋，而 ISO 認證涵蓋範圍最廣，因此 qNMR 檢驗方法計畫書若可通過 ISO 認可，將可進一步供給各界使用，讓國際上有統一的標準可遵循。



圖二、各標準互相涵蓋程度示意圖

二、qNMR in Japan's Specifications and Standards for Food Additives

『日本食品添加劑標準之 qNMR』

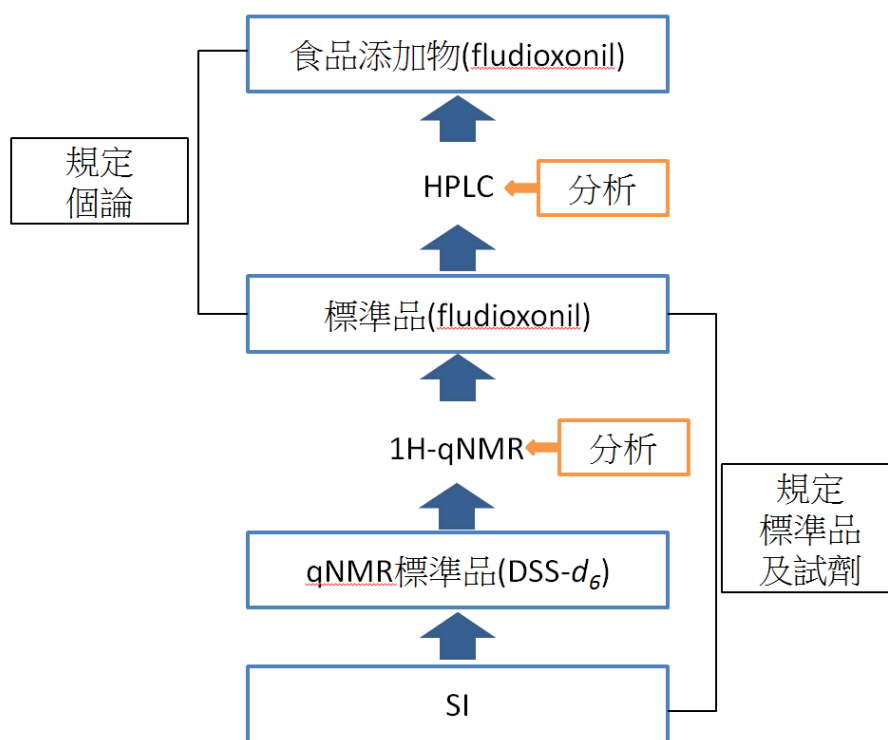
本專題繼續由日本 NIHS 的 Dr. Naoki Sugimoto 演說，延續上一場 qNMR 之簡介，更進一步地講述 qNMR 標準化方法之細節及於食品添加物檢驗之應用。

日本之食品添加物為厚生勞動省所頒布之食品衛生法(Food Sanitation Act)所規範，個論(monograph)和檢驗方法則由 JSSFA 制定，由於日本崇尚自然飲食文化，因此天然來源的食品添加物比合成的添加物更常被使用。層析法因具分離能力佳之特性，目前較常被用來分析食品添加物的成分。但以層析法進行定量分析時，必須要有每個成分特定認證過的分析標準物質來比對，然而，有些分析標準品不易取得，尤其是天然物質，在缺乏標準品的情況下，讓個論檢驗方法過於複雜且模稜兩可，導致缺乏標準品之食品添加物個論難以建立。

為了解決這個問題，已經有許多研究開始著手開發新技術，以測定物質的含量和純度。而早在十幾年前， ^1H qNMR 即被當作合適的候選方法，但因 ^1H qNMR 必須再重新考量其最適分析條件及合適的數據作業系統與適當的參考物質，故還無法當作一般檢驗方法，為此，日本相關單位努力地去解決這些疑慮。目前 ^1H

qNMR 技術已經改革成方便使用的檢驗方法，且搭配可追溯國際單位制 (International System of Units traceability, SI traceability) 進行絕對定量的方法。¹H qNMR 技術也已被 JSSFA 成功應用，並納入添加物個論中，根據 Dr. Naoki Sugimoto 所知，這是世界上第一個 ¹H qNMR 被列為分析標準的正式方法。

此外，採用 ¹H qNMR 的個論已經有計量追溯(metrology traceability)之策略如圖三所示，以農藥護汰寧(fludioxonil)為例，此策略不僅可以當作其他分析化學領域的參考，也可當作發展新的可信賴分析技術之原動力。

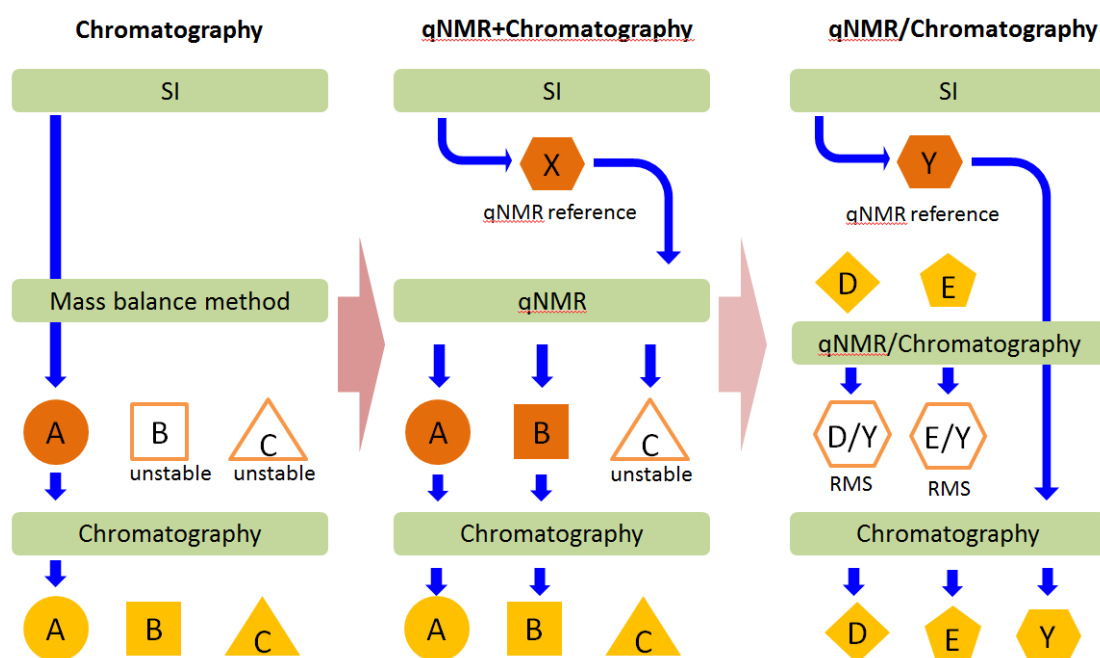


圖三、採用 ¹H qNMR 的個論之計量追溯策略

自從 2011 年 ¹H qNMR 被採用在定量測定標準品以來，進展速度較為緩慢，目前 JSSFA 只有對合成添加物規定了三個分析標準品，包括農藥護汰寧、亞托敏(azoxystrobin)、派美尼(pyrimethanil)；另外，農藥普克利(propiconazole)則正在進行考量。目前還沒有天然添加物採用 ¹H qNMR 分析方法，係因天然添加物的分析標準品之品質不夠良好所致。

Dr. Naoki Sugimoto 也提出沒有適當分析標準品時，可結合 ^1H qNMR 與層析法來解決。針對標準品分析 Dr. Naoki Sugimoto 提出三種相關測定流程概念(如圖四)：

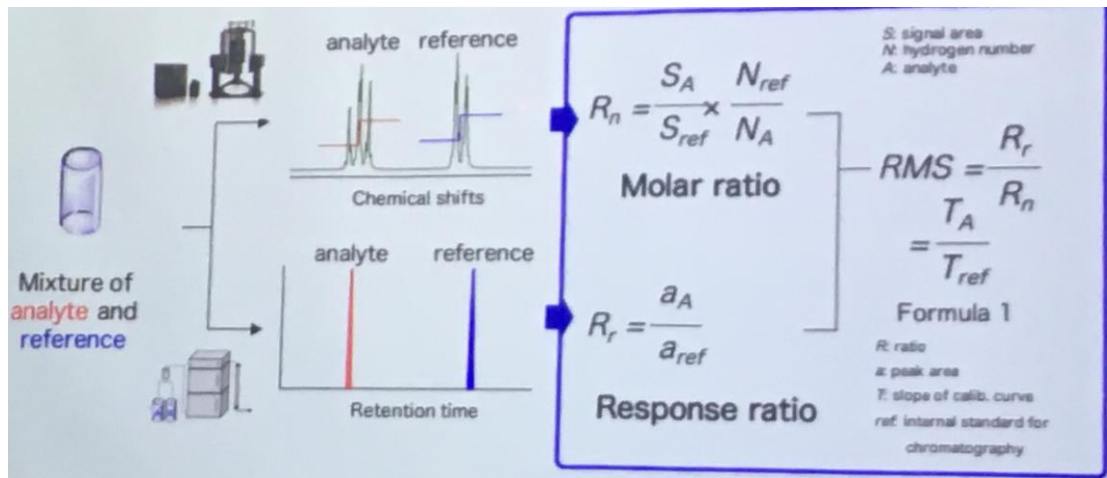
- (一)層析法：若遇到不穩定的待測物，將無法測定。
- (二)先 qNMR 後層析法：使用化合物 X 當作 qNMR 參考物質，雖可藉此測定化合物，但當遇到不穩定的待測物時，也無法測定。
- (三)qNMR 結合層析法：使用化合物 Y 當作 qNMR 參考物質，藉由 qNMR 與層析法結合測定出待測物相對莫耳感度(relative molar sensitivity, RMS)，可測定所有待測物。



圖四、層析法與 qNMR 分析法結合之概念

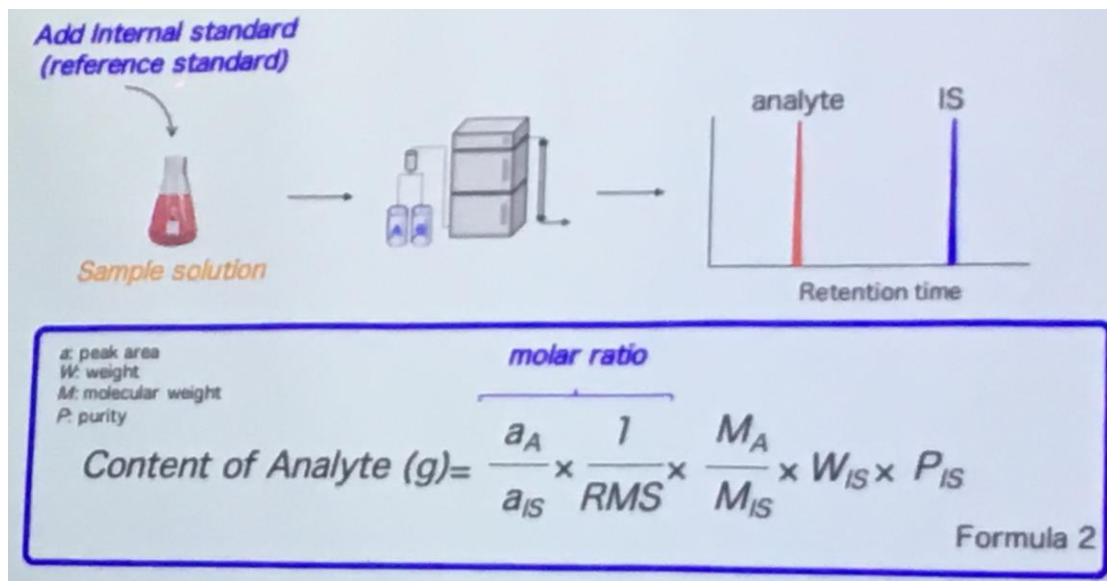
其中，RMS 是將 ^1H qNMR 與層析法以離線 off-line 結合方式，根據圖五中公式 1 計算而得。首先將分析物與參考物質混合，此混合物再溶解於適當氘化溶液中。此混合樣品先以 ^1H qNMR 測定其分析物對參考物質的莫耳比例(molar ratio, R_n)，再將混合樣品稀釋，以層析法測定其分析物對參考物質的感應率(response

ratio, R_r), 最後再將 R_r 除以 R_n 即得 RMS; 根據此法, 不需要知道分析物之絕對純度。



圖五、 ^1H qNMR 與層析法以離線結合方式計算相對莫耳感度

若已經測得 RMS, 以層析測定待測物含量時, 則不需要使用分析標準品, 只要在樣品溶液中加入內部標準品, 即可用圖六中公式 2 計算, 而得知待測物之準確含量。其中有兩點需要注意, 選擇適當的認證參考物質(certified reference material, CRM)當作內部標準品, 及精確稱取樣品和內部標準品。



圖六、以 RMS 計算待測物之準確含量

此外，Dr. Naoki Sugimoto 也將三種方法流程的優缺點整理成表二，顯然地，當結合 ^1H qNMR 與層析法，可以同時有這兩種方法之優點。

表二、三種檢測方法流程之優缺點

方法	優點	缺點
^1H qNMR	<ul style="list-style-type: none"> ● 以可追溯國際單位測定分析物純度或含量 ● 溶液中可確定莫耳比 ● 分析時間短 	<ul style="list-style-type: none"> ● 解析度低 ● 敏感度低 ● 花費高
層析法	<ul style="list-style-type: none"> ● 溶液中可確定靈敏的比例 ● 選擇性高 ● 敏感度高 ● 花費低 	<ul style="list-style-type: none"> ● 定量時需要分析物之標準品 ● 耗費時間找尋最適分析條件和方法
^1H qNMR / 層析法	<ul style="list-style-type: none"> ● 以可追溯國際單位測定分析物純度或含量，定量時不需要分析物之標準品 ● 選擇性高 ● 敏感度高 ● 花費低 	<ul style="list-style-type: none"> ● 需要先測定分析物比內部標準品的 RMS 值 ● 分析條件需要最適化 ● 每一個分析物需要修正分析條件

綜上，此計畫書提供了 qNMR 應用的整體架構，可使用氫核種(^1H)測定在含有氫原子的分子，包含合成或分離純化合物，如食品添加物、食品相關基質及有機化合物，可以內部標準品法高準確度地測定化合物純度。而此計畫書中的指南、一般需求和效能標準之制定，將以相關的量測不確定度(measurement uncertainty)和可追溯國際單位確認結果之準確性。

會後進一步與 Dr. Naoki Sugimoto 交流，並邀請他若有機會到台灣分享他在 NMR 定量技術和食品添加物分析等相關經驗，他表示很有興趣到台灣進行更多的交流。

三、General rules for quantitative nuclear magnetic resonance spectroscopy (qNMR)-Specification of qNMR in the Japanese Industrial Standard JIS K 0138

『在日本工業標準之 JIS K 0138 草案文件中對於定量 NMR 的一般規定』

主講人是 Dr. Yuko Ohfuka，曾任職於日本獨立行政法人製品評價技術基盤機構(The National Institute of Technology and Evaluation, NITE)，現職於日本和光純藥工業株式會社的品保部門。

現在常見用於分析有機化合物的分析技術，如氣相層析法及液相層析法，也常應用於藥品及食品相關檢驗方法，然而層析法是屬於一種相對的分析方法，經由檢量線比對標準物質的含量與純度，並不一定完全準確。因此具有追溯至國際單位制(SI)方法才能準確的得知含量與純度，故使用具有追溯至國際單位標準的物質作為標準品或參考物質，可以提升定量的可信度。

最早從 1960 年代開始，就有使用 NMR 作為定量方法的研究，然而在一般操作分析下，qNMR 尚未能成為一個實用的定量分析方法。自 2000 年後，電腦軟體的進步對於 NMR 分析與資料處理的幫助，提供定量分析的可行性。

有關提出 JIS K 0138 草案文件進行 qNMR 標準化的緣起，係因 ^1H qNMR 是一個對於化學物質有高度準確定量方法的技術，並且可以減少分析所需的時間及經費花費，對於常規方法難以測定的有機化合物的含量與純度，可使用具有 SI 追溯的物質進行測量，提供更具信賴的分析結果，同時 ^1H qNMR 在分析化學領域都有相關的應用。

在 JIS K 0138 草案文件中，包含範圍(Scope)、參考文件(Reference Documents)、術語與定義(Terminology and Definition)、原則(Principles)、儀器(Apparatus)、製備(Preparation for ^1H qNMR)、測定(Measurement)、分析(Analysis)、資料品質管制(Data Quality Control)及注意事項等內容，其中範圍包含使用氫(^1H)作為 qNMR 定量分析的核種，並使用內部標準品方法(internal standard method)分析化學物質

的含量與純度。儀器部分選用 FT-NMR (pulse Fourier Transform NMR)，必須設置於適當位置與環境(具有空調及排氣管)，另，NMR 使用超導磁鐵，對於操作環境的安全性也要特別注意，在儀器室門口及超導磁鐵裝置上需有警告標示，表示此處有強力磁場產生，禁止非授權人員進入，並於儀器裝置周圍磁場 ≥ 0.5 mT 之區域作明顯畫記，避免意外發生(人工心臟起搏器會在 ≥ 0.5 mT 磁場區域下失去作用)。

在製備檢體部分，使用天平進行樣品及標準品稱重，最小淨重應該大於所引用可容許的最小值。標準品主要使用 certified reference materials (CRMs)，樣品共製備三管，測量時每管分別不連續的測三次，不連續的測量表示每次測量後，樣品管須被移除離開磁鐵，各管各測一次後再重複三次，得到 9 筆數據，計算內部標準品及分析目標物的訊號積分強度。

日本電子株式會社及和光純藥工業株式會社皆參與 JIS drafting 委員會，草擬 JIS K 0138 草案，一旦正式成為 JIS 標準文件，可以由 Japan Standard Association 取得日本版正式文件。

四、EUROLAB NMR Validation Guideline

『EUROLAB 核磁共振光譜儀確效指引』

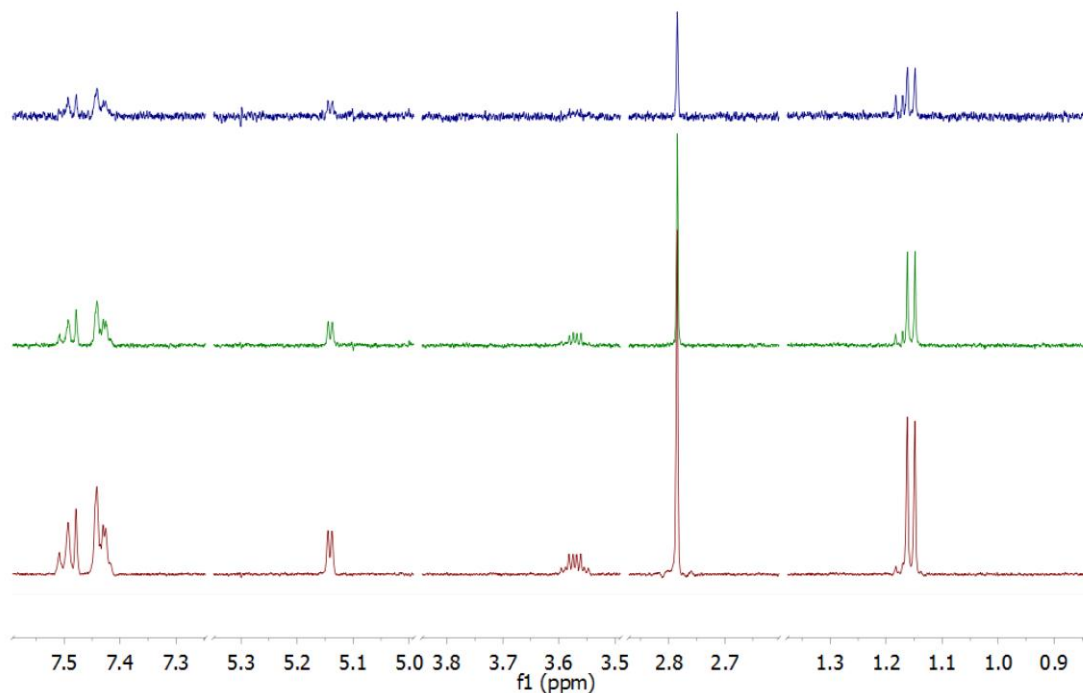
主講人是 Torsten Schoenberger，工作於德國聯邦刑事警察局鑑識科學研究所，主要撰寫“Guide to NMR Method Development and Validation”，係發表於 EUROLAB 之技術文件。此技術文件相關內容網址如下：

http://www.eurolab.org/documents/EUROLAB%20Technical%20Report%20NMR%20Method%20Development%20and%20Validation%20May%202014_final.pdf

EUROLAB 屬於非營利組織，在歐洲有 25 個辦事處，會員來自各地區的分析專家，包含度量衡標準實驗機構、政府機構、監控機構及工業界。在這篇指引中主要分成兩個部分，第一部分是鑑別和定量分析，包含從獲取數據、數據處理

和定量分析必須考慮的一般條件，進行個別確效參數的描述，並根據方法的種類提出必須執行確效之參數。第二部分是多變量數據分析，主要涵蓋有關確效的多變量數據分析。

Mr. Torsten Schoenberger 在演講中提到，獲取數據的一般條件中，在訊號峰一半以上的資料點數必須至少大於 10 個點，足夠的資料點數才能準確地描述訊號的峰形；在數據處理的一般條件，則提出校正的是基線本身而非訊號，可使用 partial 基線校正，如 linear correction、polynomial correction；在確效參數中提到，偵測極限(Limit of detection, LOD)是在鑑別分析物上重要的確效參數，分析物在此濃度下的訊號位置及峰形，在圖譜中都能以視覺清楚的辨認，一般 LOD 可以從數學上或視覺上在圖譜中確定，數學上的 LOD 定義為 S/N 等於 3 的濃度，而視覺上的判斷方法，以圖七麻黃素(Ephedrine HCl)作為範例。可以看出，麻黃素訊號可以在 0.025 毫克下清晰可見。因此，該量可被視為該化合物的 LOD。



圖七、麻黃素(Ephedrine HCl)之訊號，分別為 0.084、0.025 和 0.007 mg (下、中、上圖)

Mr. Torsten Schoenberger 表示由於現代 NMR 的高動態範圍，訊號強度與核的數量成正比，線性範圍只需要依照使用的 NMR 進行一次確認，使用至少 5 種不同濃度的易溶物質來驗證，所選濃度應涵蓋該方法的工作範圍。而工作範圍一般從在基質中的分析物的 LOQ (下限)到分析物溶解度(上限)之間，必須確保分析物完全溶解，並且不發生複合物形成、聚集或降解。溶解度可以藉由對溶液進行視覺檢查以確認是否溶解，或者如果不溶性殘留物存在溶液中，通過不同濃度的多次測量以及通過訊號的實測和參考線寬進行確認。

五、Introduction and implementation of qNMR in the Japanese Pharmacopoeia

『介紹 qNMR 在日本藥典中的實施』

主講人是 Dr. Yukihiro Goda (合田幸広博士)，是日本 NIHS 藥品部部長。

在日本，中草藥的標準主要由日本藥典所制定，在日本藥典第 17 版收載了包括粉末在內的 232 種生藥的個論、33 種漢方提取物以及漢方提取物以外的 38 種生藥製劑。在中草藥的標準中，作為定量分析的指標成分化合物非常重要，因此，日本藥典製備了 10 種指標成分化合物作為認證參考標準品(JP Certified Reference Standards, JP-CRS)，皆屬於高度純化並且已知其水含量，但是，製備指標成分化合物是非常困難的。在大多數情況下，合成天然化合物並不那麼容易，因此，在天然物中將目標化合物分離出來並具備足夠的純度需要很高的經濟成本，另外為了精確測定含水量，會使用卡爾-費雪滴定方法(Karl Fischer Titration)，也會消耗這些高價值的目標化合物。考慮到這些困難，日本藥典利用許多市售的化學試藥作為定量分析的參考標準品，然而並沒有關於這些試藥標準品的絕對純度的資訊，為了解決這個問題，於 2009 年日本藥典實驗團隊開始進行聯合研究，組織包含 NIHS、日本國際認證機構(IA Japan)、製品評價技術基盤機構(ASNITE)、Wako Pure Chemical Industries, Ltd. (試藥廠商)、JEOL Ltd. (儀器廠商)、TSUMURA & CO. (藥廠)等單位，利用 qNMR 來測定這些用於中草藥定量分析用

的化學試藥標準品的絕對純度。

在聯合研究的成果下，於 2013 年已由試藥廠商在市場上販售經由 qNMR 測定絕對純度值的四種參考標準品(geniposide、magnolol、paeonol 和 magnoflorine)，在 2014 年 4 月，日本藥典第 16 版補篇二收載採用這些參考標準品作為 Gardenia Fruit、Powdered Gardenia Fruit、Moutan Bark、Powdered Moutan Bark、Magnolia Bark、Powdered Magnolia Bark、Kamishoyosan Extract、Orengedokuto Extract、Hangekobokuto Extract 及 Kakkontokasenkyushini Extract 等個論中 HPLC 含量測定方法使用。

於 2015 年 1 月，經由 qNMR 測定絕對純度值之參考標準品(rosmaric acid、(E)-cinnamic acid、rhein 和 saikosaponin b2)也開始在市場上販售，在 2016 年 4 月，日本藥典第 17 版收載這些參考標準品作為 Kamikihito Extract、Tokakujokito Extract、Yokukansan Extract、Otsujito Extract、Keishibukuryogan Extract、Saikokeishito Extract、Saibokuto Extract、Saireito Extract、Shosaikoto Extract、Hochuekkito Extract、Ryokeijutsukanto Extract 及 Hangekobokuto Extract 等個論中作為含量測定方法使用。

Dr. Yukihiro Goda 表示，用於測定物質絕對純度值的 qNMR 的特性如下：

- (一)效率：與分析物相同的參考物質不是必需的。
- (二)速度：用於定量的檢量線(標準曲線)不是必需的。
- (三)可靠性：可追溯至 SI (國際單位制)的分析。

另外，qNMR 的關鍵要點是稱重及訊號的選擇，所有的試藥和標準品的稱量必須在超微量天平上進行以得到準確數值，並且因為可以從分析物的每個訊號中獲得純度值，選擇不包含任何雜質及不純物的訊號是純度測定中最重要的一步。選擇訊號可考慮的要點如下：

- (一)選擇較簡單的訊號，如 singlet 或 doublet。
- (二)選擇顯示合理較低純度值的訊號。

(三)注意與分析物和參考標準品相關的不純物資訊。

Dr. Yukihiro Goda 也提到在日本藥典第 17 版中與 qNMR 有關的內容可由以下的章節尋找到：

(一) Spectroscopic Methods <2.21> : Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy : 有關 qNMR 的介紹。

(二) <5.01> Crude Drugs Test/General Tests : 有關 qNMR 原理、參考物質和軟體的供應以及執行 qNMR 的技術預防措施。

(三) Reagent section : (E)-cinnamic acid, geniposide, magnolol, magnoflorine, paeonol, rhein, rosmarinic acid, saikosaponin b2 : 有關 qNMR 的詳細條件。

(四) General information for Crude Drugs : Quantitative Analytical Technique Utilizing NMR Spectroscopy and its Application to Reagents in the JP : 有關 qNMR 引入日本藥典的原因和方法，以及 qNMR 儀器性能的管理。

六、The Future of Quantitative NMR

『定量 NMR 之未來』

最後由美國伊利諾大學芝加哥分校藥學院的教授 Dr. Guido F Pauli 講述定量 NMR 的未來，Dr. Guido F Pauli 亦是 qNMR 高峰會發起人之一。

他表示雖然相關 NMR 定量技術在將近 70 年前就已經提出，但 NMR 定量技術一直乏人問津，隨著技術和儀器效能提升，NMR 定量才能夠有較長遠的發展。而 Dr. Guido F Pauli 也譬喻 NMR 定量技術的發展速度不同於一般科學發展迅速，反而如同自然界發展的步伐一般緩慢，他更使用細菌生長速率曲線當做例子，qNMR 發展就如同細菌生長一樣，有遲滯期、對數期和穩定期，這馬上讓我們聯想到，那目前 NMR 定量是發展到了哪一個時期？

Dr. Guido F Pauli 舉了許多實例，表示目前 NMR 定量技術是位於數十年冗長發展的遲滯期到對數生長之間的過渡時期，NMR 定量技術已經廣泛的影響到科

學的外圍，尤其是製藥和生物醫藥科學。而近年來，關於 NMR 軟體、qNMR 方法、qNMR 測定基礎及以 qNMR 為基礎的應用變寬廣，使得國際上 qNMR 相關文獻和能見度如同巨浪一般，大幅上揚。此外，科學期刊也開始意識到 qNMR 的價值及應用於生物醫藥科學的潛力。

Dr. Guido F Pauli 在演說中提到了幾個重點，強調圖譜分析中單峰(singlet)與多重峰(multiplet)的概念，因為氫在 qNMR 分析扮演著舉足輕重的位置，也提到一維 ^1H qNMR 圖譜中可得到多少有用的資訊，還比較了高解析度(resolution)和高分散度(dispersion)的重要差異。此外，考量到 ^1H qNMR 應用的寬色域(gamut)及對分析準確度(accuracy)和精準度(precision)基本上不同的需求，qNMR 實驗設計的正确目的、研究分析、工業或監控和嚴格的計量應用，Dr. Guido F Pauli 提出了 10 個假說：

假說一-理想狀態下需要同時有分散度和解析度，因分散度可提供價值，解析度則可提供結果。

假說二-單峰為金、多重峰為銀；雖然積分和定量是相關的，但不是同一回事，因為有些單峰不一定是單一訊號構成的，所以要再多考量單峰是否適合當作 qNMR 的訊號。

假說三-一維 qNMR 包含了最全面性甚至整個典型有機分子的結構資訊，因此一維 qNMR 是所有 NMR 實驗之母。

假說四-多重峰可加乘 qHNMR 的效用，可同時測定多個分析物。

假說五-量子力學不僅可應用在宇宙萬物，也可應用在 qNMR，必須相信物理學家的原子角動量量化的真實性。

假說六-用量子力學理論來解釋 NMR 是必須的，因人類直覺和實際數學還是不同的，使得視覺不足以解釋 NMR 光譜，但視覺解釋依然是非常有用的。

假說七-掃描次數(number of scans, NS)才是能夠真正賦予 NMR 定量能力，因此必須要增加掃描的次數。

假說八-關注二維 NMR 會讓我們忽略一維 NMR 敏感度的能力。

假說九-在典型藥物的轉變上，qNMR 是優越的純度-ID 分析方法(purity-ID assay)。

假說十-要有不同 qNMR 方法，不同的應用需使用不同的 qNMR 方法，也就是要有客製化 qNMR 方法。

接著，Dr. Guido F Pauli 也對 qNMR 過去和未來的進展提出一些開放式的問題，包含：

(一) NMR 軟體和 qNMR 模式：有開放且免費的軟體嗎？

(二) NMR 方法：建立劑量和不同的 qNMR 方法。

(三)編輯政策：期刊 JMedChem 在 2014 年介紹了 IC-abs qNMR，下一個期刊是？

(四)生物醫藥研究的再現性？純度的難題和殘留物的複雜性

(五)定量方法：典型積分 VS 波峰 fitting VS QM spin physics (量子力學自旋)？

最後 Dr. Guido F Pauli 也期許，大家應該要有充足的信心、良好的組織和清晰的思路使得 NMR 定量(the q)更上一層樓。他也再一次以細菌生長曲線表示，目前 qNMR 發展位於遲滯期到對數生長之間的過渡時期，當遇到穩定生長期時，必須要擬定策略，讓 qNMR 發展能夠持續；因為 qNMR 關乎到人類的健康。

肆、心得與建議

一、心得

- (一) 本次奉派前往日本東京參加「2018 核磁共振光譜儀定量高峰會」，遇到日本 NIHS 藥品部部長 Dr. Goda，因前曾有至 NIHS 研習拜訪的經驗，Dr. Goda 熱情地詢問我們有沒有興趣到 NIHS 新址參觀(2017 年 NIHS 從東京遷移至川崎市)，這是相當難得的機會，讓我們與會議上的專家講者共同至 NIHS 新址參觀 NMR 的儀器設備。利用 1 月 31 日返程當日早上緊湊的時間裡，我們搭乘專車到川崎市參觀了 NIHS 的 NMR 及超微量天平設備，NMR 實驗室空間相當乾淨寬敞舒適，進入實驗區域時，需要穿上參訪用的腳套，以維護室內整潔，該實驗室目前使用 800 MHz 的 NMR。
- (二) 雖然 NMR 定量技術在 60 幾年前即有人提出，但由於當時設備、軟體和標準品條件皆不佳，導致 NMR 定量技術發展緩慢。但目前設備和軟體已大幅進步，標準品品質也有越來越好，已有許多認證參考物質可以使用，近幾年來，有越來越多 NMR 定量技術相關研究與應用，目前也有一些相關定量軟體可供使用。
- (三) 近年來，食品添加物、藥品類緣物及新興毒品的標準品取得不易及價錢昂貴，qNMR 提供了一個新的方向，提供高度鑑別與定量結果，大幅減少標準品的需求量，同時可觀察到不純物的相關資訊。對於這些國際上新興的食品、藥品檢驗技術應用，和本署業務有直接之相關性，應經常派員出席相關國際會議，以研習國際上新興檢驗技術之最新進展。
- (四) 參加此會議獲益良多，除了更深入了解到目前 qNMR 在國際上的檢驗研究趨勢，可將該研討會研習之內容，實際應用在我國食品藥品檢驗研究之發展，以確保人民的飲食用藥安全。也建立了一些國際人脈，包括來自日本、歐洲、美國等 NMR 專家。

(五) 日本目前正積極的將 qNMR 方法標準化，預計將提交成 ISO 認證方法，也正在進行 qNMR 方法於食品添加物及中草藥指標成分檢驗之應用。

二、建議

(一)購置 NMR 及投入 qNMR 檢驗技術研究

NMR 是現今解析化合物分子結構常用的分析工具之一，被廣泛應用於食品及藥品等領域，並具有高度專一性。因應現今對於可能危害食品、藥品安全的把關越趨嚴謹，在食品摻偽、不法藥品類緣物及新興毒品等未知物檢驗需求上，購置 NMR 可以提升本署未來對未知物的鑑定分析能力，而投入 qNMR 檢驗技術研究，以其對分析物有高度準確定量的特性，尚可大幅度減少標準品的需求，精確求得物質的絕對純度值，提供在定量分析領域上新的應用發展。

(二)培養訓練 NMR/qNMR 專業人才

NMR 屬於超高階精密儀器，須有受過訓練的專業技術人才始能進行儀器操作及資料判讀分析，其複雜度遠超過一般檢驗分析儀器。在本次會議中，我們趁休息時間與 EDQM 專家 Dr. Matthias Weber 交流，討論未來建構 NMR 的願景，Dr. Matthias Weber 建議我們須請該領域的專家指導，並至少一個月以上的訓練，才能真正入門 NMR 領域的分析研究。國際上新興檢驗技術及儀器設備不斷推陳出新，如本次會議的 qNMR 即是近年來國際上在定量分析領域非常新穎的檢驗技術，從會議中觀察到國際間對於新興檢驗技術的積極交流，也促使我國應持續精進人才培育與儀器設備，厚植實力，精進檢驗技術研究，才能保持國際間競爭力，也能更有效的監控食品、藥品品質，遏止食品摻偽、偽劣藥及新興毒品的流竄，為民眾健康把關。

(三)促進國際間之檢驗技術交流合作

藉由國際會議與國外研究人員進行研究分享交流，能夠獲取國際間之檢驗技術及研究經驗，可加速本署研究發展工作，並建立與專家學者的聯絡管道，未來

建議派員到國外實驗室實地進行檢驗技術交流合作，藉由實際參訪其他國家 NMR 定量技術之相關單位，深入了解 NMR 定量技術之發展現況及實際應用情況。

伍、附錄

一、本篇報告資料來源，來自「2018 核磁共振光譜儀定量高峰會」之演講者報告內容，列舉如下：Dr. Naoki Sugimoto, Dr. Yuko Ohfuku, Dr. Yukihiro Goda, Mr. Torsten Schoenberger, Dr. Guido F Pauli 等。

二、



與來自日本國立醫藥品食品衛生研究所(NIHS)講者 Dr. Yukihiro Goda (中)合影



與來自日本國立醫藥品食品衛生研究所(NIHS)講者 Dr. Naoki Sugimoto (左二)及
來自和光純藥工業株式會社講者 Dr. Yuko Ohfuku (右二)合影



與來自美國藥典委員會(USP)講者 Dr. Sitaram Bhavaraju (中)合影



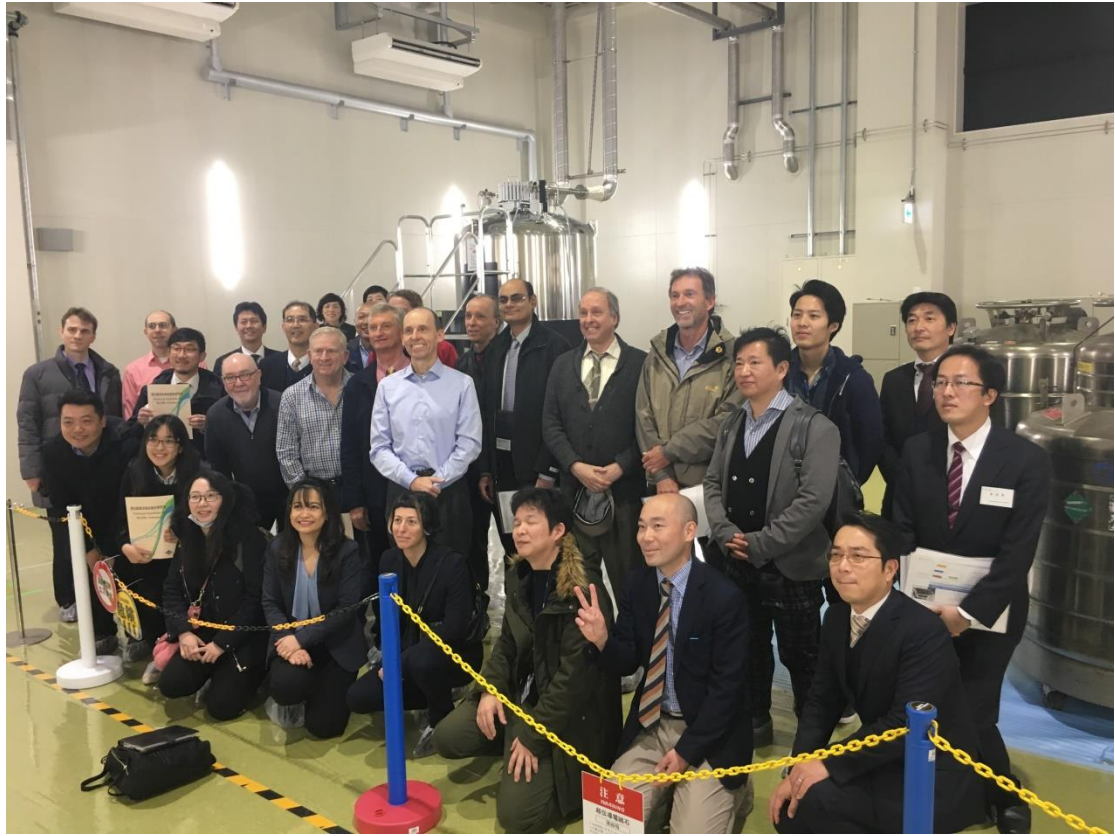
與來自德國聯邦刑事警察局(Bundeskriminalamt, BKA)鑑識科學研究所講者
Torsten Schoenberger (中)合影



與來自美國藥典委員會(USP) Dr. Jaap Venema (中)合影



與來自美國伊利諾大學芝加哥分校藥學院的教授 Dr. Guido F Pauli (中)合影



前往日本國立醫藥品食品衛生研究所(NIHS)的核磁共振光譜儀實驗室進行參訪，
與參與之專家學者合影

會議議程

Day 1 (Jan/29/2018)

International qNMR Forum

Working toward ISO - Understanding NMR

Standards in the World

12:45pm - Open

1:30pm - Declaration Introduction of International

1:50pm qNMR Forum

-Summary of Opening Meeting for qNMR-

1:50pm - Overview of the Introductory Meeting on Dr. Naoki Sugimoto, NIHS

2:05pm qNMR

-Standards of NMR in JAPAN-

2:05pm - qNMR in Japan's Specifications and Dr. Naoki Sugimoto, NIHS

2:20pm Standards

for Food Additives

2:20pm - Specifications of qNMR in JIS

2:35pm

Dr. Yuko Oofuku, Wako Pure
Chemical

-Standards of NMR in China-

2:35pm - Standards of qNMR in China (Tentative) Dr. Lan He,

3:00pm

China National Institutes for
Food and Drug Control

-Topic about Weighing-

3:00pm - Good Weighing Practice

3:15pm for Accurate qNMR Sample Preparation Mettler-Toledo GmbH

3:15pm - ----- Afternoon Break -----

3:45pm

-Standards of NMR in the USA-

3:45pm - Standards of qNMR in the

4:10pm USA(Tentative) : USP, ASTM....

Dr. Gabriel Giancaspro,
The United States
Pharmacopeial Convention
(USP)

-Standards of NMR in the EUROPE-

4:10pm - EUROLAB NMR Validation Guideline

4:35pm

Torsten Schoenberger,
Bundeskriminalamt (BKA)

-Topic about Reference Standards and qNMR-

4:35pm - Role and Use of Reference Materials to

5:00pm Underpin SI

Dr. Steven Westwood,
Bureau International des

-traceable Measurement a Proposed Poids et Mesures
 "Primary Calibrator Suite" for 1H qNMR" Department of Chemistry
 (BIPM)

5:00pm - Closing Remarks

5:10pm

Day 2 (Jan/30/2018)

USP qNMR Symposium in Tokyo NMR and qNMR in Pharmacopeial
 Context, Compendial NMR and qNMR

8:30am - Open

9:00am - USP Welcome Address Jaap Venema, Chief Science
 9:10am Officer, USP

9:10am - Lessons Learned in Establishing qNMR at
 9:40am a Pharmacopoeia, and Key Issues for Yukihiro Goda, Head,
 qNMR Adoption in Pharmaceutical Division of Drugs, NIHS
 Laboratories

9:40am - Practical Applications of qNMR in a Joseph Ray, Senior
 10:10am Productivity-Driven Industrial Setting Research Scientist, Baxter

10:10am - ----- Coffee Break -----
 10:30am

10:30am - Complete Heparin Analysis by NMR: a Bernd Diehl, CEO, Spectral
 10:50am Model Service AG
 for a New Compendial Approach

10:50am - How Much Can You Bench? Low-field
 11:10am Spectrometers John Edwards, Owner,
 Arriving to Quality Control, Refineries, Process NMR Associates
 Brewing,
 Continuous Manufacturing and Your Lab

11:10am - Compendial Purity Assay by qNMR:
 11:30am Key Considerations, Workflow, Error Anna Codina, Product
 Budget Portfolio Manager, Bruker

11:30am - qNMR in Characterization of the USP Sitaram Bhavaraju, NMR
 11:50am Reference Standards Group Lead, USP

11:50am - Closing Remarks Jaap Venema, Chief Science
 12:00pm Officer, USP

12:00pm - ----- Buffet Lunch -----
 1:00pm

International qNMR Symposium qNMR in Pharmaceutical Science:
Present and Future

1:00pm - 1:10pm Opening Remarks

-Pharmacopoeia-

1:10pm - 1:40pm Introduction and Implementation of qNMR
in the Japanese Pharmacopoeia Dr. Yukihiro Goda, NIHS

1:40pm - 2:10pm The Use of qNMR as Orthogonal Method
for the Establishment of Ph. Eur. Reference Standards Dr. Matthias Weber,
European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM)

-Practical Application-

2:10pm - 2:40pm Application of qNMR in Drug Discovery Dr. Kohei Kiyota, SHIONOGI & CO., LTD.

2:40pm - 3:10pm Accurate qHNMR of Controlled Substances in Mixtures Dr. Charlotte Corbett, US Drug Enforcement Administration (DEA)

3:10pm - 3:40pm ----- Afternoon Break -----

-New Approaches in qNMR Data Analysis Approach-

3:40pm - 4:40pm A Quantum Mechanical Approach to qNMR Matthias Niemitz, NMR Solutions Ltd.
Advances with Quantification in the Time Domain Ronald Crouch, JEOL USA, Inc.
in One and Two Dimensions
Full Software Automation of NMR Purity Determinations Dr. Michael Bernstein, Mestrelab Research

-Future for qNMR (Tentative)-

4:40pm - 5:30pm The Future for qNMR (Tentative) Dr. Guido F. Pauli, University of Illinois at Chicago

5:30pm - 5:40pm Closing Remarks

5:40pm - 7:00pm ----- Social Mixer -----