图书在版编目（CIP）数据

色谱在药物分析中的应用/田颂九等编著．—北京：化学工业出版社，2005.12

（**色谱技术丛书**）

ISBN 7-5025-7985-0

Ⅰ．**色…** Ⅱ．①**田…**②**胡…**③**马…** Ⅲ．**色谱法-应用-药物分析** Ⅳ．TQ460.7

中国版本图书馆 CIP **数据核字**（2005）**第** 146526 **号**

色谱技术丛书

色谱在药物分析中的应用

田颂九　胡昌勤　马双成　等编著

责任编辑：任惠敏

文字编辑：刘志茹

责任校对：吴桂萍

封面设计：于　兵

*

化学工业出版社
化学与应用化学出版中心 **出版发行**

（**北京市朝阳区惠新里** 3 **号　邮政编码** 100029）

购书咨询：（010）64982530

（010）64918013

购书传真：（010）64982630

http://www.cip.com.cn

*

新华书店北京发行所经销

北京永鑫印刷有限责任公司印刷

三河市延风装订厂装订

开本 720mm×1000mm　1/16　**印张** 21　**字数** 382 **千字**

2006 **年** 3 **月第** 2 **版**　2006 **年** 3 **月北京第** 1 **次印刷**

ISBN 7-5025-7985-0

定　价：39.00 **元**

版权所有　违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者，本社发行部负责退换

前　言

本丛书是《色谱技术丛书》第二版中新增的一本，主要讲述其在药物分析中的应用。

药物分析技术与其他相关学科一起交融渗透、互动而不断发展，同时现代分析方法包括色谱技术也随着药品质量要求的不断提高而得到推广和普及。在药品质量控制中，包括科研、生产、质控和应用等方面，现代色谱技术已被广泛应用，而且不断发展，与时俱进。

我们按照本丛书主编傅若农先生和化学工业出版社编辑的要求，组织了药品质量分析各相关专业的诸多人员：马双成、宁保明、邓兆勇、余江南、张培培、丁丽霞、孙磊及孙会敏等同志一起，以科学发展观为指导，结合自己的工作实践和相关专业的要求及进展，编写了本书。本书包括六章，涉及综合性内容二章，中药、化学药、抗生素和生化药品各一章；其内容涉及色谱法相关基础理论、前处理技术、手性药物拆分、体内药物分析以及联机技术。虽然其中部分内容在本丛书中已有专著或在其他书籍中已有详细论述，但为保持药物分析的整体性，在本书中也有简单的介绍，但更多的是结合实际点到为止。而本书主要侧重于药物质量控制及相关科研中所涉及的色谱法的实用性内容，同时也传递了相当量的药物分析最新相关信息。但由于篇幅有限，有些也只是浓缩和综合介绍。我们相信本书对从事药物分析的同仁会有一定的参考价值。由于本书是第一次编写，又是多人一起从药物分析的诸多侧面来介绍，因此肯定会存在各章节表述的差异，恳请广大读者批评指正。

田颂九　胡昌勤

二〇〇五年九月

目　　录

第一章　药品质量的分析现状与进展 …… 1
第一节　药品质量标准 …… 2
一、我国药典标准 …… 2
二、国外主要药典简介 …… 2
三、ICH 对药品质量的要求 …… 3
四、四国药典中药材共同品种比较 …… 4
五、制订药品质量标准的原则和基本程序 …… 5
第二节　药品质量标准的关键点 …… 5
一、化学类药品（包括抗生素） …… 5
二、传统药（中药） …… 9
三、药物的快速检测 …… 13
第三节　药品质量分析技术现状 …… 14
一、药典分析方法统计 …… 14
二、国内药物分析文献报道统计 …… 15
三、现代色谱分析技术发展趋势 …… 17
参考文献 …… 19
第二章　药物分析中常用的色谱方法 …… 21
第一节　药物分析中常用的色谱方法简介 …… 21
一、药品质量标准中收载的色谱方法 …… 21
二、不同色谱方法在药品质量标准中的应用 …… 24
三、药品质量标准中常用的液相色谱分离模式 …… 26
四、色谱参数 …… 28
（一）中国药典中常用的色谱参数 …… 28
（二）系统适应性参数的选择 …… 28
第二节　药品质控分析中色谱分离方法的选择原则 …… 32
一、建立质控 HPLC 分析方法的一般原则 …… 32
二、色谱方法建立/修订的一般步骤 …… 36
（一）选择和建立色谱方法的一般原则 …… 36
（二）建立色谱方法实例 …… 37
三、药品质控分析中色谱方法的应用原则 …… 44
（一）色谱方法的互相补充与验证 …… 44

（二）绝对含量与相对含量测定相互补充 …… 45
第三节　体内药物色谱分离分析方法的一般原则 …… 45
一、生物样品预处理方法 …… 46
（一）一般预处理 …… 46
（二）固相萃取法 …… 49
（三）超临界流体萃取法 …… 50
二、液相色谱及其联用技术 …… 51
（一）液相色谱分离新技术 …… 52
（二）液相色谱-光谱联用技术 …… 54
（三）应用举例 …… 56
三、高效毛细管电泳 …… 57
（一）高效毛细管电泳在体内药物分析中的技术特点 …… 57
（二）高效毛细管电泳的技术进展 …… 57
（三）应用举例 …… 60
四、体内手性药物的测定 …… 60
（一）体内手性药物测定的方法学基础 …… 60
（二）高效液相色谱测定法 …… 62
（三）高效毛细管电泳测定法 …… 63
五、药物代谢产物研究 …… 64
（一）药物代谢产物研究的方法学基础 …… 64
（二）高效液相色谱法 …… 65
（三）色谱-光谱联用技术 …… 66
参考文献 …… 67
第三章　色谱技术在中药质控分析中的应用 …… 70
第一节　TLC 分析在中药分析中的应用 …… 70
一、测定法 …… 71
二、薄层扫描法 …… 71
三、TLC 在中药分析中的应用 …… 74
（一）中药材和中成药的 TLC 鉴别和快速检验 …… 74
（二）中药材和中成药质量控制标准的建立 …… 78
（三）中药标准物质的标定 …… 83
（四）中药材和中成药的含量测定 …… 90
（五）在天然有机化合物提取分离中的应用 …… 90
（六）中药的 TLC 指纹图谱鉴别 …… 91
第二节　HPLC 分析在中药分析中的应用 …… 94
一、中药材或中成药的定性分析 …… 94
（一）以标准样品进行对比定性 …… 94

（二）直接图谱比较法 …… 95
（三）相对保留值指纹图谱鉴别法 …… 97
二、有效成分、指标成分的检测 …… 99
（一）中药材质量控制标准的建立和中药材的定量分析 …… 100
（二）质量控制标准的建立和中药（植物药）制剂的定量分析 …… 114
（三）在动物体内药代动力学研究中的应用 …… 118
三、杂质或有关物质检查 …… 119
四、中药化学对照品的标定 …… 121
五、添加物和农药残留的检测 …… 123
六、异构体的分离分析 …… 126
七、HPLC 分析在中药指纹图谱分析中的应用 …… 126
第三节 GC 分析在中药分析中的应用 …… 130
一、GC 测定中药材和中成药中指标成分或有效成分的含量 …… 131
二、大孔吸附树脂溶剂残留检测 …… 133
三、中药中农药残留的测定 …… 135
第四节 HPCE 分析在中药分析中的应用 …… 139
一、娑罗子药材中黄酮类成分的检测 …… 139
二、康复新胶囊中 3 种双酯型乌头碱含量 …… 143
三、龙血竭药材中龙血素 A 和龙血素 B 的高效毛细管电泳分析 …… 147
参考文献 …… 148
第四章 色谱技术在化学药物质控分析中的应用 …… 149
第一节 概述 …… 149
一、化学药品的范围 …… 149
二、化学药品质量标准的检验项目 …… 149
三、色谱分析方法在各国药典化学药物分析中的应用 …… 150
第二节 色谱技术在化学药品鉴别中的应用 …… 153
一、纸色谱法在化学药品鉴别中的应用 …… 153
二、薄层色谱法在化学药品鉴别中的应用 …… 153
三、气相色谱法在化学药品鉴别中的应用 …… 156
四、高效液相色谱法在化学药品鉴别中的应用 …… 158
第三节 色谱技术在化学药品有关物质检查及色谱纯度分析中的应用 …… 163
一、纸色谱法在化学药品有关物质检查和色谱纯度分析中的应用 …… 164
二、薄层色谱法在化学药品有关物质检查和色谱纯度分析中的应用 …… 164
三、高效液相色谱法在化学药品有关物质检查和色谱纯度分析中的应用 …… 167
（一）有关物质检查用 HPLC 方法的建立 …… 167
（二）有关物质检查用 HPLC 方法的系统适用性试验 …… 167
（三）供试品溶液的稳定性 …… 170

（四）HPLC 有关物质检测方法学验证中需要注意的问题 …… 173
（五）离子对色谱技术在 HPLC 方法有关物质检查中的应用 …… 179
（六）HPLC 法有关物质或杂质含量的确定 …… 180
（七）HPLC 法有关物质检查中应注意的几个问题 …… 182
四、气相色谱法在化学药品有关物质检查和有机溶剂残留测定中的应用 …… 190
（一）气相色谱法在化学药品有关物质检查中的应用 …… 190
（二）气相色谱法在有机溶剂残留测定中的应用 …… 193
五、毛细管电泳法在化学药品有关物质检查中的应用 …… 195
第四节 色谱法在含量均匀度、溶出度、释放度及含量测定中的应用 …… 197
一、高效液相色谱法在含量均匀度及含量测定中的应用 …… 197
二、气相色谱法在含量测定中的应用 …… 203
三、液相色谱法在溶出度和释放度测定中的应用 …… 204
四、气相色谱法在溶出度或释放测定中的应用 …… 204
第五节 手性色谱柱及手性药物的分析 …… 205
一、蛋白质手性柱的分类及其应用 …… 205
二、多聚糖手性柱的种类及其应用 …… 209
三、配体交换型手性柱 …… 211
四、冠醚型手性柱 …… 212
五、给体-受体手性柱 …… 212
六、Inclusion/Insertion 型手性柱的种类及其应用 …… 215
七、手性色谱柱在药品标准中的应用 …… 216
参考文献 …… 218
第五章 色谱技术在抗生素质控分析中的应用 …… 219
第一节 TLC 分析在抗生素分析中的应用 …… 219
第二节 HPLC 分析在抗生素分析中的应用 …… 221
一、抗生素 HPLC 质控分析方法的一般要求 …… 221
二、LC-MS 控制大环内酯类抗生素的组分 …… 225
三、蒸发光散射检测器在氨基糖苷类抗生素分析中的应用 …… 232
（一）蒸发光散射检测器（ELSD）的响应特性 …… 233
（二）ELSD 实验条件的选择与优化 …… 236
（三）ELSD 分析氨基糖苷类抗生素 …… 238
四、凝胶色谱法控制 β-内酰胺抗生素中的高分子杂质 …… 241
（一）Sephadex G-10 凝胶色谱系统 …… 242
（二）HPLC 高效凝胶色谱系统 …… 249
第三节 HPCE 在抗生素分析中的应用及抗生素旋光异构体分析 …… 255
一、喹诺酮抗生素旋光异构体的分析 …… 255
（一）喹诺酮抗生素旋光异构体分析的一般策略 …… 255

（二）HPCE 拆分盐酸安妥沙星对映体 …… 260
二、抗生素中相关物质的控制 …… 263
参考文献 …… 266
第六章 色谱技术在生化药品质控分析中的应用 …… 268
第一节 概述 …… 268
第二节 氨基酸分析 …… 271
一、常用仪器方法 …… 271
二、衍生化方法 …… 272
第三节 多肽分析 …… 277
第四节 核苷酸及其衍生物分析 …… 288
第五节 酶及其他生化药物分析 …… 293
参考文献 …… 295
附录 …… 297
Ⅰ. USP、BP 中采用 GC 法进行鉴别的化学药品 …… 297
Ⅱ. USP28 版中采用硅胶柱、氰基柱、氨基柱、苯基柱进行鉴别的化学药品 … 298
Ⅲ. BP、USP 采用 HPLC 法进行有关物质检查的品种 …… 298
Ⅳ. 常用液相反相色谱柱（C_{18}）的特性 …… 301
Ⅴ. USP28 版采用硅胶柱、氨基柱、苯基柱、氰基柱进行有关物质检查的化学药品 …… 303
Ⅵ. BP2004、USP28 采用 PICB 试剂进行 HPLC 法有关物质检查的化学药品 … 304
Ⅶ. BP2004、USP28 中采用 PICA 试剂进行 HPLC 法有关物质检查的化学药品 …… 305
Ⅷ. BP2004、USP28 中同时采用两种不同性质的 PIC 试剂进行有关物质检查的化学药品 …… 306
Ⅸ. BP2004 、ChP2000、USP28 采用 GC 法进行有关物质分析的化学药品 …… 307
Ⅹ. 离子对色谱法在含量测定中的应用 …… 308
Ⅺ. USP28 版采用硅胶柱、苯基柱进行含量测定的化学药品 …… 310
Ⅻ. BP、USP 采用 GC 法进行含量测定的化学药品 …… 311
ⅩⅢ. 药品中英文对照表 …… 312
符号表 …… 319

第一章　药品质量的分析现状与进展

药品是特殊商品，它既是商品，又是人们防病治病的武器，即它是关系到人生老病死的商品，因此其质量就显得尤为重要。

药品质量的内涵应包括三要素：真伪、纯度和品质。三者集中表现为临床应用中的有效性和安全性。人们常说的安全、有效、质量可控，是指药品经过质量研究和分析检验应达到的根本目的。

药品质量研究和分析检测属于药物分析领域，就其内容而言，从现代观点看应涉及行政管理和技术分析两个方面。行政管理涉及一系列法规和条例；技术分析则是指用分析手段对药品进行质量研究和分析检验。这两方面均包含了药品从研究开发、生产、运输、储藏及应用以及应用后的质量监测的全过程。

随着人们对药品安全、有效性认识和理解的加深，以及科学技术和分析手段的发展，行政法规和条例逐步完善，力度也随之加强。现在世界各国都逐渐认识到，药品的质量不是由简单的检验出来的，而是由生产、存放和应用过程中反映出来的，因此必须加强监管力度，特别是事前管理力度。目前我国每年有抽验计划，全国有，各省也有，投入大量财力和人力，起到了积极的作用，对伪劣药品有抑制作用，药品制剂质量合格率近些年不断上升并达到和保持了较满意的水平（见图 1-1）。但这是一种社会主义商品经济初级阶段的措施，逐步要与国际接轨，要以事前监督管理为主，检验则是必要的抽验，有些生物制品则需执行批签发制度。

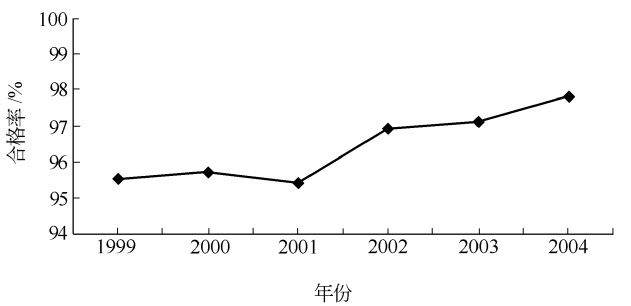


图 1-1　全国药品制剂总体抽验合格率情况

还需强调一点，国家药品标准，包括药典标准，是具有法定性和内容的规范化，但并不是一国生产和使用的最高技术标准，而是在当时认识到的安全、有效前提下，可以正常生产、使用药品的质量标准。所用检测方法在本国特定时期要有普遍适用性，因此不一定是当时最先进水平。所规定的要求，检测项目也是就当时认识水平而定。随着人们对药品包括体内外状况和作用认识的提高和科学技术的发展（包括医学、物理学、化学、分析技术和生产工艺等方面的发表），而不断修订和完善。

同时我国现已加入 WTO，我国新药研究和药品质量控制也需与人用药品国际协调会议（ICH）沟通和接轨，总之，随着我国经济发展对药品质量研究和分析检验要求越来越高，手段越来越现代化，方法研究和应用越来越活跃，检测项目越来越多，考虑问题从研发到应用后的情况越来越宽广，难度也越来越大，要求越来越高。

下面分三个方面，即药品质量标准、药品质量标准中的关键点及药品质量分析技术现状进行介绍。

第一节　药品质量标准

药品质量标准一般包括（药典）和国家承认的标准，如我国的部（局）颁标准、美国的 NF、日本的“日抗基”等。还包括企业标准，即指企业内部标准，现代企业标准应高于国家标准，以保证药品出厂后，货架流通期内的质量合格。我国原还有各省市自治区的标准，即俗称地方标准，2003 年底已经过整顿，2004 年 7 月 1 日后停止使用地方标准（药材除外），我国还有经国家食品药品监督管理局审批过的进口药标准和新药试行标准、转正标准等，本节仅简单介绍药典标准。

一、我国药典标准

自 1949 年起，我国已编《中华人民共和国药典》（简称中国药典，ChP）8 个版本。自 1963 年版起药典分二部，一部收载中药，二部收载化学药、生物制品等。2005 年版已分为三部：一部收载中药，二部收载化学药，三部收载生物制品。1953～2005 年版中国药典各版收载品种统计情况[1～3]，见表 1-1。

二、国外主要药典简介

1）美国药典（USP），1820 年 12 月 15 日发行第一部 USP，至今已有 180

表 1-1　中国药典收载品种统计

年　份	化学药(二部)	中药(一部)	总　计
1953	498	33	531
1963	667	643	1310
1977	773	1152	1925
1985	776	713	1489
1990	967	784	1751
1995	1455	920	2375
2000	1699	992	2691
2005①	1967	1146	3113

① 不包括三部中的生物制品品种。

多年历史，同时于 1906 年颁布第一部《联邦处方集》（NF）。自 1942 年起，每五年修订一版。直至 2000 年 USP 为 24 版，NF 为 19 版。之后，于 2002 年修订为 25 版，2003 年为 26 版，2005 年为 28 版，即近年修订频率加快，一年一版。

2）英国药典和欧洲药典，英国药典（BP）1998 年为 16 版，但 2000 年即出修订版，之后 2001 年、2002 年、2003 年和 2004 年均有修订版发行。同时欧共体 1969 年出版第一版欧洲药典（EuP），1980 年出第二版，1997 年出第三版，各版均有多本增补本，2002 年出第四版，至 2004 年出增补本达 8 本，2005 年出第五版。

3）日本药局方，始于 1886 年，至今已出到 14 修正本（2000 年）。

4）国际药典，1950 年出第一版，1967 年出第二版，1979 年出第三版，至今已出 1979 年、1981 年、1988 年、1994 年及 2003 年各 1 卷，本版已出 5 卷，国际药典主要收载治疗用的基本药品的标准，其目的是为发展中国家，尤其是没有本国药典的发展中国家提供药品质量标准，供参考用。

三、ICH 对药品质量的要求[4]

由于各国科学技术发展情况和对药品质量要求认识的差异，因而对如何要求药品质量，即使同一项目，如含量均匀度、有关物质的测定等有时会有不同的要求或规定。随着药品领域世界性商业流通的加剧，由各国药典的分歧带来的困难日益增多，因此占世界制药工业产值的 80％，占研究和开发费用总投入 90％的美国、欧共体和日本三方药典于 1989 年决定定期举行会议，命名为药典讨论小组（PDG），根据自愿原则，对各论和通用方法进行协调。同时该讨论小组，被上述三方药品质量管理部门于 1991 年发展组织的“人用药品注册技术规范的国际协调会”（ICH）授予该会的观察员地位，并参加该会质量工作小组的活动。

该小组目的是建立统一的政策、标准、各论的质量标准分析方法以及协调三方药典各自能接受的程度，不能统一时，可协调寻求共识，而不要求完全统一。

ICH 于 1990 年 4 月成立，1991 年召开第一次会议，之后每两年召开一次，至 2003 年已开过 7 次会议。到 1999 年已制订出新药申报技术要求安全性、质量、有效性及综合学科四类，45 个各相关文件。

四、四国药典中药材共同品种比较[5]

在药典委员会组织编写的《国内外药品标准对比分析手册》中，已对中国药典（2000 年版）、欧洲药典（2002 年第四版）、美国药典（2002 年 25 版和 NF20 版）及日本药局方（14 版改正版 2000 年）四部药典收载并以中国药典为基础的共有药材品种，包括基原相同或部分相同的品种，也包括药用部位不同品种，如茵陈、罂粟以及少数同属不同种，还有个别品种在一种药典收载于正文，而另一种药典仅附录收载的品种，如大蒜，进行了质量标准的比较。总共涉及 95 个品种，其中中、日共有 82 个品种；中、欧共有 20 个品种；中、美共有 15 个品种；日、欧共有 16 个品种；美、日共有 8 个品种；欧、美共有 11 个品种，具体见表 1-2。

表 1-2　中国、日本、欧洲及美国药典收载药材情况

项　　目	中国(2000 年)	日本(14 版)	欧洲(2002 年)	美国(2002 年)
收载品种数	534	117	99	42
与中国一致		82	20	15
与日本一致			10	8
与欧洲一致				11

在四国药典中药材涉及的 95 个共有品种中，中欧仅共有 6 个品种；中美仅共有 3 个品种；中、日仅共有 71 个品种；四部药典共有 7 个品种，中、日、欧共有 3 个品种；中、欧、美共有 4 个品种；中、日、美只共有 1 个品种。

四国药典的质量标准对比综合评价或特色如下：

（1）定性方面　中国比较注重定性，在鉴别项中往往有显微、理化（试管）及 TLC 几种方法，对照不仅用到化学对照品（有的还不止一个），有时也用药材作对照品（USP2002 年论坛建议也采用对照药材对照）进行判断。欧洲则允许用参照物，如人参用 TLC、以茴香醛显色，用七叶素和熊果苷对照结果进行判断。上面 1/3 以熊果苷斑点，下面 1/3 以七叶素斑点为基准，要求供试品相应位置或区间出现特定斑点（人参皂苷成分）。

（2）检查项　国外药典，尤其欧洲药典较为重视药品的安全性，美国对微生物限度、重金属和农药残留很重视，如干姜，USP 规定要有 12 项检查，农

药残留除检测有机氯农药外，还包括有机磷和除虫菊酯类农药。

（3）含量测定　各国都比较重视。含量项就药典收载品种来讲，我国比日本强，而欧洲则采用 HPLC 等色谱法比例高。欧洲药典有的品种如人参、银杏还附有 HPLC 色谱参照图，标以所含主要成分的峰位，并取其中 1、2 个成分进行含量测定。

五、制订药品质量标准的原则和基本程序

1. 制定药品质量标准的原则

① 确保药品安全性与有效性的原则。

② 密切结合实验研究和生产实际的原则。

③ 严格统一与协调一致的原则（规范化及 ICH）。

④ 先进技术与经济合理相结合的原则。

2. 制订药品质量标准的基本程序

① 药品的命名：中国药品通用名称命名原则。

② 考察药品生产全过程：原料、纯度、设备中间体、残留溶剂；运输、储存、温度、湿度、光照等。

③ 收集国内、外相关资料。

④ 对药品质量考察中发现的问题进行科学实验。

⑤ 起草药品标准及起草说明。

第二节　药品质量标准的关键点

一、化学类药品（包括抗生素）

1. 有关物质[2,4]

ICH 1995 年及 1996 年通过的协调原则中新合成的原料药和新药制剂中的杂质规定为：实际合成原料药杂质，包括有机杂质（起始物、副产物、中间体、降解产物、试剂、配位体、催化剂）、无机杂质（试剂、配位体、催化剂、重金属、无机盐及过滤介质、活性炭等）和溶剂，这里主要介绍有机杂质。

规定要求，申报时新药原料药中有机杂质实际存在的表观量大于或等于 0.1%的杂质（以原料药的响应因子计算所得量）应有其结构特征描述，并对模拟上市生产的批次中，反复出现的大于或等于 0.1%的杂质予以界定。

通常没有必要对表观量在 0.1%以下的杂质进行鉴定，但对于那些含量低于 0.1%，可能产生不寻常功效或毒性作用的潜在杂质，则应力求对其鉴定。

规定要求，新药物制剂中杂质活性组分的降解产物、或活性组分与赋性剂和（或）内包装/密封系统的反应产物、或在推荐的放置条件下进行的稳定性考察中发现的降解产物，在申报时如等于或超过规定的阈值时（即每日最大剂量不大于 1g 时，界定阈值为摄入 0.1%d；当大于 1g/d 时，则为 0.05%），则应对这些降解产物作出鉴定。同时，低于限度的降解产物通常不需要鉴定。但可能有不寻常功效或产生毒性或产生药理作用的降解产物，虽低于限度仍需作出鉴定，并应探讨这些杂质来源，提供代表性批次样品的色谱图（稳定考察），定量及色谱图中位置在相应标准中应有体现。

实际控制按其作用和安全性研究结果而制订具体要求和规定。

2005 年版中国药典（第二部）有 226 个品种增订 HPLC 检查有关物质。

2. 溶剂残留测定

按 ICH 要求，溶剂残留也作为杂质对待，因为残留溶剂具有毒性，这主要是由原料药或赋性剂生产中以及制剂生产时带来的同时又不能完全除尽。

根据国际化学品安全纲要和 WHO 等所用术语，即 ICH 相关指导原则提出的“允许的日接触量（PDE）”，对人体可能造成的危害可分为三类：

第一类是应避免的溶剂，5 种：苯、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、1,1-二氯乙烷、1,1,1-三氯乙烷，为人体致癌物、疑为人体致癌物或环境危害物。

第二类是应限制的溶剂，26 种：甲醇、甲苯、乙腈、二氯甲烷等，系非遗传性动物致癌或可能导致其他不可逆毒性（如神经毒性或致畸性）的试剂，及可能具有其他严重的但可逆毒性的溶剂。

第三类是低毒性溶剂，28 种：乙醇、丙酮、醋酸乙酯等，系对人体低毒的溶媒剂，无需制定接触限度，PDE 为 50mg 以上。

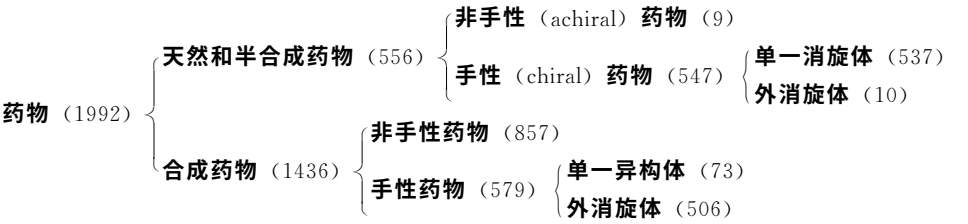
还有石油醚、三氯乙酸等 10 种为没有足够毒性资料的溶剂，在赋性剂、原料药和制剂生产中也许会采用。

以上共计 69 种有机溶剂。它们在新药报批或药品质量标准中要求检测，推荐的方法是 GC 法。

3. 对映体拆分[6,7]

近 20 年来，手性药物的研究发展速度较快，并成为药学领域的一个研究热点，2002 年美国 Anal. chem 有对手性药物的综述，2003 年 Anal. chem. Pharmaceutical and related Drugs 综述中提到 550 篇文献，最突出的是手性药物的拆分文章。自 20 世纪 60 年代“反应停”事件之后，引起各国政府、药政管理部门的极大重视，美国 FDA 于 1992 年首次发布“手性药物研究技术指导原则”，我国近年来也对手性新药研究的药学、药理、毒性及药代动力学等方面提出了初步要求。广大药学工作者对手性药物的研究和质控做了许多工作，在拆分方法上近年有大量的研究报道出现。

据统计，手性药物在天然和半合成药物及合成药物中分布如下所示：



另据统计，现应用于临床的外消旋体药物数量占合成药物的35%，且占全部合成手性药物的87%以上。

下面介绍1996～2000年国外开发和注册的手性药物情况，英国药检部门统计新化合物中36%是非手性药物；48%为单异构体药物；16%是外消旋体（racemate）药物。

1997年所有注册的药物中，天然药物或半合成药物占30%（其中98%是单异构体，1%是混合异构体，另外1%是非手性药物）；合成药物占70%（其中4.5%是单异构体，35.5%混合异构体，60%是非手性药物）。

1998年，开发的所有新药中，98%是单异构体手性药物。

1999年，世界范围内销售的所有剂型统计有33%是由单异构体药物制备而来。

2000年统计则为40%是由单异构体药物制备而来。

预计到2008年，全世界单异构体药物销售额将达到2000亿美元（2000年为1330亿美元，而2000年销售药物总额为3600亿美元）。

一些医药企业正在将原为外消旋体药物重新开发成单异构体药物（chiral switch 或称 occasionally）。

早期医药工业中许多药物源于天然，因而单异构体药物占有支配地位，随着合成药物的增加，非手性药物和外消旋体药物随之增加。因而单异构体药物比例将会不断增加。

对药物分析来说，立体选择性（stereo selective）分离方法需要能从单异构体药物中分离出不希望存在的微量手性杂质（也可用于拆分分析），以便进行药效学筛选和药代动力学研究。

现代色谱分离分析技术在对映体的分离测定方面显示出了巨大的优越性。常用的手性药物测定技术有：HPLC、GC、HPCE、SFC及TLC等，GC在拆分分析上用得早，但要求分析样品具有一定的挥发性和稳定性，而LC尤其HPLC及HPCE用得更为普遍，甚至国外有的文章上称之为杰出的技术（pre-

eminent technique)，是因为其集分离与测定于一体，可进行快速定性、定量分析，甚至用于药品的少量制备。

4. 晶型分析[8]

药物的多晶现象是指具有完全相同的化学组成的药物形成两种或两种以上的晶状体结构的现象。不同的晶型会影响到药物的稳定性、药物的吸收、药物疗效以及毒副作用等。

例如棕榈酸氯霉素（无味氯霉素）有 A 晶型和 B 晶型两种，口服后 B 晶型的血药浓度为 A 晶型的 7 倍，A 晶型几乎不能被人体吸收。抗疟药青蒿素甲醚有两种晶型（A 晶型和 B 晶型），其中 A 晶型在室温下稳定，而 B 晶型在 50℃以上才稳定。头孢妥仑匹酯、乙酰麦迪素及头孢呋辛酯等口服抗生素，当它们仍是无定形时，其生物利用度显著高于结晶型。

5. 微米及纳米级原料药及制剂[9]

由于临床需要和制药工艺的提高，出现了微米及纳米级原料药、制剂或赋形剂，涉及中西药品。

微米级原料的出现主要是考虑到制剂的需要，如肺部吸入给药，鉴于肺部有巨大的吸收面积和较薄的吸收层，肺部药物代谢酶活性相对较低以及可避免注射给病人带来痛苦，因而越来越多的药物制成气雾剂或粉雾剂，但由于肺的生理结构要求药物粒子非常微细且能渗透到肺的周围，一般认为理想的药物颗粒直径为 0.5～7.0μm，大于此范围的粒子不能进入细支气管内，而更小的粒子则易随呼吸呼出。

纳米级原料及制剂的出现，是由于药物胶态给药系统的出现，包括纳米粒、脂肪乳及脂原体，其有许多优越性，如可缓释和延长作用时间，以及提高药物的靶向性，减少药量和毒副反应，还可建立新的给药途径等，尤其对毒性大的抗肿瘤药物，如，两性霉素 B、阿霉素 A、5-氟尿嘧啶等，还有如胰岛素原只能注射，现制成纳米级后可口服，纳米级药品还应用在显影剂和示踪剂方面，如显影剂放射性碘铜，核磁共振术的造影增强剂及纳米级磁性氧化铁及示踪剂纳米碳等。

微米级药品如丙酸倍氯米松（供生产其气雾剂的微粒化中间体）、羟萘酸沙美特罗、阿托伐他汀钙、氢氯噻嗪及沙丁胺醇等进口药原料，测定其颗粒大小时，溶剂的选择是关键之一，不同性质的原料采用不同分散剂，要求有很好且稳定的分散性，又不能有溶解性，如液体石蜡、卵磷脂-三氯-三氟乙烷、醋酸正丁酯等。测定方法有：激光散射法和显微法，对微米级原料两者结果基本一致，个别差别大一些，但显微法人为因素多一点，精度可能差一点。

纳米级原料如纳米碳，制剂如脂质体两性霉素以及注射用纳米碳悬浮液采用扫描电镜法、透射电镜法、激光光散射法及光散射指标法（我国药品标准采

用方法）。实验结果认为激光光散射法与电镜计算机图像数字技术法均可测定其粒度，但前者由于不易找到合适的分散介质，使纳米颗粒能以单个颗粒的形式存在，因此难以测定单个纳米颗粒的粒度；而后者不论扫描电镜还是透射电镜法均可直观反映纳米颗粒的外貌，将其与计算机的图像-数字技术结合后可应用于纳米颗粒的粒度测定。而对其制剂，激光光散射法测定结果准确且直观，操作也简单，主要原因是原料是干燥品。

6. 现代方法对抗生素分析[8]

20 世纪 80 年代和 90 年代初，由于抗生素不少是多组分或不太了解其组成、找不到纯品，对其结构上的差异也不太了解，往往用生物学方法测定其效价。近十年来，随着色谱技术的发展和应用，抗生素测定的应用可以说有了突破性的进展。新版药典中用 HPLC 测定抗生素含量已占 50％以上。如我国 20 世纪 60 年代投入生产，自 1972 年以“万古霉素”载入我国的国家药品标准直至 1985 年版中国药典，后在制备标准品时才发现其效价高出国外相应对照品 10％的“万古霉素”，通过 HPLC 分析才发现我国产品应为“去甲万古霉素”。再如乙酰螺旋霉素，是 20 世纪 60 年代日本研制成功的大环内酯类多组分抗生素，80 年代大量出口到我国。我国于 80 年代中期仿制成功。后经 HPLC 分析发现日本和我国产品均含单乙酰螺旋霉素 B、C 和双乙酰螺旋霉素 B、C 四个组分，但日本的国家标准（日抗基）从 1967 年版到 1990 年版一直规定它仅含单乙酰螺旋霉素 B 和 C 两个组分。经我国指出后做了修改，并经双方协议和临床验证产品质量不优于国产品，因此不再进口该品种，为我国每年节省外汇 2.4 亿元人民币。

现在 HPLC 法测定抗生素仍然为热点课题，并对无紫外吸收的抗生素，如核糖霉素类成分，采用 ELSD 检测，对手性抗生素的拆分研究也有不少指导。

二、传统药（中药）

传统药已有几千年以上历史，但随着 100 多年前现代药的出现和发展以及政治、经济和认识上的原因，传统药曾普遍受到抑制，直到 20 世纪 60 年代，随着人们回归自然浪潮的兴起，WHO 和世界各国对传统药（植物药）越来越重视。许多国家包括欧洲、美国、英国、德国和法国等药典均收藏植物药品种，并制订相应的管理法规。但近年出现的减肥制剂含马兜铃酸的毒性问题，以及传统药可能存在超量的农药、重金属和有害元素与毒性成分，还有其质量标准一般不高，基础差等原因，促使要不断提高传统药的质量控制的指标和检测技术。

鉴于中药来源及成分的复杂性、作用的整体性，因此其质量指标要求做到

综合全面，具体说不仅要控制某一成分的存在和含量，同时要控制总体成分，即成分群，还要对毒性等相关影响质量的项目控制，以便保证质量的安全、有效、稳定和可控。

同时，由于中药不管是药材还是成药，其组成和成分都较复杂，而现代分析仪器却要求被测成分相对较纯或集中。因此样品往往要根据被测成分性质进行前处理。

前处理方法经典的有蒸馏法、液液萃取法、液固提取法，现代发展的有固相萃取（正向、反向和离子交换）、超临界萃取和固相微萃取等[10]。

1. 有效指标特征成分和有毒成分的控制

（1）填平补齐消除倒挂　主要问题是：中国药典中有的品种在制剂中有含测要求，而在相应的药材中没有含测要求的品种要增加相应检测项；还有的品种既没有鉴别，又无含测项的，2005 年版药典要求至少增加有专属性的鉴别项；制剂要求尽可能质标项目齐全，中药注射剂则要求更高些。

（2）单一成分含测向多成分、总成分或成分群测定发展　如含黄酮类药品，测其中单个黄酮类成分外，还可测总黄酮量，人参也是这样，测定方法则可用色谱法和光谱法。TLC 法可测定多个成分，并可用于对照药材，此方法已引起 WHO 及有关西方国家重视。2002 年，USP 论坛也提出植物干燥根、茎、叶、花、果及种子，经 USP 组织植物学家鉴定后，可供权威对照物质在检验时对照。

（3）增加检验方法的专属性　2005 年版药典，人参的 TLC 鉴别中新增人参皂苷这一人参特有成分，地肤子由齐墩果酸改为地肤子特有的地肤子苷。在用对照品对比时，更强调对照药材其整体对照性，如定坤丹用阿魏酸做鉴别对照。处方中当归、川芎均含有阿魏酸，方法专属性不强，现改用当归、川芎对照药材对照。

2. 指纹图谱[11]

由于中药材受产地、栽培条件、采收季节、加工方法的影响，中成药受原料质量、工艺方法等的影响而使其质量很不稳定。无论中药材，还是中成药，从现代角度来看，均是复杂体系。对于复杂体系必须采用多种高科技手段来表征其不同的特性。国际上通用的办法是采取指纹图谱测定的办法。指纹图谱可以通过体系化合物的物理指标的表征，将物质体系的内涵表达出来，从而达到对体系的整体性描述。它可以反映物种成分分布的惟一性和同一物种个体的相似性，从而反映出中药及其制剂内在质量的均一性和稳定性。它将促使中药选种、栽培、采收、加工、制剂生产、质量检验的全面提升。欧共体草药制剂规范，是最早以立法形式规定指纹图谱作为质量标准（88/028）的，“如果草药含几种药食同源植物或制剂，并且不可能测定其中每一个活性成分的稳定性，