

• 专 论 •

基于超分子“印迹模板”的中药成药性及制剂修饰研究策略

周 晋^{1,2,3}, 刘 惠^{1,2,3}, 肖美凤^{1,2,3}, 杨岩涛^{1,2,3}, 刘文龙^{1,2,3}, 邓凯文^{3,4*}, 贺福元^{1,2,3*}

1. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208

2. 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208

3. 湖南中医药大学 中医药超分子机理与数理特征化实验室, 湖南 长沙 410208

4. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007

摘 要: 中药为多成分体系, 除了重视单成分成药性研究外, 其重点应放在如何整合单成分成药性规律, 构建适宜中药多成分的成药性研究体系。中药基于中医药基础理论指导, 其成药性已由长期的临床实践经验积累完成, 疗效确定; 目前最关键问题在于怎样对疗效明确的中药成分群进行归属并确定分子间相互作用规律, 开发出组分中药。然而, 怎样在单成分特性理化与生物性质基础上, 整合形成多成分的表现理化与生物性质是中药成药性与制剂制备研究的关键。因此, 中药的成药性研究既要完成单成分成药性的研究, 还要利用中药配伍原理和现代超分子化学理论, 研究中药多成分“分子社会”经配伍后其成药性变化规律, 并与制剂、化学修饰结合起来, 才能最大限度地提高中药新药创制的成功率。中药超分子“印迹模板”的自主“气析”作用规律对中药成药性研究具有重要的理论和实践指导作用。

关键词: 超分子; 印迹模板; 中药成药性; 制剂修饰; 二次开发; 整合

中图分类号: R283.3

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2018)18-4205-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.18.001

Druggability and preparation modification of Chinese materia medica based on supramolecular “imprinted template”

ZHOU Jin^{1,2,3}, LIU Hui^{1,2,3}, XIAO Mei-feng^{1,2,3}, YANG Yan-tao^{1,2,3}, LIU Wen-long^{1,2,3}, DENG Kai-wen^{3,4}, HE Fu-yuan^{1,2,3}

1. College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. Hunan Provincial Key Laboratory of Drugability and Preparation Modification of TCM, Changsha 410208, China

3. Supramolecular Mechanism and Mathematic-Physics Characterization for Chinese Materia Medica, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

4. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China

Abstract: Chinese materia medica (CMM) is a multi-component system. In addition to the study on single-component druggability, the focus should be also on how to integrate the rules of single-component druggability to construct a research system of suitable multi-component druggability of CMM. According to the basic theory of CMM guidance, the druggability of CMM has been accumulated by long-term clinical practice experience, and the curative effect is affirmed. The most critical issue is how to determine the attribution and intermolecular interaction of the well-defined CMM component group and develop a component CMM. However, how to integrate the physicochemical and biological apparent properties of the multi-component based on the apparent physical and chemical properties of the single-component is the key to the study on druggability and preparation modification of CMM. Therefore,

收稿日期: 2018-07-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81573691, 81703824, 81874507, 81803729, 81874344); 湖南省自然科学基金资助项目 (2017JJ3236, 2016JJ4065); 湖南省教育厅基金 (17B200); 湖南省药学会重点学科资助项目; 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室开放基金 (201708, 201705); 2011 协同创新中心资助项目; 国家留学基金资助项目

作者简介: 周 晋, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事药物制剂质量评价研究与中医药超分子与数理特征化的研究工作。

***通信作者** 邓凯文, 副教授, 硕士生导师, 主要从事针灸、中医药超分子与数理特征化的研究工作。E-mail: dkaiwen03@163.com

贺福元, 教授, 博士生导师, 主要从事中药药理学、中药药剂学、中医药超分子与数理特征化的研究工作。
E-mail: pharssharking@tom.com

the druggability study of the single-component medicine and the study of the change rules of multi-component CMM druggability by using compatibility principle of CMM and modern supramolecular chemistry theory are needed to performed to study on the druggability of CMM. The combination of CMM druggability, preparations and chemical modifications can maximize the success rate of the development of new CMMs. The characteristic of the autonomous “Qi-xi” for CMM “imprinting template” of supramolecules has an important guiding role in druggability research of CMM both in theory and practice.

Key words: supermolecule; imprinted template; druggability of Chinese materia medica; preparation modification; secondary development; integration

药物成药性研究的理论、技术与方法攸关新药创制的成本和时间,面对当今动辄就上 10 亿美元,耗时达 10 年之久的新药创制,国内外都十分重视药物成药性研究的科学问题^[1-2]。随着屠呦呦因从中药中发现青蒿素而获得 2015 年诺贝尔奖,我国掀起了中药新药创制热潮,国家也在“十三五”的重大新药创制中将中药成药性研究列为基础性的重大课题^[3-4]。那么怎样在单成分的成药性研究模式基础上,创建适宜于组分中药或组合药物的多成分成药性研究的理论、方法与技术,是中药二次开发必须解决的核心内容。在通过类药、成药性(druggability)、候选药物,直到最后开发成新药的创制过程中,不经修饰可直接开发成新药的毕竟少数,而绝大多数药物需要经过制剂或化学结构修饰才能创制成为优良新药^[5]。众所周知,在生物药剂学中习惯将药物的化学修饰归属为制剂修饰内容,因而将包含了化学修饰的制剂制备修饰与药物成药性研究融为一体,更能提高重大新药创制的成功率。因此,本文先对单成分成药性研究进行总结,然后结合中药超分子“印迹模板”自主“气析”作用规律特征,从多成分配伍的角度探讨中药成药性规律,形成既适宜中药多成分需要,也遵循单成分成药性规律的新药研究方法思路,旨在最大限度地开发与利用中药资源。

1 单成分新药创制与成药性研究的现状

1.1 单成分新药创制研究现状

专利药品是各大跨国制药企业的目标,2013 年全球药品市场销售额达 9 890 亿美元,2015 年近 1 万亿美元^[6-8]。我国绝大部分化学药品是国外的仿制药品,在全球经济一体化背景下,由于缺乏具有核心竞争力的产品,我国制药企业面临越来越大的生存压力,迫切需要具有市场竞争力的创新药物的出现。然而我国从 1993 年开始实施化合物专利,强调药物创新已有几十年,国家和企业为此也投入了不少的经费,我国的专利、论文的数量在世界上已占 1/3^[9-11],除从中药开发出的青蒿素外,真正被世界

接受的我国原创药物几乎没有。为了促进我国医药产业的发展,满足全国人民日益增长的防病治病的需求,我国在制订国家中长期科技发展纲要中,将“重大新药创制”列为 16 个专项之一^[12]。经过近 10 年的实施,效果不明显,其中重要的原因是随着现代科学技术对新药地不断发现,剩下的化合物成药性几率越来越少。目前 FDA 已批准化学药物 4 252 种^[13],我国收载中成药 7 260 种^[14]。从 1990 年到 2015 年,美国企业的研发投入从约 80 亿美元上升至 300 亿美元,每年新活性物质的上市数量基本保持在 30~40 个。据 FDA 统计,美国的创新药效率大体为 10 000 个化合物中有 250 个可以进入临床前研究,其中只有 5 个能够进入临床研究,最终只有 1 个能获得上市,总体的成功效率为万分之一,平均每个新药耗费为 25.58 亿美元^[7,15]。尽管如此,众多大型制药企业不惜投巨资进行新药研究,原因在于开发出一个新药,在专利保护期可获得 200~300 亿美元的丰厚利润,新药研究是一个既“输得起”,也“赢得起”的行业。因此新药研究的成功率非常重要,其中的成药性探索起到重要的作用。

1.2 单成分药物成药性研究的现状

药物在体内大体可以分为 3 个阶段:分别是药剂学阶段如剂型崩解、有效成分溶出、溶解速率、溶解度、化学稳定性等^[16];药理学阶段如生物利用度,首关效应,主动转运,外排泵作用,Ⅰ、Ⅱ相代谢,血浆蛋白结合,血脑屏障等^[17];药效学阶段如靶标作用强度、选择性、与非靶标作用、细胞毒性、致突变作用、胚胎毒性、遗传毒性、心脏毒性等^[18]。纵观一个药物从给药开始的全部过程,药物在体内的作用可分为两大类:一是对需要的靶标产生的药效强度、选择性作用,二是对非靶标产生的作用也就是毒副作用,这些都是能否成药的关键。

成药性的概念和应用源于单一成分为治疗主体的化学药领域,是指具有足以使活性化合物能够进入临床Ⅰ期试验的 ADME [机体对外源化学物的吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢

(metabolism) 及排泄 (excretion) 过程] 性质和安全性质^[19]。因此, 成药性与类药性是不同的。类药性是对先导化合物的要求, 成药性是对先导化合物优化并实现候选药物的目标, 成药性比类药性难度大得多^[20]。成药性要与其药理活性相匹配, 药效的强度和选择性要与药物的物化、生化、药代、安全、新颖等成药性质达到一种平衡。药理活性、成药性及分子结构三者之间的关系, 可以比喻成药理活性是核心, 成药性是载体, 和谐统一于分子结构之中。新药的研究通常是从药理活性入手, 从体外活性到体内活性, 从小动物到大动物, 最终到临床试验, 这是一个普遍的过程。但是, 人们往往过度地注重药理活性, 忽视了成药性, 结果却得不到新药。因此, 在优化药理活性的过程中不能忽略成药性, 这是在进行新药成药过程中特别需要注意的问题。成药性中的物化性质是药物与物理性介质作用的表现, 生化性质是药物在离体生物介质中的表现, 药动学性质是药物被机体作用的表现, 毒副作用是药物对机体非靶标作用的表现。药效性质是药物对机体靶标作用的表现。前 4 个方面是对药效性质的保障, 希望对机体靶标呈现出最佳状态。潜在药物作用靶标的发现对成药性研究非常重要, 可通过药物的基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学的干扰实验来确定药物与靶点的关系, 目前较好的方法是采用跨数据库的网络药理学拓扑关联的方法分析药物与靶点的关系, 再采用网络动力学的方法进行实验验证, 最后再通过“敲出、敲入”的方法确定药物与靶点的关系。可采用二维凝胶电泳、基质辅助激光解析飞行时间质谱、电喷雾质谱、双杂交系统和免疫印迹等分析和鉴定候选蛋白质; 采用酵母双杂交系统和胞质双杂交系统分析蛋白质与蛋白质相互作用; 采用 RNA 干扰 (RNAi)、反义核酸、核酶和基因芯片技术分析药物靶标的转录水平, 再结合化学基因组学技术实现潜在药物对靶标作用的新发现^[21-22]。而对以上这些性质来说, 药物的化学结构是本质。对于化学结构方面的要求, 有机小分子药物相对分子质量不要太大; 形状应与靶标结合部位的形状互补; 应带有一定数量的电荷, 有助于药物的溶解; 不能没有氢键供体和氢键受体, 也不能多; 极性表面积大小也有一定的要求; 可旋转键既不能多, 也不能“铁板一块”, 要有环有链, 刚柔并蓄; 不能有化学活泼基团和原子。对此, Lipinski 分析了临床大量口服药物的分子结构, 根据归纳和

提炼出的经验性特征, 提出了类药 5 原则, 成为筛选先导药物、构建成药性化合物库的重要标准。

总之, 单成分的成药性研究时间较长, 方法多样, 积累了丰富的药物与靶标作用经验, 据此可借鉴用于中药多成分成药性的研究, 但其核心问题是怎样在单成分成药性研究规律的基础上整合创建适用于中药多成分体系的研究方法。

2 中药新药开发的现状与成药性研究

自从 2008 年实行重大新药创制专项以来, 我国的中药新药研究基本上是按照传统的中药制剂的研究方法, 由于有长期的临床疗效做基础, 对于中药的成药性并不关注, 造成了中药以新药的形式出口的艰难窘境。自从 2015 年屠呦呦因发现青蒿素获得诺贝尔奖以来, 中药新药的研究日益受到重视。由于目前天然药物开发成本高昂、耗时过长, 成功率低, 如果对中药仍然采用单成分化学的研究模式可能会重蹈覆辙, 为此国家在《重大新药创制科技重大专项 2015 年重点内容方向》中确立了中药“成药性”研究为重要“核心技术”^[19], 提出研究包括“提高药物成药性的核心共性技术, 基于细胞药物等筛选模型以及针对细胞内靶向药物的成药性评价技术”等内容。中药成药性研究如何在单成分成药性研究的基础上建立适应中药多成分及中医方证关联要求的研究模式是重大新药创制的重中之重。

2.1 中药成药性的本质分析

从成药性角度分析, 传统中药与现代中药在中药成药性评价方法方面有一定的差异。传统中药(临床方来源)是源于中医临床所使用的疗效明确的药方, 应在已知疗效的前提下阐述成药性机制, 故其成药性任务应主要是阐述已有多成分配伍的原理。而现代中药(科研方来源)则源于对药材中成分及药理作用的认识, 是通过体外筛选、动物实验和临床开发得到的, 因此其成药性任务应是设计合理的多成分配伍方案。现代中药的重大新药创制研究, 可以以国际上多成分药物针对多靶点的治疗方法为借鉴。如从绿茶中提取出来的外用药 Veregen 和龙血巴豆中提取出来的口服药 Fulyzaq^[23-24], 标志着多成分药物研发将成为未来创新药物研发的重要发展趋势, 这也为现代中药新药创制提供了重要机遇。目前学术界对药物的多成分、多靶点认识也已经取得广泛共识。但国内基于多靶点协同治疗的多成分药物研发相对缓慢, 尚未有成熟的研发支撑体系。因此, 无论从组分中药或组合制剂的新药研究都亟

需建立适宜中药多成分的成药性研究理论体系与技术支持平台。

尽管中药成药性的研究刚处于起步阶段,但其可借鉴单成分成药性的成熟研究方法。中药成药性是在多成分整体呈现药理作用基础上,能够进入临床 I 期试验的药理化、生物学、药效及毒效特性的研究^[25-27]。也就是开展多成分同时测定的暴露研究,即通过靶点及血中暴露的多成分配伍关系研究,追溯制剂中的多成分配伍关系。中药成药性的实质是药效反应呈现时,各靶点暴露的多成分配伍,并且可以向前追溯到血中暴露的多成分整体的相关研究,包括各单成分的成药性、单成分的体内动态过程、多成分间的相互作用以及暴露-反应关系研究。中成药成药性不同于化学药成药性的单一化合物分子层面属性,而应体现中药多成分整体的综合属性。基于此,中药成药性所界定的制剂中多成分配伍属性,应至少包括多成分的定性、定量和比例关系以及制剂中多成分配伍整体在机体动态过程的暴露-反应关系。因此,中药成药性研究的核心问题是多成分相互作用问题,即包括吸收过程的转运蛋白相互作用、代谢过程的代谢酶相互作用和药效过程靶点相互作用等问题。但中药成药性依然不脱离成药性定义所界定的“可进入临床 I 期试验的相关性质总和”的本质。

由于中药成药性研究是对“分子社会”间作用的研究,运用超分子“印迹模板”自主作用规律来阐述中药成药性规律更易实现目标。

2.2 中药成药性超分子“印迹模板”研究的核心内容

2.2.1 中药对人体作用遵循超分子“印迹模板”自主作用规律 中药为多成分体系,对人体的作用遵循超分子“印迹模板”自主作用^[28],故其成药性研究也应建立在生物超分子作用规律基础上。首先应从定性的角度揭示中药体内外产生成药性的超分子化学规律,亦是在 ADME 过程中产生效与毒成分的超分子“印迹模板”特征及对证靶点(指标)的作用定性定量规律^[29]。因此,从超分子化学和药(毒)理学的角度来讲,中药成药性研究就是研究各成分群“印迹模板”对病证的药效靶点(指标)和毒效靶点(指标)作用的整合分析。因此,中药成药性研究的本质就是对中药与人体超分子“印迹模板”自主作用规律的定性定量研究。

“印迹模板”概念来源于 Fischer 的酶与底物作用的“锁与钥匙模型”以及 Pauling 提出的抗体形

成学说^[30-31],与药理学经典的受体-配体理论具有极大的相似性,能解释受体-配体理论。但又与其有不同之处,是以某一特定的目标分子(模板分子、印迹分子、烙印分子)为模板,制备对该分子具有特异选择性聚合物的过程,其属于超分子化学中主客体化学研究范畴,能体现自组织、自组装、自识别与自复制的特点^[32]。超分子“印迹模板”概念是化学上的分子结构概念,是“在空间结构和结合位点上能完全匹配的模板物”,对中药成分来说既是其分子结构的活性空间结构,也可以说是活性原子团的空间排列点阵,能从化学物质的本源上说明主客体分子(在一定程度下是受体-配体理论)的普遍作用规律。例如,吗啡、喷他佐辛、哌替啶、芬太尼、美沙酮等均可与脑啡肽竞争性结合作用于大脑阿片受体,起到相同的中枢镇痛作用,然而吗啡、喷他佐辛、哌替啶、芬太尼、美沙酮等镇痛药的结构与由酪氨酸、甘氨酸、苯丙氨酸与亮氨酸组成的亮氨酸脑啡肽和由酪氨酸、甘氨酸、苯丙氨酸与蛋氨酸组成甲硫氨酸脑啡肽的结构差异较大^[33]。这就说明产生同样的药(毒)理作用可以由不同的物质组成,因此,单用受体-配体、结构-配体理论不能做深层次解析,自然只能将脑啡肽受体的 3 点结合抽象成“印迹模板”的空间结构表达。

中药多来源于动植物生命体,必然是一个巨大的超分子体系。其糖类、氨基酸、蛋白质、生物碱、醌类、香豆素、木脂素、黄酮类、萜类、挥发油、脂肪油、甾体、三萜、鞣质等有效成分群既体现小分子“印迹模板”特性,又可通过复合、络合、螯合等作用形成超分子;糖类、氨基酸、核苷酸又可作为功能单体合成超分子聚合物,亦细胞组织结构^[34]。因此,中药中的各种小分子之间以及与机体都能按“印迹模板”形成生物超分子体而产生作用,这便是进行中药成药性研究的生物超分子化学物质基础。

基于超分子化学,中药成分群是生物超分子体“印迹模板”的聚集体,也是自然界“分子社会”自主作用结果^[35]。人体也是生物巨复超分子体系,包括了单分子、超分子、聚合超分子及巨复超分子构成的复杂超分子体,各级分子按“印迹模板”产生“气析”作用,这就决定了中药产生药(毒)效物质基础。带有“特征基团”(印迹模板)的中药进入人体,在 ADME 过程就会按“特征基团”(印迹模板)而产生药效与毒效作用,宏

观上表现出中药药性与功效。具有相似或相同“特征基团”(印迹模板)中药成分,毒效与药效作用规律可能类似,存在累积叠加显效;其谱动力学、谱毒(效)学、谱毒(效)动力学行为类似,可以进行成药性整合简并处理。因此,中药单体成分浓度低而宏观显效(各环节“印迹模板”成分效应的叠加)、单体成分浓度高而毒性强(相同“印迹模板”作用效应),多个成分浓度低而毒性弱(不同“印迹模板”成分效应叠加)等用药整合现象都可用生物超分子化学进行研究。

由此便可以得出:中药成药性研究贯穿超分子化学,受控于“印迹模板”特征,亦具有相同或相似的超分子“印迹模板”的中药成分体现相似或相同的毒与效整合叠加显效趋势,相似的生物药剂学与药物动力学特征,用其来整合研究中药成药性是最好的化学科学工具。

2.2.2 中药成药性的超分子化学研究 此研究是在目前超分子化学研究方法的基础上,结合中药与人体生物超分子“印迹模板”特征及其自主作用规律进行研究,常用的方法:①量子化学方法,包括从头算法(Ab initio)、哈特里-福克方程(Hartree-Fock)、交换控制单元(SCF)、匹配追踪算法(MP)和可测试性设计(DFT)等方法,但多适用于分子较小的超分子体系,对于大分子多采用分子对接和Wiener、Hosoya、Randic等分子拓扑学指数理论进行研究;②波谱方法,包括UV、IR、MS及NMR,比较不同分子组成情况下其特征峰的变化,从而推断其基团(印迹模板)的变化;③微量热测定法,采用微量热仪器,测定不同组分的吸附热、滴定热,从而推知超分子“印迹模板”的结合稳定性;④色谱法,比较在薄层色谱板中加与不加客体分子情况下各斑点色谱行为的变化,比对分析不同分子组成情况下各特征峰的波数变化,从而分析超分子结构信息;⑤表观相对分子质量测定法,按冰点下降法测定不同组分的表观相对分子质量;⑥电镜观察法,包括采用电镜扫描观察超分子产物特征等;⑦代谢组学法,采用代谢组学法进行研究,探讨成分与靶点的“印迹模板”关系^[36];⑧其他方法,包括化学动力学法、网络拓扑学法、谱效动力学法,可测定分子间的作用参数来探讨形成超分子的可能性及稳定性。

3 中药成药性的制剂制备修饰

通过中药成药性的研究可以获得中药能否进一

步按组分中药或组合药物,甚至单个化合物开发成新药的可能性,对于能够开发成新药的中药成分则可以列入候选药物,再进行药学、药效学与临床研究,最终开发成新药。对于成药性差的中药成分,可以按生物药剂分类系统进行分类,对于II、III类药物可进行制剂修饰和结构修饰。其中制剂修饰亦可合理改进中药制剂制备技术。

3.1 中药成药性制剂学修饰

中药成药性制剂学修饰包括中药提取、物性改造、控缓释及靶向制剂修饰等。

3.1.1 中药提取 中药有效成分群提取工艺优劣直接关系到能否获得中药复方目标有效成分群。20世纪80年代,有学者^[37-38]以Fick第一定律为理论基础,建立了溶质扩散的动力学方程。随后,以浸提机制与扩散理论为基础,建立了中药浸提过程动力学模型^[39-40],以传质定律为基础,建立了中药提取优化模型^[41-42],其中本团队基于扩散系数原理建立中药提取动力学模型^[43-45]。本模型设立完整的工艺参数,建立了浓度经时动力学曲线,既有单成分的不同提取方法数学模型,也有以指纹图谱关联的多成分的中药提取谱动力学数学模型及参数体系,并遵循中药材群体质量的Hardy-Weinberg平衡与溶解规律原理,创立了中药材一次投料量、提取动力学和溶度参数表征相结合的动态中药成分群溶解度规律的理论实验研究方法。

3.1.2 提取物物性改造 适宜于中药成药性研究的重要改造技术主要是利用制剂学方法,根据成分特征参数与多成分叠加而形成的表观参数的传递规律,进行中药多成分理化性质的修饰。

3.1.3 中药控缓释及靶向制剂修饰 ①中药多成分的控缓释制备技术:对于药物动力学参数不适宜直接给药,可通过控缓释制剂进行药物动力学行为修饰,单成分药物控缓释制剂制备技术成熟,中药多成分的控缓释制剂可在单成分控缓释制剂的基础上按“整体受控”“同步溶蚀”“多质点释药”的受控思路,结合超分子“印迹模板”自主作用原理,创建中药控缓释制备技术。②基于超分子“印迹模板”自主识别的中药靶向制剂制备技术:中药复方为生物体超分子“印迹模板”客体的聚集体,可采用“印迹模板”技术来控制中药成分分类群,实现超分子“印迹模板”自主识别“药辅并用”的中药靶向制剂制备技术。

目前中药靶向制剂的研究理论、实验和临床实

践均不成熟,主要原因是现有靶向制剂制备原理与方法适用于单成分药物,难适用于多成分的中药复方;难指导中药靶向制剂研究;中药复方哪些成分需靶向,哪些成分不需靶向无统一理论指导;单成分靶向制剂主要发挥辅料作用,通过制剂修饰而实现靶向,中药复方可通过君、臣、佐、使配伍应用,采用引药归经的方法实现自主靶向。建立基于超分子“印迹模板”的“制剂单位”“整体受控”和“药辅并用”制剂技术,首先需研究能体现单成分特性的中药“制剂单位”,然后采用制剂控制技术对“制剂单位”成分群控制,在这个过程中还要突破“药辅并用”技术,亦根据中药配伍理论和现代有效成分分析结果,在尽可能弄清有效成分的基础上,视成分间互为“药物与辅料”,做到“药辅并用”进行制剂制备;建立基于“使”药配伍引诸药直达病灶,又能被现代超分子化学“印迹模板”(中药归经原理)诠释的中药复方靶向制剂的技术体系^[46],目前本团队已建立了以归肝经“印迹模板”为载体的靶向制剂制备方法。除此,还有固体分散体、包合物可修饰难溶性药物的溶解性,脂质体、纳米粒、微囊等技术修饰药物的渗透性和靶向性。

3.2 中药成药性的化学改造作用

中药化学改造包括结构改造和配伍修饰。天然产物具有多样性和复杂性结构,多含立体化学中心,氮和卤素含量低。天然活性物质是良好的先导化合物,但不一定满足成药性要求,需要进行结构修饰和优化。结构改造的要旨^[47]是根据中药原方(原药材)的功能主治,分析全方成分与病证靶点的作用关系,然后采用以平衡常数为表征的网络药理学进行成分靶点验证,再根据共同作用靶点与成分的关系,分析成分基的“印迹模板”特征,亦根据天然产物的分子大小和复杂程度,采取不同的化学处置方式,将复杂和较大的分子做结构剖裂,去除冗余原子;研究构效关系,提取药效团,实现骨架迁跃,获得新结构类型分子(配基域或“印迹模板”结构);消除不必要的手性中心,保留与靶标结合的必须的构型与构象;全合成实现工业化,保护环境与资源。天然产物结构改造的策略:提高活性强度和选择性作用;改善物理化学性质;提高化学和代谢稳定性;改善生物化学性质;改善药动学性质;消除或降低毒副作用和不良反应;获得知识产权保护。除此之外,还可根据中药“七情”用药规律进行多成分配伍的研究,增加效应基团数,减少毒副

基团数目,包埋毒副效应基团,暴露效应基团,其中超分子化学可起到重要的理论指导作用。

4 重大新药创制对中药成药性的要求

药物“成药性”的研究不只符合类药5原则,更是对药物基本属性的探讨。由此可以看出,重大新药创制已经从对分子静态结构要求发展到动态代谢要求,其目标是综合属性要求。就中药而言,对中药成药性的探讨也已经扩展到动态发展的层面,不仅要揭示中药中所含成分静态内容,还要揭示中药成分药效过程的体内动态内容。

5 结语

针对靶点或含靶器官暴露的中药多成分配伍比例研究,并追溯靶点比例源头的制剂多成分比例关系,创制源于中药的现代多成分候选药物,再进行整体药效的确证和系统的成药性评价研究。探索建立源于临床确有疗效中药及其复方的多靶点创新药物研发模式,研制出一批符合慢性、多基因疾病治疗需求和具有显著临床疗效的源于中药的现代化复方多成分新药,并进一步培育成中药国际大品种,不但对中药国际化临床研究与注册起到示范作用,也能从学术国际共识和示范角度,提高中药的国际影响力。

在借鉴单一成分的化学药成药性研究思路与模式时,应尊重和重视中药多成分同时作用的现实与特点,需发挥中药的“多成分、多靶点、多途径”综合起效的作用,而创立中药多成分成药性分析法任重而道远。

参考文献

- [1] 阳长明. 中药复方新药研究的质量设计、质量完善与技术审评的分阶段要求 [J]. 中草药, 2017, 48(16): 3253-3258.
- [2] 柴慧婷, 刘振明, 王志锋. 浅析药物创新体系初步建立和中国医药企业创新进展 [J]. 华西医学, 2018, 33(3): 359-363.
- [3] 刘霁堂, 凌子平. 青蒿素发明的历史追踪及启示 [J]. 新中医, 2018, 50(3): 1-5.
- [4] 连漪. 新药专项八年的创新之路 [J]. 中国卫生, 2017(4): 77-78.
- [5] 段艳冰, 黄德虎, 刘实, 等. 磷酸酯化在新药开发中的应用 [J]. 医药导报, 2011, 30(8): 1056-1057.
- [6] 徐为人, 汤立达. 加强成药性综合评价提高我国新药创制效率 [J]. 中国医药技术经济与管理, 2007(7): 6-12.
- [7] 高婧, 杨悦. 全球创新药物研发趋势分析 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(24): 2764-2769.
- [8] Evaluate Pharma. 2015年全球医药行业预测, 展望2020年(IV) [J]. 药学进展, 2015, 39(11): 855-869.

- [9] 刘菊芳. 药品标准与专利 [J]. 中国药品标准, 2005(5): 15-19.
- [10] 明志会, 黄文杰, 刘彩连, 等. 药品专利分级分类指标体系研究 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(11): 1233-1237.
- [11] 王玫黎, 谭 畅. 挑战与回应: 我国药品专利制度的未来——以药品专利与健康权的关系为视角 [J]. 知识产权, 2017(2): 41-47.
- [12] 张永祥. “重大新药创制”重大专项十年回顾与展望 [J]. 神经药理学报, 2017, 7(2): 1-2.
- [13] 王 娟, 李学军. 网络药理学与药物发现研究进展 [J]. 生理科学进展, 2011, 42(4): 241-245.
- [14] 宋民宪, 杨 明. 新编国家中成药 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [15] 黄胜炎. 2015 年全球新药三大特点 [N]. 医药经济报, 2016-01-18(F03).
- [16] 赵悦清, 柳文洁, 程泽能. 口服固体制剂的体外溶出试验及体内相关性研究进展 [J]. 中国药房, 2018, 29(12): 1718-1723.
- [17] 冯彬彬, 张建海, 徐晓玉, 等. 中药复方药动力学研究进展 [J]. 中草药, 2009, 40(S1): 77-79.
- [18] 秦雪梅, 李爱平, 刘月涛, 等. 多效中药定向药效成分研究策略 [J]. 中草药, 2017, 48(5): 847-852.
- [19] 刘 春, 蒋 煜, 刘 洋, 等. 中药成药性本质分析及其与重大新药创制的关系 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(3): 434-437.
- [20] 郭宗儒. 药物的杂泛性 [J]. 药科学报, 2011, 46(4): 361-369.
- [21] Sugaya N, Ikeda K. Assessing the druggability of protein-protein interactions by a supervised machine-learning method [J]. *BMC Bioinform*, 2009, 25(10): 263-276.
- [22] Landry Y, Gies J P. Drugs and their molecular targets: An updated overview [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2008, 22(1): 1-18.
- [23] 周 华. 美国第一个植物药 Veregen™ 简介及其对中药研发的启示 [J]. 中药新药与临床药理, 2008, 19(4): 326-328.
- [24] 敬志刚, 陈永法, 叶正良, 等. FDA 批准的第一例口服植物药 Fulyzaq 情况及启示 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(3): 421-423.
- [25] 刘 瑶, 洪 岚, 余露山, 等. 创新药物转化研究中 ADME 的评价 [J]. 药科学报, 2011, 46(1): 19-29.
- [26] 郭宗儒. 毒性风险与药物分子设计 [J]. 药学进展, 2012, 36(1): 1-13.
- [27] 郭宗儒. 化合物效率与先导物优化 [J]. 药科学报, 2013, 48(12): 1755-1762.
- [28] 贺福元, 贺 红, 邓凯文, 等. 超分子“印迹模板”(药素) 特征的中药药理学研究方法探索 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(21): 4313-4318.
- [29] Sambrook M R, Notman S. Supramolecular chemistry and chemical warfare agents: From fundamentals of recognition to catalysis and sensing [J]. *Chem Soc Rev*, 2013, 42(24): 9251-9267.
- [30] 何春兰, 陈 忠, 赵 博, 等. 分子印迹技术应用与药物研究的新进展 [J]. 重庆中草药研究, 2017(2): 31-39.
- [31] 焦佳琪, 薛燕斌, 杨慧珍, 等. 分子印迹技术在药物提取领域的应用和展望 [J]. 中国药物与临床, 2018, 18(2): 214-218.
- [32] 尹小英, 袁友泉, 江一帆, 等. 分子印迹聚合反应中功能单体与模板分子间作用力的光谱分析 [J]. 光谱学与光谱分析, 2010, 30(8): 2211-2214.
- [33] Simantov R, Snyder S H. Morphine-like peptides in mammalian brain: Isolation, structure elucidation, and interactions with the opiate receptor [J]. *Proceed Nat Acad Sci USA*, 1976, 73(7): 2515-2519.
- [34] 夏赞韶, 贺福元, 邓凯文, 等. 中药分子印迹技术对中医药理论的特殊影响 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(8): 1266-1270.
- [35] Park S L, Lee S Y, Park K M, et al. Supramolecular networking of macrocycles based on exo-coordination: from discrete to continuous frameworks [J]. *Accounts Chem Res*, 2012, 45(3): 391-403.
- [36] 王 卓, 张青山, 毛 茜, 等. 代谢组学在中药毒性评价中的应用 [J]. 中医药学报, 2014, 42(6): 85-89.
- [37] Long V D. Aqueous extraction of black leaf tea. III. Experiments with a stirred column [J]. *Int J Food Sci Technol*, 1979, 14(5): 449-462.
- [38] Spiro M, Siddique S. Kinetics and equilibria of tea infusion: Kinetics of extraction of theaflavins, thearubigins and caffeine from Koonsong broken pekoe [J]. *J Sci Food Agric*, 1981, 32(11): 1135-1139.
- [39] 储茂泉, 古宏晨, 刘国杰. 中草药浸提过程的动力学模型 [J]. 中草药, 2000, 31(7): 504-506.
- [40] 储茂泉, 古宏晨, 刘国杰. 中草药浸提温度对有效成分浸出浓度的影响 [J]. 中草药, 2001, 32(1): 22-23.
- [41] 李有润, 郑 青. 中草药提取过程的数学模拟与优化 [J]. 中草药, 1997, 28(7): 399-401.
- [42] Hou K, Zheng Q, Li Y, et al. Modeling and optimization of herb leaching processes [J]. *Comp Chem Eng*, 2000, 24(2): 1343-1348.
- [43] 贺福元, 邓凯文, 杨大坚, 等. 中药材成分提取动力学数学模型的建立及参数分析 [J]. 数理医药学杂志, 2005, 18(6): 513-517.
- [44] 刘文龙, 贺福元, 张喜利, 等. 鱼腥草挥发油中甲基正壬酮的提取动力学参数测定及分析 [J]. 中医药导报, 2008, 14(11): 10-12.
- [45] 贺福元, 邓凯文, 吴德智, 等. 左金方与黄连中小檗碱型生物碱提取动力学差异性的研究 [J]. 中成药, 2009, 31(9): 1354-1359.
- [46] 廖 琼, 杨岩涛, 刘志刚, 等. 从茜草素的超分子印迹作用探讨中药归经体外研究方法 [J]. 中草药, 2015, 46(22): 3364-3369.
- [47] 郭宗儒. 天然产物的结构改造 [J]. 药科学报, 2012, 47(2): 144-157.