

• 综述 •

FDA 生物分析方法确证的发展与动态

夏媛媛^{1,2}, 司端运^{1*}, 刘昌孝¹

1 天津药代动力学与药效动力学省部共建国家重点实验室, 天津 300193

2 天津大学化工学院 制药工程专业, 天津 300072

摘要 美国制药学会(AAPS)联合美国食品药品监督管理局(FDA)分别于1990年、2000年以及2006年召开了3届生物分析方法研讨班,在前两届研讨班的基础上,FDA于2001年出台了一份正式的生物分析方法指导原则。回顾和阐述生物分析方法在近20年取得的发展和进步,为生物分析方法具体应用到动物或人体的生物利用度、生物等效性以及药代动力学研究提供指导和建议。

关键词 生物分析;生物等效性;LC-MS/MS;配体结合;确证

中图分类号: R917 R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2009)02-0123-07

Progress and developments for FDA bioanalytical method validation

XIA Yuan-yuan^{1,2}, SI Duan-yun^{1*}, LIU Chang-xiao¹

1 Tianjin State Key Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2 Department of Pharmaceutical Engineering, School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China

Abstract The First, Second and Third AAPS/FDA Bioanalytical Workshop were held in 1990, 2000, and 2006, respectively. In the meantime, FDA issued a formal guideline of bioanalytical method validation in 2001. The purpose of this paper is to represent the progress and developments in analytical methodologies over the last 2 decades. The paper is also intended to provide guiding principles for validation of bioanalytical methods employed in support of bioavailability, bioequivalence, and pharmacokinetic studies in man and in animals.

Key words Bioanalytical; bioequivalence; LC-MS/MS; ligand binding; validation.

生物分析方法确证广泛应用于药物及其代谢产物的定量分析中,在生物利用度,生物等效性,药代动力学和毒代动力学的评价和阐述等方面起了重要作用。与之相关的生物分析数据直接影响着这些研究的质量和水平。因此,建立生物分析方法指导原则,并将其推广到制药行业中去的重要性显而易见。本文主要针对FDA生物分析方法的发展以及最新动态做详细介绍。

1 FDA 生物分析方法发展历程

1.1 第1届生物分析方法研讨班

第1届AAPS/FDA生物分析方法研讨班于1990年12月3~5日在美国阿林顿郡水晶城(Arlington, Crystal City, VA)举办,这次研讨

班以及报告^[1]的主题集中在以下几个方面:1)生物分析方法确证的要求;2)建立可靠的生物分析方法的过程;3)评价方法能否被接受的参数;4)方法的建立;5)方法的应用。这次研讨班规定了生物分析方法确证的必要参数——精密性、准确性、选择性、灵敏度、重现性、定量限和稳定性,并且规定了如何评价和计算这些参数。这次研讨班还规定了标准曲线、回收率和重复进样分析。回收率不要求一定是100%,但要求是可重现的。这次研讨班明确的定义了生物分析方法应包括两个部分:1)分析方法的建立(研究前确证),是指建立适宜的生物分析方法以及计算相关参数;2)分析方法的应用,是指已建立的方法应用于生物利

收稿日期: 2009-04-07

*通讯作者 司端运, 研究员。E-mail: ddysi@sohu.com

用度、生物等效性以及药代动力学研究样品的测定。

1.2 FDA 生物分析方法确证指导原则草稿^[2]

第一届生物分析研讨班的召开在全球制药界引起了很大反响。随后，制药界又陆续举办了一些国内和国际的会议来讨论第一届研讨班的报告。但是，这个报告并不是 FDA 的官方文件，而是一个统一规范的生物分析方法指导原则为提高生物分析方法水平，为向 FDA 提交药代动力学、生物利用度以及生物等效性研究等申报材料将产生深远影响。因此，FDA 决定建立一个指导原则草稿，并于 1999 年 1 月出版。这份指导原则草稿的内容来源于第一届研讨班报告和这次研讨班开展以来获得的经验。出版这份草稿的目的是广泛获取制药界的评论和意见，以最终完成正式的生物分析方法指导原则。

1.3 第 2 届生物分析方法研讨班

第二届 AAPS/FDA 研讨班于 FDA 颁布指导原则草稿的 1 年后，即 2000 年 1 月举办。这次研讨班的召开也正是第一届生物分析方法研讨班结束后的第十年，因此，为制药行业的科学家提供了发表见解分享经验的平台。此次会议的报告^[3]是对第一届研讨班报告以及这次会议讨论内容的总结。此外，这次研讨班还为制药界的科学家深入讨论指导原则草稿提供了机会，为制药工业界实现一致的、有效的、科学的分析方法确证原则产生了巨大的推动作用。

1.4 FDA 生物分析方法确证指导原则^[4]

生物分析方法确证要求证明一个适用于一种待测物（或一系列待测物）在特定的生物介质中进行浓度定量测定的生物分析方法是可靠的，并适用于其他应用研究。最广泛应用的生物分析技术包括传统的色谱方法〔气相色谱（GC）和高效液相色谱（HPLC）〕，基于质谱的方法〔气质联用（GC-MS）和液质联用（LC-MS）〕，以及基于配体结合的方法〔放射性免疫测定（RIA）和酶联免疫吸附测定（酶标法，ELISA）〕。许多关于定量生物分析方法确证的原则、规程和要求都适用于各种类型的分析方法。

FDA 于 2001 年颁布了关于生物分析方法确证的指导原则，*Guidance for Industry-Bioanalytical Method Validation*。该指导原则有助于药物开发者在新药的研究申请（INDs）、新药的申请（NDAs）、加快新药申请程序（ANDAs）等领域进行研究；对人体在临床药理学、生物利用度（BA）、生物等效性（BE）等研究领域中进行药物动力学参数（PK）评估时，

该指导原则可作为建立生物分析方法确证信息的补充；也可用于非人类药理学、毒理学和临床前研究的生物分析方法确证。

该指导原则适用于对生物样品（如全血、血清、血浆或者尿液）中的药物及代谢物进行定量测定的生物分析方法，例如气相色谱（GC）、高效液相色谱（HPLC），以及气-质和液-质联用技术如 LC-MS、LC-MS-MS、GC-MS 和 GC-MS-MS。

1.5 第 3 届生物分析方法研讨班

随着生物分析技术的不断更新，人们也不断扩充着相关方面的宝贵经验，而许多生物分析机构也在不断的检验现有指导原则的应用范围和适用性。第三届 AAPS/FDA 生物分析研讨班于 2006 年 5 月召开，这次会议的目的是鉴定、回顾以及评价现有规定、白皮书和相关条款，以使得 FDA 指导原则更加清晰明确。这次研讨班从色谱方法和配体结合两个方面讨论生物分析定量方法和样品分析中的应用。这次会议的报告^[5]中引入了一些全新的概念，比如“真正样品再分析”（Incurred Sample Reanalysis, ISR）、“代谢物定量分析”，并对基质效应，标准曲线以及质控样品（QC）、残留以及记忆效应有了更加全面科学的定义和解释。

2 校正曲线和 QC 浓度范围

QC 样品在整个分析过程中起到监测方法学表现的作用。它们是证明分析方法能否达到要求的准确度、精密度和灵敏度来进行体内样品浓度测定的基础。对于包括药代动力学这样的研究，其样品浓度范围横跨整个曲线，根据 FDA2001 版指导原则^[4]，QC 样品应选取高、中、低三个浓度点，覆盖整个标准曲线的范围，每个浓度点双样本（或至少占未知样品数的 5%），才可以达到监测方法表现的作用。对于某些研究，其样品浓度范围只对应标准曲线的一小部分，就会出现 QC 样品浓度不靠近任何未知样品浓度的情况，从而限制了 QC 样品的监测作用。

如果在样品分析开始之前预先考虑到未知样品的浓度范围比较窄，可以将标准曲线的浓度范围缩小并且选择新的浓度点作为 QC 样品，或者仍旧使用原来的标准曲线，并改变已有 QC 样品的浓度或者根据待测样品的浓度增加相应浓度的 QC 样品。在以上提及的两种情况里，缩小标准曲线范围以及增加新的 QC 样品只需要进行部分确证来确保新的标准曲线和 QC 样品符合要求，而不必进行完全确证。

如果没有预先考虑到未知样品的浓度范围狭

窄,而是在正式分析之后才发现这样的情况,建议停止现有的分析过程,在继续进行样品分析之前,缩小标准曲线范围并改变现有 QC 样品的浓度,或者在原有标准曲线之上添加新的 QC 样品。对于那些已经分析过的样品,在改进标准曲线或 QC 浓度以后,则没有必要进行重复分析。

3 记忆效应和残留评价

由基质和溶剂带来的残留、记忆效应或者空白效应将会影响所有浓度样品在定量分析中的准确度和精密度,低浓度点的样品尤其易受影响。因此,应着重考虑将外界污染造成的干扰降到最低,使其不影响方法的准确度和精密度。

记忆效应可能不会影响到样品序列中的下一个样品。事实上,由色谱柱上洗脱残留物引起的记忆效应可能会影响到之后的几个样品的色谱响应。进样/转换阀中的残留物引起的记忆效应通常会出现在后来的样品当中。在样品采集和处理过程中应尽量避免污染。在方法学确证中,在高浓度样品或者标样进样后,通过分析一个或几个空白样品来确定记忆效应的大小。使用合适的溶剂冲洗进样器来减小记忆效应(残留)。如果对于一个高度保留的化合物来说,记忆效应不可避免,则应当在方法中采取特殊的步骤处理已知的记忆效应。这些步骤可以是在特定样品后进空白样品。要避免样品排放的随机性,因为这样会干扰对记忆效应的正确估计。可以通过在高浓度样品或标样之后监测空白样品的响应来确定残留是否存在。在确定残留来源时,应将方法创建的平台(手动或自动),采样的布局以及提取方法(手动、自动、在线或者固相萃取等等)考虑进去。在进行一个生物分析实验时,没有一个标准的可接受的度量来评价记忆效应的大小。在方法学确证中要做到记忆效应是有源可寻的,并且尽量降到最低,在分析批的评估中应给出客观的分析测定。

在方法学确证过程中,操作者在排除或降低其他污染时应弄清来自空白基质中的待测物响应。定量下限(LLoQ)的待测物响应至少是空白基质响应的5倍。对于免疫测定分析,如果基质的内源性物质中存在待测物,那么空白基质的响应可以超过定量下限的20%,但是不能影响定量下限测定的准确度。若存在以上这些情况,应在方法中采取特殊步骤控制空白基质的响应。

4 基于质谱方法的基质效应

基质效应是影响基于质谱的生物分析方法的因

素之一。基质效应是指在生物样品中由于基质因素的存在引起的离子增强或离子抑制。而基质效应的定量检测则为基于质谱的生物分析方法确证提供了有用信息。基质效应的定量检测可以用基质因子(Matrix Factor, MF)来表示,它定义为当基质离子存在时待测物峰响应值与基质离子不存在时待测物峰响应值的比值。

基质因子(MF) = 基质粒子存在时的峰响应 / 基质离子不存在时的峰响应

基质因子等于1表明基质效应不存在;基质因子小于1表明存在离子抑制;基质因子大于1表明可能存在离子增强,也可能是因为分析过程中由于基质不存在所造成的待测物损失。使用内标定义的MF是指待测物MF与内标MF的比值。内标定义的MF也可以通过在上面的MF公式里用峰响应比值(待测物/内标)代替峰响应来获得。稳定同位素标记的内标化合物可以最有效的将基质效应的影响降到很低,因为由稳定同位素标记的内标化合物所导致的基质效应与其所匹配的待测物的基质效应大体上是相似的。稳定同位素标记的内标化合物是目前最有效的方法,应尽量使用。

一个可靠的生物分析方法并不要求绝对MF(或者内标定义的MF)接近1。但是,如果单个受试者的MF之间差异大则会造成分析重现性较低。为了检验来自单个受试者的样品MF差异,需测定来自6个受试者基质的MF(或内标定义的MF)。MF的差异性由相对标准偏差(RSD)来衡量,RSD%应该小于15%。如果基质稀少并很难获得,那么可以不必对6种基质的MF进行评估。

稳定同位素标记内标有助于使MF达到理论值1,因此有效的减小了内标定义的MF的差异性。当使用了稳定同位素标记的内标,则不必测量6种不同基质的内标定义的MF。

5 真正样品再分析(Incurred Sample Reanalysis, ISR)

Incurred Sample 是指真正的样品,即动物或人在给药后(口服、静脉等)获得的血样等生物样品。与 Incurred Sample 相对,标准曲线样品以及 QC 样品是文献中常提到的 Spiked Sample。有很多情况表明,标样和 QC 样品的表现和来自给药后受试者的研究样品(Incurred sample)不同。造成这种情况的主要原因有代谢物在体内转化成母药、不同病人样品的蛋白结合差异、回收率、样品不均匀以

及质谱的基质效应等等。以上这些因素都会影响测量 Incurred samples 浓度时的重现性和准确度。通常在方法建立时使用 QC 样品就可以监测以上这些因素并减小它们的影响,当方法应用于测定 Incurred samples 时确保这些影响在控制之下是十分重要的。

FDA 在 2005 年的一项调查显示,只有少数(约 8%)的实验室对 Incurred sample 进行重复分析。最主要的问题是缺乏统一的指导原则来进行规范。一些企业以及研究机构考虑到时间和金钱的消耗,就会质疑 ISR 是否值得去做,并且是否真能检测到差异。一些人认为 ISR 值得一做,至少可以获得一些数据支持他们的想法。加拿大新药申请中曾经要求进行 ISR,但是于 2003 年取消,原因竟然是“我们不知道如何处理这些数据”。

第三届 AAPS/FDA 生物分析研讨班的会议报告^[5]中提到药物的临床前和临床研究都必须进行真正样品再分析。虽然这次会议为 ISR 的进行提供了一个总体框架和一个基本原理,但是并没有为如何具体的实施 ISR 以及 ISR 的可接受标准的提供更进一步的细节。因此,FDA 于 2008 年专门召开了一次研讨班来讨论 ISR,并于 2009 年发表了这次会议的白皮书^[6]。在这篇会议报告发表之前,制药界已经提出了很多关于如何进行 ISR 的方法^[7-10],比如 Mario L. Rocci, Jr. 等^[8]在文章中提到进行 ISR 分析应保证以下 4 个方面:

- * 选择什么类型的研究进行 ISR 分析
- * 选择什么类型的样品以及多少样品才能确保方法是可重现的
- * 数据应采取什么方式处理才能达到确证的结论
- * 一旦分析完成,数据进行了处理之后,下一步应该怎么做

但是直到这次研讨班的召开,还没有就这个问题达成一致的见解。这篇白皮书旨在为会议中出现的介绍做一个总结,讨论相关的具体细节,并提供一个有效的 ISR 规程。

5.1 ISR 基本规范

ISR 做为方法学确证的一部分,能为临床前和临床样品分析的可靠性和重现性提供额外的数据支持。如果 ISR 分析失败,则必须展开一项仔细的完整的调查。应对方法周边情况的调查以及原始结果正确性的纠正和介绍的结论进行记录保存。一个失败的 ISR 分析不会立即说明整个研究的结果无效,

但是会要求立即停止生物分析部分的研究,在展开新的研究之前,应将相关调查完成,记录保存,安排好接下来的实验任务。

5.2 总体原则

如果一项研究的目的是测定药代动力学相关参数,那么 ISR 的评价应设置在研究的生物分析部分。总的来说,血浆和血清样品都要进行 ISR 分析。因为考虑到药物安全性评价的严格性,生物分析工作者应为测量药物浓度的方法提供尽可能多的置信度。

ISR 试验结果应包含在研究报告里。这将有助于机构在评审所提交的文档时确保 ISR 是已完成的,其结果是可信的。ISR 试验可以作为分析方法确证的一部分,尤其是针对于临床前研究,因为动物的种群通常认为是一致的,饮食和饲养条件相对保持恒定,但是 ISR 并不要求作为分析方法确证的一部分。如果 ISR 试验包括在分析方法确证里,那么对每个应用到这个确证方法的研究,它的生物分析报告里应提及 ISR 试验的结果。

标准操作规程(SOP)或者研究计划对于一个操作规范的 ISR 试验是十分重要的。SOP 或者计划应包括以下细节:进行 ISR 试验的方法,原始数据和重复分析数据的计算差异,使用什么可接受标准,一个失败的 ISR 试验的调查应如何进行、记录、报告、存档,试验的结果应如何报告和存档。

5.3 ISR 试验时间安排和样品范围

临床前和临床试验都应尽早的进行 ISR 试验,来告知生物分析人员可能的重现性问题。但是考虑到实验室的效率以及操作等因素,因此 ISR 试验可能会安排到一些小型研究的末尾来进行(比如短期毒代动力学研究)。

对于临床前研究,每个化合物的 ISR 试验应采用来自亚慢性毒理试验的样品。如果 ISR 试验样品来自于一个早期的非 GLP 研究,生物分析工作人员应保证这个研究与首次规范研究的相关性。普遍认为动物在遗传学、饮食以及饲养等方面是更具有一致性的,因此,对每个种属,每个方法以及实验室只需做一次 ISR 试验。

对于临床研究,ISR 试验应在所有的生物等效性研究中进行。生物分析工作者应该根据研究的基础来判断是否要在如下的几种条件下进行 ISR 试验:健康的志愿者,罕见的病人群体,测试小分子药物之间的相互作用,或者评价疾病状态在病人群

体中的改变。

5.4 ISR 样品的选择

ISR 试验的样品应该是单独的样品而非合并的样品。合并的样品可能会应用到测定 ISR 样品的稳定性, 单独的样品涵盖了所提供的试验条件下各个方面的可能性, 这一点将有助于评价方法的重现性。从一个样品较多的研究里选择较少的样品同样可以提高找到不规则样品的可能性。在血药浓度-时间曲线里选择样品时, 应包括达峰时间附近的样品以及消除相和曲线终点的样品。

如果原始结果的数据处理方法是采用单一样品的结果, 那么 ISR 试验应当采用同样的方法。如果原始结果来自多个样品的平均值(配体结合方法), 那么 ISR 的试验结果也要计算样品的平均值。

样本量的大小要求非常严格, 样品的数量应代表整个研究的完整性和方法学的表现。为了减少混乱, 建立一个简单明了的 ISR 试验方案, 推荐采用总样品数目的固定百分比来确定样品的数目大小。比如样品数目等于总的样品数目的 5%~10%, 较大型研究的 ISR 样品数目不应小于总样品数目的 5%。

5.5 ISR 试验的可接受标准

当 ISR 试验通过了其可接受标准, 可能会增加对整个方法确证的置信度, 但是生物分析工作者必须清楚的认识单独一个 ISR 试验不足以接受或否决任何研究的实验结果。ISR 只是一个用来支持方法学表现的重要方面。在接受或否决实验结果之前, 还需要考虑引入一个良好科学的评判机制应用到整个研究当中, 还需要考虑很多其他因素才能得出结论说样品结果是可写入报告的。当调查正在进行的过程中, 应停止相关的生物分析研究, 除非不进行研究是“有风险的”。一个失败的 ISR 试验需要进行调查来确定该分析方法是否会影响到后面的研究。调查的结果必须予以存档, 并且在决定接受或者放弃数据结果之前应当针对方法的可靠性得出结论。

对于小分子化合物(非配体结合), 要求 2/3 的重复分析样品的差异小于 20%, 对于配体结合方法, 要求 2/3 的重复分析样品的差异小于 30%。两次数据的差异性(百分误差)应按照如下的公式计算。

差异性(%) = (重复进样数据 - 原始进样数据) / 两次数据平均值 × 100%

6 药物研发中代谢物的检测

美国 FDA 药品评价与研究中心(CDER)于 2005

年 7 月发布了一份 FDA 指导原则草稿^[11], 名为“药物代谢物的安全测试”。制药界都普遍支持这样一种观点: 越广泛的研究人体特异或普遍存在的代谢物(unique and/or major human metabolites, UMMs)的药代动力学, 越能深入的洞察代谢物及其毒理学观察之间的联系。在药物研发过程中, 通过多次使用不同的生物分析方法, 可以获取这些信息。

UMMs 的表征需要采用一个灵活的层列式的方法来达到生物分析方法确证。这个层列式方法允许使用在代谢物的筛选研究中, 即在早期药物研发过程中使用有限的确证, 随着产品进入临床试验阶段, 确证的标准也随之提高。当药物研发有很大可能性取得成功时, 一个针对于代谢物测定的层列式确证方法应顺应药物研发的时间表来合理安排生物分析资源的分配。

CDER 于 2008 年 2 月发布了正式的“药物代谢物的安全测试”指导原则^[12]。这份指导原则为工业界就何时并且如何鉴定那些在临床前毒理试验需要进行评估的药物代谢物提供了建议。药物代谢物需要在临床前研究进行安全性评价, 是因为这些代谢物可能只存在于人体内, 或者人体内代谢物的浓度比任何经过标准的临床前毒理试验的动物体内的浓度高。

药物代谢物的安全测试可以用图 1 来简要概括。这项测试命名为“不成比例的药物代谢物分析”。当药物的一个代谢物在体内的 AUC 小于母药在体内 AUC 的 10% 时, FDA 认为不需要对这个代谢物做进一步的毒理试验。如果该代谢物的 AUC 大于母药 AUC 的 10%, 那么应该了解在动物实验中是否出现过类似的情况。如果没有, 也就是表明母药在动物体内没有形成这种代谢物, 那么需要对该代谢物做临床前毒理试验。如果动物体内有这种代谢物, 则需要了解该代谢物在动物以及人体内的 AUC 是否相符, 如果相符, 则不需要进行代谢物的毒理试验, 如果不相符, 则需要针对该代谢物做进一步的临床前毒理试验。

7 结语

第三届 AAPS/FDA 生物分析研讨班澄清了有关 QC 样品的安排、基质效应的确定、记忆效应和残留等问题, 虽然没有就 Incurred Sample 的重现性问题达成一致性的指导意见, 但是却为制药界以及相关研究机构提供了一个探索前进的方向。经过各方的努力, 最终发表了关于 ISR 分析的白皮书, 该白

皮书就 ISR 的基本规范、总体原则、时间安排和样品范围、样品选择以及可接受标准等问题做了详尽的说明。ISR 的引入表明生物分析机构以及制药企业在进行药代动力学、生物利用度、生物等效性等研究的过程中将面临更多的挑战，但是一个成功的

ISR 试验会大大提高生物分析方法的可靠性，因此，也同样确保了这些研究结果是真实可信的。另外，FDA 还于 2008 年出台了关于药物代谢物的安全测试指导原则，该指导原则对代谢物的定量分析、代谢物的毒理试验等提出了更多要求。

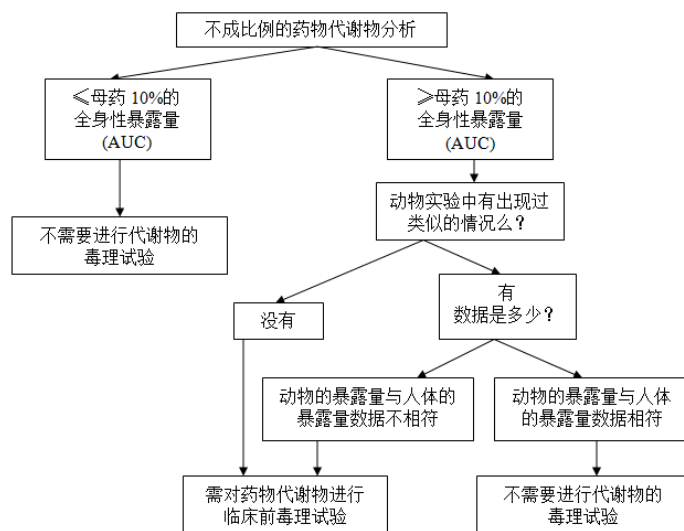


图 1 药物研发阶段药物代谢物分析流程图

Fig.1 Workflow for determination of metabolites during drug development

参考文献:

- [1] Shah V P, Midha K K, Dighe S V. Analytical methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies (conference report) [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 1992, 16 (4): 249-255.
- [2] Food and Drug Administration. Draft Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, US Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, MD, 1999.
- [3] Shah V P, Midha K K, Findlay J W A, et al. Bioanalytical method validation—a revisit with a decade of progress [J]. *Pharm Res*, 2000, 17 (12): 1551-1557.
- [4] Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, US Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, MD, 2001.
- [5] Viswanathan C T, Bansal S, Booth B, et al. Workshop/Conference Report—Quantitative Bioanalytical Methods Validation and Implementation: Best Practices for Chromatographic and Ligand Binding Assays [J]. *AAPS Journal*, 2007, 9(1): E30-42.
- [6] Fast D M, Kelley M, Viswanathan C T, et al. Workshop Report and Follow-Up—AAPS Workshop on Current Topics in GLP Bioanalysis: Assay Reproducibility for Incurred Samples—Implications of Crystal City Recommendations [J]. *AAPS Journal*, 2009, 11(2):238-241.
- [7] Rocci M L, Jr., Devanarayan V, Haughey D B, et al. Confirmatory reanalysis of incurred bioanalytical samples [J]. *AAPS Journal*, 2007, 9(3):E336-343.
- [8] Jemal M, Ouyang Z, Powell M L. A strategy for a post-methodvalidation use of incurred biological samples for establishing the acceptability of a liquid chromatography/tandem mass-spectrometric method for quantitation of drugs in biological samples [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2002, 16(16):1538-1547.
- [9] Brockman A H, Hatsis P, Paton M, et al. Impact of

- differential recovery in bioanalysis: the example of bortezomib in whole blood [J]. *Anal Chem*, 2007, 79(4):1599-1603.
- [10] Larsson M, Han F. Determination of rifalazil in dog plasma by liquid - liquid extraction and LC-MS/MS: quality assessment by incurred sample analysis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, 45(4):616-624.
- [11] Food and Drug Administration. Draft Guidance for Industry: Safety Testing of Drug Metabolites, US Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, MD, 2005.
- [12] Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Safety Testing of Drug Metabolites, US Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, MD, 2008.

Chinese Herbal Medicines (CHM) 2010 年征稿与征订启事

我国第一份中药专业的英文期刊——*Chinese Herbal Medicines (CHM)*（《中草药》杂志英文版）经国家新闻出版总署（新出综合[2008]1343号文件）批准，国内统一连续出版号为：CN12-1410/R，已于2009年10月正式创刊。

CHM 由天津药物研究院和中国医学科学院药用植物研究所主办，天津中草药杂志社出版。中国工程院院士、中国医学科学院药用植物研究所名誉所长肖培根教授担任主编；中国工程院院士、天津药物研究院刘昌孝研究员，天津药物研究院院长汤立达研究员，中国医学科学院药用植物研究所所长陈士林研究员共同担任副主编；天津药物研究院医药信息中心主任、《中草药》杂志执行主编陈常青研究员担任编辑部主任。

办刊宗旨 以高起点、国际化为特点，继承和发扬祖国医药学遗产，报道和反映中草药研究最新进展，宣扬我国中草药的传统特色，加强与世界各国在传统药物研究的经验交流，在中医和西医、传统与现代、东方与西方之间架起一座理解和沟通的桥梁，促进中药现代化、国际化。

主要栏目 综述与述评、论著、简报、文摘、信息和国际动态、人物介绍、来信、书评等栏目。

读者对象 国内外从事中医药研究、管理、监督、检验和临床的专业技术人员。

CHM 邀请相关领域的院士和国内外知名专家加盟，组建一支国际化、高水平、精干的编委会队伍（第一届编辑委员会由49位专家组成，其中院士10名，国外编委19名）。吸引国内外高质量的稿件，提高期刊的学术质量；坚持按照国际标准编排，加强刊物规范化和标准化，充分利用计算机、网络技术和英语，加强与国际知名科技期刊的交流合作；充分发挥中医药特色，争取在较短时间内进入国际最著名的检索系统——美国科学引文索引（SCI），把CHM办成国际知名期刊之一。

欢迎广大作者踊跃投稿！欢迎广大读者积极订阅！

CHM 网上在线投稿、审稿、查询系统已开通，请登录 www.中草药杂志社.中国/www.tiprpress.com

Chinese Herbal Medicines 编辑部

天津编辑部

地址：天津市南开区鞍山西道308号
 邮编：300193
 E-mail: chm@tiprpress.com
 Tel: +86-22-27474913; 23006821
 Fax: +86-22-23006821
 网址: www.中草药杂志社.中国/www.tiprpress.com

北京编辑部

北京市海淀区马连洼北路151号
 邮编：100193
 E-mail: bjchm@implad.ac.cn
 Tel: +86-10-62894436
 Fax: +86-10-62894436
 网址: www.implad.ac.cn