

药物分析技术： 药品质控“督察员”

■本报记者 李惠钰

因与生命息息相关,药品质量备受关注。不过,近年来随着生命科学、生物学及光谱分析、色谱分析等多种分析技术的发展,药物分析技术因其能够对制药过程、生物体内代谢过程进行综合评价,逐渐成为控制药品质量的“督察员”。

在日前召开的药物分析创新发展战略论坛上,《中国科学报》记者了解到,由于药物的化学成分十分复杂,中药分析一直是项难度很高的工作。为避免中药研究走入“盲人摸象”的表象误区,采用指纹图谱药物分析技术为中药制品贴上“化学条形码”,成为中药质控的“金标准”。

囊括药品全产业链

可以说,哪里有药物,哪里就有药物分析。因为,药物分析所涉及的研究范围包括药物质量控制、临床药学、中药与天然药物分析、药物代谢分析、法医毒物分析、兴奋剂检测和药物制剂分析、创新药物研究及药品上市后评价等领域。

浙江大学药学院教授曾苏表示,对于传统的药物分析来说,大多数是应用化学方法来分析药物分子,从而控制药品质量。

然而,在现代新药、新剂型的开发研制中,研究者需要更多地了解和提供药物在体内的各种信息,包括药物的吸收、分布、代谢和排泄等。

面对新的问题和挑战,药物分析技术不能仅限于对药物进行静态的质量控制,还要对生物体内和代谢过程进行综合评价和动态分析研究。

如今,随着生命科学、计算机技术等学科壁垒不断被打破,现代药物分析无论是分析领域还是分析技术都已经大大拓展。

例如,手性色谱学、高效毛细管电泳、色谱与光谱联用、色谱与质谱联用、近红外光谱以及计算机辅助药物分析等,这些新技术使得药物分析更加地自动化、智能化和微量化。

不过,在清华大学化学系教授罗国安看来,药物分析最为突出的贡献还是通过指纹图谱来解决中药质量标准化的问题。

指纹图谱促中药现代化

正如世界上几乎没有相同的指纹一样,每一味中药的特性和有效成分也千差万别。而借助计



药物分析技术能够对制药过程、生物体内代谢过程进行综合评价。 图片来源:www.tplrn123.com

算机和现代分析技术,可以将中药的特性及有效成分采用图谱的形式描绘出来,使得每味中药都拥有如人的指纹一样的标准图谱,这就是中药指纹图谱。

比较中国药典2000年版、2005年版和2010年版可以看出,现代中药的信息表达已经由原来的指标成分分析模式发展到整体指纹图谱定性

与多指标成分定量测定相结合的模式。这一转变在2010年版药典中体现得最为明显。

例如,复方丹参滴丸、天舒胶囊等中成药;三七皂苷、丹参总酚酸等提取物,它们的指纹图

谱都已经录入药典,而且指纹图谱的各个参数,包括相似度最低限度也均有详细规定。

“中药是一个十分复杂的体系,其成分研究过去多采取植物化学分离的方法,但工作量极大,而且与中药整体性的特征不符,难以代表中药的整体作用。”罗国安对《中国科学报》记者表示,为避免中药研究出现“盲人摸象”的现象,就应该用整体表征与局部特征相结合的标准体系来体现中药的质量。

也正因为如此,中药分析便引入了指纹图谱理念,用“数据”来体现中医药的科学性。

他解释称,中药指纹图谱是目前国内外广泛

聚焦生物仿制药

可比性和相似性这两个概念在生物仿制药领域经常被不加区分的使用。对于生物仿制药研发企业而言,更大的挑战是如何充分利用这些技术证明其所仿制的生物药与原研药是相似的。

生物仿制药的技术门槛有多高

■王守业

的生物制药领域的应用。

蛋白质的高级结构

蛋白质的高级结构是指蛋白的二级、三级和四级结构,这些结构特性决定了蛋白的三维空间结构,也进而最终决定了蛋白的功能和活性。因此,比较生物仿制药(指蛋白药)和原研药的蛋白的高级结构是证明两种药相似的重要手段。

X射线衍射和核磁共振(NMR)是公认的测定蛋白质三维空间结构的两种最主要的技术。但是,对于生物仿制药和原研药的结构相似性研究,这两种技术都有很大的挑战。对于X射线衍射而言,需要耗时较长的蛋白质结晶过程和数据分析过程,对于样品量较大的工业界而言,这显然不能满足高通量的要求。而NMR不但价格昂贵、灵敏度相对较低、数据分析耗时,对于分析分子量达150 kDa的大分子抗体药,也面临很大的挑战。

另外,还有一些其他经典的生物物理技术被用于表征蛋白的结构,如圆二色性、傅里叶变换红外光谱、荧光光谱、差示扫描量热法、分析超速离心、排阻色谱以及各种染料结合鉴别技术等。这些技术最主要的限制就是只能检测来自蛋白不同部位某一种总的信号。从这些测定得到的信息只能得到生物药整个结构的总的平均值。

比如对于圆二色性测定就只能表明某一种主要的二级结构(α 螺旋、折叠和无规卷曲)的平均百分比。如果一个含有多个 α 螺旋结构的蛋白,其中只有一个 α 螺旋结构和另一蛋白相比发生了变化,但是即使这一变化相对较大,被另外不变的 α 螺旋平均以后,圆二色性谱所能测到的变化也可能很小,甚至没有可以测量出的变化。所以这些经典生物物理技术不能用于检测生物药很小的结构变化。

而更灵敏的技术则是氘交换质谱(HDX-MS),这也进一步显示质谱技术在比较生物仿制药和原研药结构方面的重要性。现代生物质谱技术在生物药领域的应用已经远不止做蛋白质



图片来源:昵图网

■简讯

跨学科蛋白质研究学术讨论会在合肥召开

本报讯 由中国生物化学与分子生物学会蛋白质专业委员会主办、中国科学技术大学与安徽大学承办,以“蛋白质与人类健康”为主题的第四届全国“跨学科蛋白质研究”学术讨论会于10月12日-14日在安徽合肥召开。

近几年,中国从事蛋白质科学的工作者有不少令人振奋的研究成果。作为国内蛋白质科学学科领域最全面、学术水平最高的学术会议,此次会议集中展示了近年来我国蛋白质科学研究的最新成果,也得到了蛋白质这一领域众多同仁的倾力支持。中国科学院院士王志新、王志珍、施蕴渝、隋森芳、李林、清华大学生命科学学院院长施一公、北京大学生命科学学院院长饶毅以及北京生命科学研究所以所长王晓东等在内的来自全国40多家单位的众多国际国内知名学者参加了会议。

会议开幕式由秘书长李根喜主持。王志

新、王志珍以及中国科学技术大学副校长朱长飞、蛋白质专业委员会主任、北京大学跨系蛋白质科学中心主任昌增益等分别致辞。

王志珍总结了蛋白质专业委员会自2005年11月19日举行成立筹备会议以来的近10年的详细发展历程。她强调蛋白质专业委员会旨在促进蛋白质科学家之间跨学科的交流和合作,以使中国蛋白质科研能从“跟踪”到“引领”国际学术前沿。她期望学者们能崇尚科学真理,远离“急功近利”和“浮躁”,要发扬“安、钻、迷”精神,潜心做学问和人才培养,坚守学术道德,遵从学术界的准则,拒绝潜规则。同时她也希望大家重视科学与艺术的结合,提高社会责任感。

在此次学术会议期间,王志珍率领施一公、昌增益等学者还赴合肥一中开展了科普活动。(黄明明)

中国生物工程学会成立20周年纪念活动在京举行

本报讯 10月17日,纪念DNA双螺旋结构发表60周年学术报告会暨中国生物工程学会成立20周年纪念活动在京举行。中国科协副主席、书记处书记陈章良,中国工程院副院长旭日干等领导出席了大会。学术报告会由中国生物工程学会副理事长高福主持。

中国生物工程学会理事长、中国工程院院士欧阳平凯在大会致辞中指出,60年前,沃森和克里克关于DNA双螺旋结构模型的发现,使生命科学研究进入了分子生物学和细胞生物学的新时代。随着体外重组技术、DNA分子克隆技术、单克隆抗体技术等为代表的现代生物技术连续取得重大突破,大大推动了生物技术与生物产业发展的浪潮,现代生物技术正改变着我们的世界。

第十七届北京国际生物医药产业发展论坛召开

本报讯 10月21日,由北京市科学技术委员会等单位主办的第十七届北京国际生物医药产业发展论坛在京召开。

本届论坛以“跨界融合,生物医药发展的新机遇”为主题,会聚全球创新资源,吸引了辉瑞、默沙东、拜耳、先声药业、四环药业等国内外众多知名企业,共同探讨创新驱动生物医药产

业跨越发展的重大命题,力推生物医药领域的“技术融合,模式跨界”。

论坛还围绕“大数据时代的医药产业创新”、“国际药品研发的药审要求及注册”、“金融助推G20工程创新发展”、“京区生物医药资源对接”、“抗体产业发展”、“医疗器械企业发展策略”、“三小时创新合作”等召开专题研讨会。(王庆)