

DOI:10.13718/j.cnki.xsxb.2022.07.014

药物分析及药物分析学发展史探究^①

詹蕾, 黄承志

西南大学药学院/中医药学院, 重庆 400715

摘要: 作为药学学科下的一个十分重要的二级学科, 药物分析运用物理、化学、生物学以及微生物学的相关方法和技术全面控制和保障药物在研究、开发、生产及临床使用过程中的质量安全. 探讨药物分析及其学科的发展史, 不仅有助于深刻理解药物质量全面控制的重要性, 而且可以推动药物分析新技术和新应用的进一步发展. 该文简要梳理了药物分析及药物分析学的发展历程, 将其分为药物感官评价时期、药物分析化学时期、药物分析学诞生与发展时期 3 个阶段.

关键词: 药物分析; 药学分析学; 质量控制; 安全性评价

中图分类号: TQ460.7⁺2; K826.1

文献标志码: A

文章编号: 1000-5471(2022)07-0097-04

Research on Pharmaceutical Analysis and Development History of Drug Analysis

ZHAN Lei, HUANG Chengzhi

School of Pharmaceutical Sciences, Southwest University, Chongqing 400715, China

Abstract: As a very important secondary discipline in the field of pharmacy, pharmaceutical analysis deals with physical, chemical, biological and microbiological the methods and technologies related to control and ensure the quality and safety of drugs comprehensively in the process of drug development, production and clinical application. To explore the history of pharmaceutical analysis and its discipline is not only helpful to understand the importance of drug quality control overall but also promote the further development of new technologies and methods. In this paper, the development history of drug analysis and pharmaceutical analysis, which can be divided into three stages, have been briefly summarized, including the period of sensory evaluation of drug, the period of analytical chemistry of drug, and the construction and development of pharmaceutical analysis.

Key words: drug analysis; pharmaceutical analysis; quality control; safety evaluation

药物是用以预防、治疗和诊断疾病的物质, 主要包括天然药物、化学合成药物和生物药物. 药物的质量优劣直接关系着人们的身体健康和生命安全. 为了保证用药安全、合理、有效, 需要检验药物成品化学成分, 需要控制药物生产过程质量, 需要监控药物贮存过程质量, 需要监测临床血药浓度变化, 需要分析药

① 收稿日期: 2021-08-04

基金项目: 重庆市高等教育教学改革研究项目(192007); 西南大学教育教学改革研究项目(2019JY132).

作者简介: 詹蕾, 副教授, 博士, 主要从事药物免疫分析研究.

物体内代谢过程等^[1]. 药物分析从分析化学领域中独立出来成为一个分支, 在药物全面检验和质量控制过程中担任着非常重要的角色, 进而发展形成了药物分析学这门独立的学科. 药物分析学的发展史, 不仅是药物分析测定技术和应用的发展史, 也是药物质量控制水平和监管理念的逐步提升史, 并且药物分析技术及其应用随医药技术领域的发展需求而不断进步^[2]. 探索药物分析及其学科的发展史, 能为推动药物鉴定与质量评估新技术新方法的研究发挥良好的促进作用, 为推动药学教育的发展和培养高素质的药物质量安全监管人才提供有力支撑.

1 药物感官评价时期

人类在长期的劳动生产过程中, 发现并认识了许多可以缓解身体疼痛和调节机体功能的天然物质, 继而摸索建立出以看、摸、闻、尝、试等基于感官评价的标准来判别天然药物“真伪优劣”的方法^[3]. 在大量治疗试验的基础上, 逐渐形成了有关药物、药物质量和药物使用量的初步概念. 现存最早的本草专著《神农本草经》就较为全面、系统地总结了东汉以前数百年的用药经验, 而东汉末年张仲景所著的《伤寒杂病论》更是极大地推动了方剂学和临床医学的发展, 特别是其在遣方用药时十分注重对于方药剂量的把控, 这说明古人在用药精确度方面已经有了显著进步.

公元 659 年, 唐朝政府组织苏敬等人修成并颁行的《新修本草》, 记载药物 844 种, 详细介绍了每种药物的性味、产地、效用等, 是我国乃至世界上最早的药典. 明代著名医药学家李时珍编著的《本草纲目》记载了 1 892 种天然药物, 涉及植物学、动物学、矿物学及药物化学等多方面知识. 其中有关药物性状、药用和药效的细致描述, 则为天然药材的感官鉴别提供了诸多参考. 近代陈仁山的《药物出产辨》、沈家征的《中国药物形态学》以及汪雪轩的《鉴选国药常识》等药物鉴别专著, 为药物优劣的感官评价奠定了很好的基础^[4]. 但是由于方法和技术水平的限制, 有关天然药物资源的原始质量控制并未得到充分认识和有效提高. 随着制陶、冶炼和炼丹等实践活动的开展, 一些重要的化学反应原理、方法和技术逐渐被积累, 不仅促进了制药化学的发展, 而且扩大了化学药物的应用范围. 人们通过分析它们的物理特性和化学变化, 出现了有关药物特别是矿物的化学鉴别方法.

2 药物分析化学时期

近现代化学科学的发展极大地推动了药物分析技术的建立. 有机化学的发展促使人们开始尝试从天然药物中寻找和分离其活性成分并加以改造以获取新的化学药物. 比如从罂粟壳中提取吗啡、从金鸡纳树皮中分离提纯得到抗疟有效成分奎宁、从柳树皮中提取并合成出解热镇痛药物阿司匹林等等都是很好的实例^[5]. 物理化学的发展则为分析技术提供了理论支撑, 特别是溶液四大平衡理论的建立及应用, 使分析化学从一门技术发展成为一门科学. 20 世纪 40~60 年代, 随着物理学、电子学等科学技术的发展, 分析化学也从传统的溶液化学分析发展为仪器分析^[6]. 从 70 年代末开始, 以计算机应用为主要标志的信息时代使分析化学向智能化和自动化方向迅速发展, 而新仪器和新测量技术不断涌现, 为药物分析化学的发展注入了新的动力.

在此背景下, 药学家借助分析化学基本理论和仪器, 使检验和评价药物质量从早期的外观性状观察发展为包含性状、鉴别、检查和含量测定等在内的较为完整的药品质量检测体系, 在新药研究、药物代谢和手性药物分析等方面均有广泛应用. 并且, 药物质量的分析和控制体系也逐步形成并不断发展, 日渐成熟并成为独立的药物分析科学.

2.1 药物分析化学的“质”

所谓药物分析化学的“质”主要是利用分析化学技术评价药物的有效性和安全性. 早期的药物开发几乎完全依赖于动物实验、临床观察和偶然发现^[7]. 18 世纪晚期, 意大利生理学家 F. Fontana 通过大量药物的动物毒性试验, 总结出天然药物都有活性成分并可选择性地作用于机体某个部位, 从而引起典型反应的客观结论, 为药物作用靶点机制的提出提供了非常好的思路^[8]. 1928 年, 英国微生物学家 A. Fleming 在实验中偶然发现青霉素, 开创了用抗生素治疗疾病的新纪元^[9]. 直到 1967 年, 美国化学家 L. Kier 提出药效团的概念, 阐释了结构多样的不同配体与一个共同受体位点如何结合, 可用于指导全新药物分子的设计和虚

拟筛选^[10]. 据此,借助可靠的实验模型,可以系统研究药物的生化、生理效应和剂量-效应关系,并从特异的酶或受体水平分析其作用机制.

但是,药物是具有两重性的,大多数药物在表现治疗作用的同时往往存在不同程度的不良反应. 20世纪50年代,由于实验条件技术的限制以及药物监督管理部门的不规范,大量新药获批上市,药害事件不断发生. 特别是60年代发生的震惊世界的“反应停事件”,使人们不仅充分认识到药物手性研究的重要性,而且深刻体会到先进的分析技术和方法在药物毒性评价中的作用. 因此,采用化学、物理化学或生物化学等方法和技术,进行药物理化性质及其制剂组成、真伪鉴别和纯度检查等研究,以及药物剂型、给药途径、给药周期、药物体内过程、毒理机制及其危险因素等研究对于正确评价药物的药效作用和不良反应具有重要意义.

2.2 药物分析化学的“量”

16世纪瑞士医学家 Paracelsus 提出“剂量决定毒物”,即所有物质都有一定的毒性,惟有剂量的差别^[11]. 因此,药物中有效成分的含量或效价是评价药品质量优劣的关键. 此外,人或动物体液及各组织器官中药物及其代谢物的浓度分析,对于药物的研究和临床合理应用具有重要意义. 前者是药物分析的内容,即在鉴定药物真伪的基础上测定原料和制剂中药物及有关杂质的含量;后者则属于生物分析的范畴.

20世纪50年代初期,药物定量控制多为常规的容量法和重量法等. 随后的50年代中期至60年代初,由于原料药物和制剂生产品种的增加,分光光度法和旋光法等被逐步采用. 到了70年代,气/液相色谱、电化学分析和毛细管电泳分析等先进的仪器逐渐被用于药物及其制剂的常规杂质检查和定量分析. 与此同时,人们还开发出溶出度测定仪等专用的药物分析仪器. 分析方法与技术的巨大进步显著推动了药物及其制剂的研究和发展. 进入80年代后,为了适应新药研发,满足生物样品分析样品量少、药物浓度低、波动范围大以及干扰成分多等要求,各种微量和超微量分离分析技术得以开发应用. 其中,最常用的分析方法有免疫测定法、气相色谱法、高效液相色谱法、高效毛细管电泳法及各种联用技术如气相色谱-质谱联用,液相色谱-质谱联用等^[12].

3 药物分析学诞生与发展

3.1 药物分析学的诞生

药物分析作为分析化学的一个重要分支,随着分析化学的发展逐渐成为一门相对独立的学科,成为整个药学科学领域中一个重要的组成部分. 1966年,我国药物分析学科的奠基人和创始人——药物分析学家安登魁教授率先编著了《药物分析》讲义,并于1980年倡导出版了《药物分析》首版教材,汇集了国内外药物分析研究成果和药品质量控制的主要方法,纳入了放射免疫分析和血药浓度测定等内容,是药物分析独立于分析化学,并且从理论走向成熟的标志性事件^[13]. 1981年,中国药学会药物分析学会的成立对于药物分析学科的发展也起到了积极的推动作用,使药物分析学不仅扩展了教育内容,而且吸收了包括药物质量控制、临床药物分析、毒物分析、兴奋剂检测和中草药检验等多个领域的知识^[14]. 随后,《药物分析杂志》和《Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis》也于1981年和1983年相继创刊,这对于药物分析新技术新方法的推广传播具有非常好的促进作用. 随着生命科学和新材料科学的发展,以及计算机技术的引入,药物分析学得到迅猛发展.

3.2 药物分析学的现状及发展趋势

现代药物分析与药物科学研究的各个领域密切结合,不管是在分析技术,还是应用领域方面都已经得到极大的拓展. 从新药的研发、药品生产、运输到临床应用的各个环节,药物质量的正确评价都离不开可靠的测量技术与方法. 2011年,西安交通大学主办的《Journal of Pharmaceutical Analysis》(JPA,药物分析学报)创刊,表明我国在药物分析新技术的开发、新方法的应用、新理论的探讨等方面已经取得了长足的进步. 而它作为一本药物分析研究领域的专业学术期刊,对于药物分析学的发展也具有十分重要的意义.

现代医药领域的快速发展对药物分析学提出了更高的要求. 天然药物和中药研究中亟须解决的“定性定量”问题,缓控释制剂和靶向制剂等新型给药系统的不断出现,手性药物的拆分以及生物药物特别是细胞治疗产品的质量控制等都对药物分析学提出了新的挑战. 建立高通量、多尺度、多参量、连续化、自动

化的新方法和新技术将是未来药物分析学发展的总趋势^[15]。其中,不同分析技术的联合使用是保障药物质量控制的重要手段之一。例如,抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)的动力学测量可将配体结合实验,如酶免疫、电化学发光免疫、微流控芯片免疫等与液相色谱-质谱(LC-MS)技术、活体成像技术等联合使用,获得 ADC 在体内的吸收、分布、代谢以及排泄特征^[16]。而在确证中药的有效性和作用机制,解释中药多药联合使用的科学性时,可以将化学计量学、结构药理学和指纹图谱技术等与多组分定量分析联合,对于质量控制准确度和完整性的提升具有重要的意义^[17-18]。

另外,药物质量评价与药物分析新技术新方法的构建依然是药物分析学的一项重要任务。特别是在药物的定量代谢组学研究方面,基于 LC-MS 和核磁共振波谱开发灵敏度高、准确性好、通用性强的定量代谢组学平台,通过对比给药前后代谢产物的变化来分析生物体对药物的代谢情况,评价药物疗效和毒性药物,为实现个体化精准医疗提供理论基础^[19]。

4 结论

药物分析的发展经历了感官评价、化学分析、仪器分析、现代高通量分析等过程。药物分析技术的发展也从静态到动态,从体外到体内,从小样本到高通量,从人工到自动化,从品质分析到生物活性分析,由单一技术到联用技术,逐步发展成为一门相对独立和相对成熟的学科。而随着医学和生命科学的迅速发展,药物分析学也呈现出多学科交叉融合的特点及优势,在此基础上发展起来的一系列高内涵、高分辨、超微量分析手段,也已被广泛用于新药研发、药品生产和临床应用的每个环节,从而多尺度、全方面保障了药品的安全性和有效性,推动了药物靶标发现与验证、活性药物筛选及药物代谢动力学等药物研究相关领域的发展。

参考文献:

- [1] 安登魁,孙曾培,田颂九. 浅谈药物分析学科的发展 [J]. 中国药学杂志, 1991, 26(2): 67-71.
- [2] 杭太俊. 药物分析 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [3] 彭代银. 基于“识-产-评-用”联动的地道药材品质提升思考与实践 [J]. 中国现代中药, 2019, 21(5): 559-564.
- [4] 傅维康. 中国医学通史·文物图谱卷 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000.
- [5] 田恬. 取之于草 用之于药——植物中提取的药用天然产物 [J]. 科技导报, 2015, 33(20): 46-52.
- [6] 刘艳. 分析化学发展史 [J]. 哈尔滨学院学报, 2001, 22(4): 138-140.
- [7] 段为钢. 根据认识规律理解药理学的发展简史 [J]. 医学与哲学(B), 2012, 33(8): 78-80.
- [8] 季晖. 药理学 [M]. 南京: 东南大学出版社, 2019.
- [9] 苏怀德. 青霉素发现及开发简史 [J]. 药学通报, 1988, 23(8): 494-497.
- [10] KIER L B. Molecular Orbital Calculation of Preferred Conformations of Acetylcholine Muscarine and Muscarone [J]. Molecular Pharmacology, 1967, 3(5): 487-494.
- [11] 王向东. 食品毒理学 [M]. 南京: 东南大学出版社, 2007.
- [12] 贺浪冲,李绍平,田颂九. 中国药物分析的发展状况与前景 [J]. 中国药学杂志, 2007, 42(20): 1525-1528, 1533.
- [13] 南京药学院. 药物分析 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1980.
- [14] 曾苏,程翼宇. 药物分析学研究进展 [J]. 浙江大学学报(医学版), 2004, 33(1): 1-6.
- [15] 黄承志. 现代药物分析 [J]. 中国科学: 化学, 2010, 40(6): 597-598.
- [16] 徐冉驰,苗红,郑剑恒. 抗体偶联药物吸收、分布、代谢、排泄和毒性特征及分析方法研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28(9): 1087-1093.
- [17] 解笑瑜,甄雪燕,于航,等. 2018 年度药物分析技术研究进展 [J]. 药物分析杂志, 2020, 40(5): 767-784.
- [18] 李成思,卢永昌,王志波,等. 不同地区藏药达乌里秦艽 MEKC 指纹图谱研究 [J]. 西南大学学报(自然科学版), 2019, 41(11): 25-29.
- [19] 郑海慧,陈明毅,钟丹敏,等. 定量代谢组学研究进展 [J]. 药学进展, 2017, 41(4): 254-262.