



科爱传播  
KE'AI COMMUNICATIONS

· 导读版 ·

**Handbook of  
Modern Pharmaceutical Analysis  
(2nd Edition)**

**现代药物分析手册**  
(原著第2版)

Satinder Ahuja, Stephen Scypinski



原版引进



科学出版社

# **Handbook of Modern Pharmaceutical Analysis (2nd Edition)**

**现代药物分析手册(原著第2版)**

Satinder Ahuja, Stephen Scypinski

**科 学 出 版 社**  
北 京

图字:01-2011-3198 号

This is a annotated version of

**Handbook of Modern Pharmaceutical Analysis (2nd Edition)**

by Satinder Ahuja, Stephen Scypinski

Copyright 2011, Elsevier Inc.

ISBN: 9780123756800

Authorized English language reprint edition published by the Proprietor.

Printed in China by Science Press under special arrangement with Elsevier(Singapore)Pte Ltd. This edition is authorized for sale in China only, excluding Hong Kong SAR, Macao SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the Copyright Act. Violation of this Law is subject to Civil and Criminal Penalties.

本书英文影印版由 Elsevier(Singapore)Pte Ltd. 授权科学出版社在中国大陆境内独家发行。本版权在中国境内(不包括香港特别行政区以及台湾)出版及标价销售。未经许可之出口,视为违反著作权法,将受法律之制裁。

#### 图书在版编目(CIP)数据

现代药物分析手册:第2版=Handbook of Modern Pharmaceutical Analysis, 2nd Edition; 英文/(美)阿胡加(Ahuja, S.)等主编. —北京:科学出版社, 2011  
ISBN 978-7-03-031239-6

I. ①现… II. ①阿… III. ①药物分析-手册-英文 IV. ①R917-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 100906 号

责任编辑:霍志国/责任印制:钱玉芬

封面设计:耕者设计工作室

**科学出版社 出版**

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

**双青印刷厂印刷**

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2011 年 6 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2011 年 6 月第一次印刷 印张:38 1/4

印数:1—1 500 字数:904 000

**定价:160.00 元**

(如有印装质量问题,我社负责调换)

## 导 读

2001 年，美国科学出版社出版了《现代药物分析手册》的第 1 版。时隔 10 年，到了 2011 年，由美国两位著名的药物分析化学家 Satinder Ahuja 和 Stephen Scypinski 编著了《现代药物分析手册》第 2 版。第 2 版在第 1 版的基础之上，做了全面而综合的系统改进，增添了许多新知识和新内容，包括质量源于设计（QbD）、过程分析技术（PAT）、药物基因毒性杂质（GTIs）、手性化合物分析方法的建立和药用蛋白质的表征与分析这些重要的主题。在过去的许多年内，QbD 一直作为众多会议、研讨班和出版物的主体出现。对 QbD 范例的接受就要摆脱经验性的思考，而要将考虑的重点放在模型建立与 PAT 上。对相关指导原则文件的深入了解能够使分析工作者实现正确的控制策略。未来，QbD 和 PAT 将在药物研发和试验中起到日益关键的作用。这本新版的手册可谓是研究药物化学领域的一本重要的参考资料。

说到药物分析。那么，什么是药物呢？好的，我们来给药物下一个标准的定义。即药物就是用来预防、治疗、诊断疾病和帮助机体恢复正常机能的化学物质。药物质量的优劣直接影响药品的安全性和有效性，进而也关系到用药者的健康与生命安全。虽然药品也属于商品，但由于其特殊性，对它的质量控制远较其他商品严格。因此，必须运用各种有效手段，通过各个环节的全面保证、控制与提高药品的质量。传统的药物分析，大多是应用化学方法分析药物分子，控制药品质量。然而，现代药物分析无论是分析领域还是分析技术都已经大大地得到了扩展。从静态分析发展到动态分析，从体外分析发展到体内分析，从品质分析发展到生物活性分析，从单一技术发展到联用技术，从小样本分析发展到高通量分析，从人工分析发展到计算机辅助分析，使药物分析从 20 世纪初的一种专门技术，逐渐发展为一门日益成熟的科学——药物分析学。可以说，哪里有药物，哪里就有药物分析。

药物分析学是药学中的一门分支学科，是药学和分析科学的交叉学科，其内容包括药物（原料、制剂和中间体等）的检验、药物质量控制、药物稳定性、生物利用度、药物临床监测、临床药学、中药（动物、植物、矿物类）鉴定、天然药物分析、药物代谢分析、药物制剂分析、创新药物研究及其药品上市后的评价等诸多方面。其目的是确保药物的质量，保证病人用药的安全有效。此外，像毒物分析，运动员的兴奋剂检测，成瘤药物检查等也属于药物分析的范畴。药物分析使用了化学、物理、生物、数学、计算机及自动化等许多学科的手段，并随着这些学科的进步而发展。在这些学科中，与药物分析关系最密切的还是化学，尤其是分析化学的手段在药物的研究与开发中应用得最为广泛。

近些年，药物分析研究的进展主要体现在现代分离分析技术的应用，特别是高效毛细管电泳技术的应用。研究内容涉及多组分制剂的测定、药品中杂质成分的分离检查、植物药成分分析、药物对映体的拆分、体内药物测定等。新技术的普遍应用促进了药物分析技术的迅猛提高。基于此，特编写了本书。

本书的主编 Satinder Ahuja 是一位具有极高国际声望的药物分析学家，毕业于美国费城药学院和理学院，被授予药物分析化学博士，现在是美国化学会会员。曾就职于 Ciba-Geigy 公司，为物理和化学高级科学家。以后在诺华公司担任领导 25 年，同时，他还在 Pace 大学任副教授。1994 年到现在，又是 Ahuja 咨询公司总裁，并且他在实验研究基础之上对一些顶级药物公司提供了大量有效的帮助。1986—2007 年，他先后参与并主编了 12 本有关 HPLC 和药物分析的专著和手册。这些书籍在药物分析领域里有很高的学术价值。以上这些都充分地表明了 Ahuja 在 HPLC 分析领域和药物分析领域具有丰富而深厚的科研功底，并且，他还利用了自己在化学领域的知识背景参与了许多关于环境污染防治工程的研究。

本书的另一位主编 Stephen Scypinski 毕业于美国 Seton Hall 大学并先后获得了分析化学学士、硕士和博士学位，现在施贵宝分析研究与发展公司任副总裁，他是一位国际上著名的药物分析化学专家。他从事了 25 年的分析化学和药物化学领域的研究。期间，获得了许多科研大奖，其中一个比较著名的就是美国新泽西州研究会授予的化学荣誉奖。

本书的编写紧紧遵循药物化学的基本原理，结合了当今药物分析领域的新特点和新发现，再加上新药物的开发研制与应用，全面综合地详述了药物分析的一些基础知识、基本要点及实际应用。全书的主要特色如下：

①内容丰富、知识新颖、结构紧凑、融会贯通、图文并茂、文字流畅、通俗易懂。书中的各个章节均提供了比较全面的参考文献，其中包括经典的综述性文献和最新的研究进展报告，侧重引入新认识、新知识、新概念、新方法，不失为药物专业研究人员提供了一本难得的参考书；②各个章节特色鲜明，针对性强，对药物的总体概述、质量控制、光谱测定等方面都做了全面具体的叙述；③各个章节衔接紧密，步调一致，读者可以感到各部分之间内在的联系。尤其是第 2 大部分中的每个章节，读者可以将其穿成一个完整的知识有机体系以促进理解；④紧扣当今药物发展的趋势，在理论基础之上紧密联系实际，做到了理论知识与生产实践相结合，使读者可以将本书内容同药物生产实际有机地结合；⑤许多内容都是世界上发达国家（如美国、日本等）新的科研成果，而这些成果对我国药物分析的发展有重要的借鉴作用。正所谓“他山之石，可以攻玉”。

本书是一本药物分析专业研究的工具书。它由概括到具体，从实验原理到实际应用，全方位详细地介绍了药物的系统知识。全书由 3 大部分组成，共分为 14 个章节。第 1 部分是总论，即第 1 章；第 2 部分是分论，从第 2～8 章；第 3 部分是实践应用，从第 9～14 章。在第 1 部分里，简单扼要地概述了本书的基本内容，是全书的梗概。读者在阅读时应首先认真读懂这一部分。第 2 部分是本书的核心，从药物的基本特征、质量设计、降解产物等几个方面重点阐述了药物的理化和药学性质。这部分应作为本书的重点来进行阅读。第 3 部分属于实践领域，是基于药学的理论知识来介绍药物生产实践中的综合应用，包括过程控制、稳定性试验等。读者可以根据自己的实际需要，来对这部分进行有选择地吸收与应用。

适合于本书的读者是从事药物研究与开发的高级技术人员，在制药企业从事药物生产和质量控制的技术人员，可阅读英文文献的中级技术人员，从事药物分析研究的广大高等院校相关专业的教师和高年级药学专业的本科生、硕士生和博士生，以及其他所有

从事相关药学领域研究的工程师和药剂师等。

总之，本书是现阶段药物分析最全面、最透彻、最详尽、最权威的知识手册。它在前一版和以前其他类似书籍的基础上做了全面而详实的修改与修订，相信会为广大药学专业人员带来方便。当然，随着药用知识的不断发展，本书的知识也需要不断地更新与增减。但是，它在现阶段却有举足轻重不可替代的作用。我国药学领域与世界上发达国家相比存在很多的不足与落后。所以，药学专业读者应好好参考并利用此书，让它在今后药学研究中发挥出更多更好的作用。

毕开顺  
沈阳药科大学

# 前 言

《现代药物分析手册》第1版论述了分析化学在整个药品研发周期中的重要性，从发现活性分子到临床研究的各个阶段、药品注册，以及从研发到质量控制和生产领域的技术转让。这些内容在过去的9年里非常受欢迎，这令我们感到欣慰。另外由于本书是按照分析方法建立的过程来编排，故具有很强的通用性。

制药工业依旧在不断地向前发展。一些新出台的指导原则在药物研发和商品化的各个方面都产生了一些影响。市场上的医疗需求日益增长，因此制药公司会更加仔细地考虑新药的研发，药品的研发模式也会因世界范围内新兴市场的社会经济趋势而有所改变。药用蛋白的开发也在过去的几年里获得了巨大的增长。最后，技术创新对药物研发领域的变革起到了至关重要的作用。高灵敏度的以其能够实现对活性药物成分的药物剂型中微量和超微量杂质的常规定量分析。各种光谱分析技术能够对药物合成反应和药品加工过程进行检测，这使我们对药物研发过程有了进一步的理解。另外，制药工业每一个领域，从实验记录本到法规文件的电子化和无纸化，都需要我们重新考虑纸张的使用。

考虑到制药工业发生的变化，本书第2版在结构和内容上做了一些调整。本书保留了第1版的部分章节，并且内容有所升级，增加了一些文献和参考资料；官方指导文件中的变动内容也有所体现。有关“溶出度”的章节增加了溶出模型的讨论。“稳定性试验”一章增加了一些关于提高生物利用度（原文是生物等效率性）的新方法，尤其是溶解度差的活性物质。由于药监机构的检查更加明细，考虑到生产过程的质量控制方法，我们还安排了单独的一章来讨论生产过程中的分析试验。在“技术转让”章节里则侧重讲了其他国家的一些要求。

本书还有一些新增加的内容，包括质量源于设计（QbD）、过程分析技术（PAT）、药物基因毒性杂质（GTIs）、手性化合物分析方法的建立和药用蛋白质的表征与分析这些重要的主题。在过去的许多年内，QbD一直作为众多会议、研讨班和出版物的主题出现。对QbD范例的接受就要摆脱经验性的思考，而要将考虑的重点放在模型建立与PAT上。对相关指导原则文件的深入了解能够使分析工作者实现正确的控制策略。未来，QbD和PAT将在药物研发和试验中起到日益关键的作用。

在基因毒性杂质的讨论章节里还囊括了一些法规性的要求，以及测定这些杂质的分析方法。对药物分析工作者来说，将药监局官方的期望理解透彻就能够在选择分析方法时做出最优的选择。掌握好指导原则文件后就能够做出正确的判断。手性化合物的药理活性和毒性也是很重要的一个方面。研究手性化合物要面临许多挑战，因为它们的物理和化学性质相同，只有光学性质有差异。这一章将会十分精彩。由于生物大分子越来越重要，我们安排了单独一章来讨论在药用蛋白表征和分析方面遇到的挑战。

我们相信在《现代药物分析手册》第 2 版中做出的一些补充和修改将成为在药物发现、开发、生产和质量控制领域的工作人员的有力工具。

Satinder Ahuja  
Stephen Scypinski  
(毕开顺 译)

# PREFACE

The first edition of the *Handbook of Modern Pharmaceutical Analysis* addressed a need for a text that highlighted the importance of analytical chemistry during the entire life cycle of a pharmaceutical drug product, from discovery of an active molecule, through the various phases of clinical development, product registration, and technical transfer from R&D to the quality and manufacturing arena. We are highly gratified that the text has been widely embraced over the past nine years, and because of the process-oriented arrangement of the subject material, it has remained fairly current in that regard.

The pharmaceutical industry has continued to evolve. New regulatory guidelines have had their effect on all facets of drug development and commercialization. The socioeconomic trends in the emerging markets of the world have also changed the development paradigm, as companies have more carefully considered the demand for new medicines to treat unmet medical needs in these markets. The routine development of biopharmaceutical proteins has increased dramatically over the past several years. Finally, technology has played a major role in altering the business of drug development. More sophisticated instrumentation with higher sensitivity has allowed the routine quantification of trace and ultratrace level impurities in both active pharmaceutical ingredients and dosage forms. Spectroscopic techniques with the capability of monitoring synthetic reactions and drug product processing steps have led to increased understanding of such operations. And the trend toward electronic and paperless systems in every area of the industry, from laboratory notebooks to regulatory filings, has caused a reexamination of processes based on the usage of paper.

Careful considerations of the changes in the industry have influenced the structure and content of this edition. The chapters repeated in this text from the first edition are still relevant today and have been updated in terms of literature references; and they cite any pertinent changes to regulatory authority guidance

documents. The chapter covering dissolution adds a focus on modeling, while the stability studies section has been enlarged in scope to consider requirements of countries other than the United States. The chapter on analysis of novel drug delivery systems has also been expanded to reflect the variety of new approaches being considered to increase bioequivalence, especially in the case of low-solubility active ingredients. Given the increased scrutiny by the authorities and quality of in-process control methods, a separate chapter devoted to in-process testing has been added. The chapter on technical transfer pays more attention to the requirements of “rest of the world” countries.

Notable additions to the text by way of new chapters include the important subjects of quality by design (QbD) and process analytical technology (PAT), genotoxic impurities (GTIs), method development of chiral compounds, and characterization and analysis of biopharmaceutical proteins. QbD has been the subject of numerous meetings, seminars, and publications over the past several years. Embracement of the QbD paradigm relies heavily on the movement away from empirical thinking to one that puts an increased emphasis on modeling and PAT. A greater understanding of the relevant guidance documents is necessary to allow an analyst (working with process development) to implement a sound control strategy that can be defended with the regulatory authorities. It is expected that QbD and PAT will play an ever-increasing role in pharmaceutical development and testing in the years to come.

The discussion of GTIs incorporates the regulatory requirements as well as analytical approaches for the determination of these analytes. It is felt that a better background in the reality of the expectations of the authorities is required for a pharmaceutical analyst to make the best choices with regard to techniques. Greater knowledge of the guidance documents will encourage informed decisions. The importance of chiral compounds both in terms of pharmacological and toxicological activity cannot be overstated. Chiral methods present unique challenges in that the molecules have the same physical and chemical properties, except their optical activity. Readers will find this chapter fascinating. Given the increased importance of biomolecules, a separate chapter has been devoted to the analytical challenges associated with the characterization and analysis of biopharmaceutical proteins.

We believe that the additions and changes made in the second edition of *The Handbook of Modern Pharmaceutical Analysis* will enhance its stance as a useful and informative text for those engaged in pharmaceutical drug discovery, development, manufacturing, and quality control and assurance.

Satinder Ahuja  
Stephen Scypinski

# CONTRIBUTORS

*Numbers in parentheses indicate the page on which the authors' contributions begin.*

- Satinder Ahuja** (1) Ahuja Consulting, Calabash, North Carolina, USA
- Karen M. Alsante** (59) Pfizer Global Research & Development Division, Research Analytical Department, Groton, Connecticut, USA
- Steven W. Baertschi** (59) Eli Lilly and Company, Lilly Research Laboratories, Indianapolis, Indiana, USA
- Robert W. Bondi, Jr.** (195) Mylan School of Pharmacy, Duquesne University, Pittsburgh, Pennsylvania, USA
- Alison E. Bretnall** (429) Bristol-Myers Squibb, Moreton, UK
- Harry G. Brittain** (11) Center for Pharmaceutical Physics, Milford, New Jersey, USA
- Kevin Coleman Bynum** (361) Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, Connecticut, USA
- Jessica Cha** (459) Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, Raritan, New Jersey, USA
- Hitesh Chokshi** (527) Hoffmann-La Roche, Inc., Nutley, New Jersey, USA
- Graham S. Clarke** (429) Bristol-Myers Squibb, Moreton, UK
- Michael Coutant** (59) Pfizer Global Research & Development Division, Research Analytical Department, Groton, Connecticut, USA
- James K. Drennen, III** (195) Mylan School of Pharmacy, Duquesne University, Pittsburgh, Pennsylvania, USA
- Joseph Etse** (225) Pharmaceutical and Analytical Development, Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey, USA

- Timothy Gilmor** (459) Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, Raritan, New Jersey, USA
- Laila Kott** (251) Analytical Development Small Molecules, Millennium Pharmaceuticals, Cambridge, Massachusetts, USA
- Philip Lane** (459) Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, Raritan, New Jersey, USA
- Yin Luo** (283) Analytical Research & Development, BioTherapeutics Pharmaceutical Sciences, Pfizer, Andover, Massachusetts, USA
- Brian L. Marquez** (59) Pfizer Global Research & Development Division, Analytical Research and Development Department, Groton, Connecticut, USA
- Tatjana Matejic** (283) Analytical Research & Development, BioTherapeutics Pharmaceutical Sciences, Pfizer, Andover, Massachusetts, USA
- Scott A. Miller** (171) Bristol-Myers Squibb Co., Analytical Research and Development, New Brunswick, New Jersey
- Chee-Keng Ng** (283) Analytical Research & Development, BioTherapeutics Pharmaceutical Sciences, Pfizer, Andover, Massachusetts, USA
- Brian Nunnally** (283) Site Technical Services, Pfizer Global Manufacturing, Pfizer, Sanford, North Carolina, USA
- Rodney L. Parsons** (171) Bristol-Myers Squibb Co., Process Research and Development, New Brunswick, New Jersey
- Thomas Porter** (283) Analytical Research & Development, BioTherapeutics Pharmaceutical Sciences, Pfizer, Andover, Massachusetts, USA
- Joseph S. Ranweiler** (459) Johnson & Johnson Process Research and Development, Raritan, New Jersey, USA
- Stephen Raso** (283) Analytical Research & Development, BioTherapeutics Pharmaceutical Sciences, Pfizer, Andover, Massachusetts, USA
- Jason Rouse** (283) Analytical Research & Development, BioTherapeutics Pharmaceutical Sciences, Pfizer, Andover, Massachusetts, USA
- Kathleen Schostack** (527) Hoffmann-La Roche, Inc., Nutley, New Jersey, USA
- Stephen Scypinski** (507) Analytical Research & Development, Bristol-Myers Squibb Company, New Brunswick, New Jersey, USA
- Tanya Shang** (283) Analytical Research & Development, BioTherapeutics Pharmaceutical Sciences, Pfizer, Andover, Massachusetts, USA
- Thomas R. Sharp** (59) Pfizer Global Research & Development Division, Research Analytical Department, Groton, Connecticut, USA
- John Steckert** (283) Analytical Research & Development, BioTherapeutics Pharmaceutical Sciences, Pfizer, Andover, Massachusetts, USA
- Richard Steinbach** (527) Hoffmann-La Roche, Inc., Nutley, New Jersey, USA
- Gregory K. Webster** (251) Global Analytical Research and Development, Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA

**Christopher Wood** (397) Analytical Chemistry Research & Development, Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Development, New Brunswick, New Jersey, USA

**Joel Young** (507) Analytical Research & Development, Bristol-Myers Squibb Company, New Brunswick, New Jersey, USA

**Todd C. Zelesky** (59) Pfizer Global Research & Development Division, Analytical Research and Development Department, Groton, Connecticut, USA

# 目 录

|                            |      |
|----------------------------|------|
| 前言 .....                   | xi   |
| 编者 .....                   | xiii |
| <b>1 现代药物分析概述</b>          |      |
| I 引言 .....                 | 1    |
| II 固体药物性质研究 .....          | 3    |
| III 降解产物和杂质研究 .....        | 3    |
| IV 基因毒物和其他杂质分析中的注意事项 ..... | 4    |
| V 质量设计和过程分析技术 .....        | 4    |
| VI 新剂型 .....               | 4    |
| VII 手性化合物分析方法的建立 .....     | 5    |
| VIII 药用蛋白的表征与分析 .....      | 5    |
| IX 处方前和早期的方法建立 .....       | 6    |
| X 生产过程的质量控制试验 .....        | 6    |
| XI 方法学确证 .....             | 7    |
| XII 稳定性研究 .....            | 7    |
| XII 方法转换 .....             | 7    |
| XIV 文档编制 .....             | 8    |
| 参考文献 .....                 | 9    |
| <b>2 固体药物的表征</b> .....     |      |
| I 引言 .....                 | 11   |
| II 分子水平下的药物性质 .....        | 13   |
| III 颗粒水平下的药物性质 .....       | 26   |
| IV 批量水平下的药物性质 .....        | 36   |
| V 总结和结论 .....              | 49   |
| 参考文献 .....                 | 49   |
| <b>3 候选药物的降解产物和杂质分析</b>    |      |
| I 加速降解试验 .....             | 60   |
| II 杂质/降解产物的分离制备 .....      | 80   |
| III 用于杂质鉴定的质谱技术 .....      | 100  |
| IV 核磁共振技术 .....            | 126  |
| V 个案研究 .....               | 147  |

|                                                |     |
|------------------------------------------------|-----|
| VI 总结 .....                                    | 157 |
| 参考文献.....                                      | 158 |
| <b>4 基因毒性物质和其他杂质分析过程中的考虑</b>                   |     |
| I 引言 .....                                     | 171 |
| II 与标准杂质相关的基因毒性杂质的概念及当前的法规方面的思考<br>.....       | 172 |
| III 奈非那韦基因毒性杂质污染事件 .....                       | 173 |
| IV 基因毒性杂质的风险评估和控制策略设计 .....                    | 174 |
| V 分析方法的挑战 .....                                | 179 |
| VI 总结和结论 .....                                 | 191 |
| 参考文献.....                                      | 191 |
| <b>5 质量设计 (QbD) 以及过程分析技术 (PAT) 在 QbD 中的重要性</b> |     |
| I 引言 .....                                     | 195 |
| II PAT 在 QbD 中的作用 .....                        | 200 |
| III 总结以及 QbD/PAT 研究中的注意事项 .....                | 221 |
| 参考文献.....                                      | 222 |
| <b>6 药物新剂型的分析</b>                              |     |
| I 引言 .....                                     | 225 |
| II 片剂 .....                                    | 227 |
| III 胶囊剂 .....                                  | 237 |
| IV 扁囊剂 .....                                   | 240 |
| V 缓控释剂 .....                                   | 241 |
| VI 溶液剂、混悬剂、乳剂和非口服制剂 .....                      | 244 |
| VII 均质 .....                                   | 244 |
| VIII 定量吸入器 .....                               | 246 |
| IX 结论 .....                                    | 247 |
| 参考文献.....                                      | 248 |
| <b>7 手性色谱分析的方法建立</b>                           |     |
| I 引言 .....                                     | 251 |
| II 手性色谱分离概述 .....                              | 252 |
| III 液相色谱和超临界流体色谱用商品化手性柱 .....                  | 253 |
| IV 气相色谱用商品化手性柱 .....                           | 254 |
| V 制备色谱手性柱 .....                                | 254 |

|           |                           |     |
|-----------|---------------------------|-----|
| VI        | 手性分析方法的建立 .....           | 267 |
| VII       | LC/SFC 系统的手性选择检测器 .....   | 272 |
| VIII      | 总结和结论 .....               | 280 |
|           | 参考文献 .....                | 280 |
| <b>8</b>  | <b>药用蛋白的表征和分析</b>         |     |
| I         | 引言 .....                  | 283 |
| II        | 药用蛋白的结构 .....             | 285 |
| III       | 药用蛋白的浓度 .....             | 307 |
| IV        | 药用蛋白的纯度 .....             | 315 |
| V         | 药用蛋白的功能 .....             | 320 |
| VI        | 总结和结论 .....               | 349 |
| VII       | 参考文献 .....                | 350 |
| <b>9</b>  | <b>处方前和早期阶段的方法建立</b>      |     |
| I         | 引言 .....                  | 361 |
| II        | 处方前活性药用成分（原料药）的理化性质 ..... | 363 |
| III       | 药物制剂 .....                | 373 |
| IV        | 临床用药物剂型 .....             | 390 |
| V         | 结论 .....                  | 394 |
|           | 参考文献 .....                | 394 |
| <b>10</b> | <b>生产过程控制试验</b>           |     |
| I         | 引言 .....                  | 398 |
| II        | 原料药生产过程概述 .....           | 398 |
| III       | 分析需要考察的因素 .....           | 404 |
| IV        | HPLC 方法建立 .....           | 402 |
| V         | 生产过程控制试验 .....            | 408 |
| VI        | 生产过程控制试验色谱方法确证 .....      | 418 |
| VII       | 生产过程控制试验技术转让 .....        | 421 |
| VIII      | 未来生产过程控制试验的趋势 .....       | 423 |
| IX        | 总结 .....                  | 423 |
|           | 参考文献 .....                | 423 |
| <b>11</b> | <b>分析方法确证</b>             |     |
| I         | 背景和概述 .....               | 430 |
| II        | 方法确证术语和定义 .....           | 432 |

|                           |     |
|---------------------------|-----|
| III 方法的建立及其对方法确证的影响 ..... | 433 |
| IV 方法确证的要求 .....          | 440 |
| V 方法确证的文献资料 .....         | 442 |
| VI 方法确证实验 .....           | 443 |
| VII 方法转换 .....            | 449 |
| VIII 方法的再确证 .....         | 451 |
| IX 对照品/标准品 .....          | 451 |
| X 展望 .....                | 454 |
| XI 总结和结论 .....            | 455 |
| 参考文献 .....                | 455 |
| <b>12 稳定性试验</b>           |     |
| I 引言 .....                | 460 |
| II 稳定性试验的方面 .....         | 461 |
| III 辅料 .....              | 478 |
| IV 活性药用成分（原料药） .....      | 481 |
| V 药物制剂 .....              | 489 |
| VI 总结和结论 .....            | 502 |
| 参考文献 .....                | 502 |
| <b>13 分析方法学转换</b>         |     |
| I 引言 .....                | 507 |
| II 药物研发的过程 .....          | 508 |
| III 方法转换的类型 .....         | 510 |
| IV 转换前的工作 .....           | 512 |
| V 分析技术转换的要素 .....         | 515 |
| VI 协议的执行 .....            | 519 |
| VII 结果的分析/统计包 .....       | 520 |
| VIII 结果的文档编制 .....        | 521 |
| IX 分析人员认证与培训 .....        | 521 |
| X 技术转让 .....              | 522 |
| XI 总结 .....               | 525 |
| 参考文献 .....                | 525 |
| <b>14 药物分析相关文件</b>        |     |
| I 范围 .....                | 527 |
| II 引言 .....               | 528 |