

分子模拟技术在释药技术中的应用

张卫敏¹, 任晓文^{2,3*}, 徐为人^{2,3}, 孟凡翠³, 汤立达^{2,3}

1. 天津中医药大学 研究生院, 天津 300193

2. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

3. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

摘要: 环糊精包合技术和缓控释技术是发展较快的释药技术, 分子模拟技术在这两种释药技术中的应用也越来越多。简述环糊精包合技术和缓控释释药技术的优点、影响因素和释药原理, 介绍几种重要的分子模拟技术在环糊精包合技术和缓控释释药技术中的应用, 并给出了分子模拟技术在具体应用中的力场及模拟的条件, 分析分子模拟技术在环糊精包合技术和缓控释技术中应用的优点和难点, 展望分子模拟在其应用中的前景, 指出分子模拟技术有望成为研究释药技术的一种常规的工具。

关键词: 分子模拟技术; 分子动力学模拟; 分子力学模拟; 环糊精包合技术; 缓控释释药技术

中图分类号: R94 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 6376 (2012) 02 - 0086 - 04

Analysis on application of molecular simulation in drug delivery technology

ZHANG Wei-min¹, REN Xiao-wen^{2,3}, XU Wei-ren^{2,3}, MENG Fan-cui³, TANG Li-da^{2,3}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: In recently year, technology of cyclodextrin inclusion and controlled release drug delivery systems have been developed at top speed, especially, the research of drug delivery technology by using molecular dynamics simulation as well as has grown rapidly. This review describes the advantages and influencing factors about the technology of cyclodextrin inclusion and controlled release drug delivery, introduces the methods of the molecular dynamics simulation and system of field force applied in those researches, evaluates of the status of their application. Based on those, author points out the outlook in the future study.

Key words: molecular simulation technique; molecular dynamics simulation; molecular mechanics simulation; cyclodextrin inclusion technology; controlled release technology

药物释放技术近年来有了很快的发展, 其在药物制剂乃至整个药学中占有重要地位, 其中环糊精包合技术和缓控释释药技术是比较常见的释药技术, 随着计算机技术的推广以及分子力场的发展, 分子模拟应用于药物释放的研究越来越多。本文简述环糊精包合技术和缓控释释药技术的优点、影响因素和释药原理, 介绍几种重要的分子模拟技术在环糊精包合技术和缓控释释药技术中的应用, 并给出了分子模拟技术在具体应用中的力场及模拟的条件, 分析分子模拟技术在环糊精包合技术和缓控

释技术中应用的优点和难点, 对分子模拟在释药技术中的应用进行展望。

1 分子模拟技术在释药技术中的应用

1.1 分子模拟在环糊精对药物包合作用中的应用

环糊精(cyclodextrin, CD)是比较常用的包合材料, 通常是由6~8个D-吡喃葡萄糖分子以 α -1, 4糖苷键连接而成的环状化合物^[1-2], 外亲水内疏水的空心圆锥结构使药物可以全部或部分包合在其中^[3], 通过对药物的包合作用, 可以增加药物的溶解度和溶出速率, 增强药物的稳定性, 提高生物利

收稿日期: 2011-12-20

基金项目: 国家重点基础研究发展计划项目(2010CB735602); 国家重大新药创制专项(2011ZX09401-009, 2010ZX09401-307-1-1)

作者简介: 张卫敏, 天津中医学院硕士研究生。E-mail: zhangweim2008@163.com

*通讯作者 任晓文 Tel: (022)23006953 E-mail: renxw@tjipr.com.

用度；掩盖药物的不良气味和降低刺激性等，因此，得到理想的包合物是分子改性的重要途径。目前主要的模拟方法应用如下。

1.1.1 分子力学方法的应用 Tablet 等^[4]以分子力学的方法模拟了3-羧基-5,6-苯并香豆素和多种环糊精包合的相互作用，发现无论在真空还是水溶液中，物质的量比例为1:1和1:2时3-羧基-5,6-苯并香豆素环糊精包合物中范德华作用为主导，但是对于带电基团，在真空中静电起主导作用，在水中静电作用和范德华作用相当。

1.1.2 对接和分子力学方法的应用 王博等^[5]采用 Schrodinger 软件包对阿德福韦 β -环糊精 (PMEA- β -2-CD) 包合物进行了理论研究，受体 β -环糊精结构取自剑桥晶体结构库中“HEGXUM”的晶体复合物，不同价态的配体 PMEA 在 OPLAS2005 分子力场下进行优化后，以对接方法研究包合作用。模拟结果发现， β -CD 与 PMEA 容易形成 PMEA- β -CD 包合物；分子间的范德华作用起主要作用，静电作用起次要作用；包合的模式受 β -CD 物质的量比例和 PMEA 带电状态的影响。王博等^[6]还用类似的方法研究了不同羟丙基取代模式对 β -环糊精包合苯基丙烯酸类结构的影响，研究发现羟丙基- β -环糊精羟丙基的取代位置和苯基丙烯酸母核结构上羟基取代位置可以明显影响包合物的形成和包合的方式。

1.1.3 分子动力学 (molecular dynamics, MD) 方法的应用 Jadhav 等^[7]用 Discover 程序模拟了 β -环糊精对达那唑的包合作用，初始的 β -环糊精构象来自 Protein Data Bank，采用一致性价分子力场 (consistent valence force field, CVFF) 优化得到原子电荷和势能。包合物体系经最速下降法 (steepest descents) 和共轭梯度法 (conjugate gradients) 优化，通过动力学轨迹来分析药物和环糊精的相互作用能，发现包合物总能量有所降低，可以形成稳定的包合物。通过 ¹H-NMR 分析发现达那唑很好的包合在环糊精中，和分子模拟的结果一致。姚雪霞^[8]运用 MD 和 MM-PBSA (molecular mechanics/ Poisson Boltzmann surface area) 相结合的方法预测了 β -环糊精和甾体类药物分子包合的模式。所有的计算通过 AMBER 程序包来完成，采用 ff03 力场和 gaff 有机小分子力场，运用 MM-PBSA 方法计算了两种包结模式下包结的自由能，发现 β -CD 和甾体药物包合的主要驱动力是范德华作用，而溶剂化能和焓

变则不利于体系的包结。

1.1.4 蒙特卡洛 (MC) 方法模拟应用 Cairo 等^[9]以蒙特卡洛方法模拟了 β -环糊精和3种抗炎药物的包结作用，采用的力场为 AMBER、PCFF，通过分析包合物焓值的变化发现3种药物都可以和 β -环糊精形成稳定的包合物，和实验数据一致。

1.2 分子模拟技术在缓控释药技术中的应用

缓控释药技术可以使药物达到零级或一级速度释放，血药浓度平稳；可以延长药物作用时间，减少给药次数；降低胃肠道的不良反应，减少副作用；使用方便，增加病人的顺应性等优点^[10]。常用的缓控释技术有膜控释技术、骨架控释技术、渗透泵技术和高分子交换树脂技术。骨架释药技术是指药物以分子或微粒形式均匀分散在各种载体材料中，其释药原理主要是药物扩散和骨架材料的溶蚀以及溶出理论^[11]。膜控释技术主要是指药物被包裹在聚合物膜内，形成贮库的药物释放技术，其主要的释药原理为药物扩散。渗透泵技术是缓控释药技术的典型代表，以渗透压作为释药的动力，是一种可以达到零级释放动力学的释药技术^[12]。渗透泵释药技术的原理是外界的水或消化液通过半透膜进入渗透泵而药物不可以透出，泵内的渗透性药物或辅料溶解产生较高的渗透压推动药物从释药孔泵出。目前的模拟方法主要有耗散粒子动力学模拟和分子动力学模拟两类。

1.2.1 耗散粒子动力学模拟的应用 Guo 等^[13]通过耗散粒子动力学模拟 (dissipative particle dynamics, DPD) 来分析环氧乙烷-b-丙交酯聚合物 (PEO-b-PLA) 对紫杉醇的缓释作用，整个模拟过程通过 Materials Studio 4.0 软件 (Accelrys) 中的 DPD 程序实现，通过 PDP 模拟来分析紫杉醇聚合物体系的微观结构和性质，发现对紫杉醇起缓释作用的主要是丙交酯，丙交酯的手性和长度可以影响紫杉醇的释放，X-射线衍射研究进一步证实了分子模拟的结果。所有的模拟结果和实验数据一致说明 DPD 模拟为了解缓控释药物的释放提供一个强有力的武器。

1.2.2 分子动力学模拟的应用 Subashini 等^[14]利用分子动力学的方法模拟了不同药物分别被不同载体材料摄取的情况，整个模拟采用 Gromacs 3.3 软件包，采用 Gromacs 力场 (ffgmX)，通过模拟结果分析药物和载体的作用能、形成氢键的个数及均方根偏差 (RMSD) 等参数，发现药物和载体的疏水

作用越强,形成的氢键个数越少,均方根偏差越小时药物的载体摄取率越大,载体的缓控释作用越好。武毅君等^[15]通过 Gromacs 4.0 程序包, Gromacs 53a6 力场对木犀草素和木犀草苷在羟丙基甲基纤维素中的释放行为进行了分子动力学模拟。模拟分析了木犀草素和木犀草苷在羟丙基甲基纤维素中的释放速度和作用能,模拟结果表明,选择距离 1.5 nm、速度 0.3 nm/ps 和距离 2.1 nm、速度 0.1 nm/ps 两个条件的理论模型能够基本反映亲水凝胶膨胀过程中药物与凝胶的作用模式,从而预测药物的释放行为。在亲水凝胶中,木犀草素的释放快于木犀草苷,木犀草苷可能更适合以亲水凝胶方式实现缓释。

2 分子模拟技术在释药技术中的应用效果分析

2.1 药物环糊精包合物方面

分子模拟技术在环糊精包合技术的应用是进展最快、效果最好的领域,由于体系规模较小,比较适合研究环糊精包合物的性质,为比较稳定常数、扩散系数等参数及手性分离情况提供理论依据,其优势是能反映出溶液状态下包合物的运动状态,可以预测药物和环糊精是否可以形成包合物、包合物的稳定性及药物的释放情况,可以和 NMR 等多种实验方法相结合,直观形象地展现包合物的驱动力和立体结构^[16],为实验上研究药物环糊精包合物的性质起到较好的指导作用。

然而,分子模拟主要是从分子之间的相互作用考察优势构象和包合驱动力等微观角度来进行研究,对于药物本身的溶解度、熔点等宏观因素考虑较少,也很少考虑到溶液的温度、酸度及其他杂质在分子模拟中的影响,这些因素经常会在试验中影响包合物的形成和性质。因此还需要把微观和宏观联系起来,提高分子模拟和实验结果的一致性^[17]。

2.2 缓控释释药技术方面

把分子模拟应用于缓控释释药技术还是一个比较新的领域,目前的 DPD 和 MD 模拟研究只能给出一个定性的结果,间接地评价载体的缓控释作用,从而帮助寻找到合适的药物载体,减少实验成本。也有结合构效关系的方法^[18],通过分子模拟的方法证明了载体的力学强度、包封率及药物在载体内的扩散情况等指标来评价载体的缓控释作用。由于缓控释技术的机制和释药过程比较复杂,涉及的体系较大,超出了模拟计算能力的范围,目前离模拟一个比较完整的缓释实验体系还有相当的距离。

从缓释的常见原理来看,膜控释技术、骨架控

释技术、渗透泵技术和高分子交换树脂技术,其缓释的微观现象都可以归纳为材料分子之间、材料和溶剂之间、药物之间、药物和材料之间、药物和溶剂之间等相互作用的综合表现。目前材料的分子模拟研究报道已经非常多^[19-20],模拟药物缓释作用的困难主要来自于体系太大,宏观缓释作用是一个长时间的作用两个方面,特别是宏观缓释作用与微观材料-药物相互作用之间的关联性较好的指标和方法还没有确立。所以在相当一段时间内还需要发展模拟模型,提高模拟针对性和可行性。

3 分子模拟技术在药物释放技术中应用前景

分子模拟应用于释药技术还是一个比较新的研究领域,国内外研究报道比较少,尽管目前分子模拟的常用技术都已经在释药技术中有所应用,包括分子力学、半经验量子化计算、对接计算、分子动力学、蒙特卡洛模拟和耗散粒子动力学模拟等方法,但还没有形成系统的理论和方法,现在分子模拟对于药物释放的指导作用还很局限。

分子模拟作为一种计算机模拟方法,在理论上分析分子或原子之间的相互作用,从微观角度探索了物质的结构、性质,其技术和方法已经趋于成熟,但目前在释药技术方面的应用存在不足,主要原因除了计算能力的限制外,理论和实验相关性非常高的要求对于模拟技术也是一个巨大的挑战。但是随着计算机技术的发展和模拟软件的开发,突破现在分子模拟体系小以及平衡时间短等限制只是时间问题,通过分子模拟来对载体材料的各种性能进行分析会越来越准确,预计在不远的将来,分子模拟将成为研究药物释放技术的一个常规性工具,加速释药技术的发展。

参考文献

- [1] Bonenfant D, Niquette P, Mimeault M, et al. UV-VIS and FTIR spectroscopic analyses of inclusion complexes of nonylphenol and nonylphenol ethoxylate with β -cyclodextrin [J]. *Water Res*, 2009, 43(14): 3575-3581.
- [2] 王宏阳, 蒋剑平, 盛云杰, 等. 椒目油的 β -环糊精包合工艺研究 [J]. *中草药*, 2011, 42(3): 491-494.
- [3] Liu L X, Zhu S Y. A study on the supramolecular structure of inclusion complex of β -cyclodextrin with prazosin hydrochloride [J]. *Carbohydr Polym*, 2007, 68(3): 472-476.
- [4] Tablet C, Hillebrand M. Theoretical and experimental study of the inclusion complexes of the 3-carboxy-5,6-benzocoumarinic acid with cyclodextrins [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2008, 70(4): 740-748.

- [5] 任晓文, 王 博, 李洪起. β -环糊精包合阿德福韦的理论研究 [J]. 现代药物与临床, 2009, 24(3): 173-176.
- [6] 王 博, 任晓文, 徐为人, 等. 羟丙基- β -环糊精对苯基丙烯酸类结构包合作用的理论研究 [J]. 中草药, 2009, 40(4): 558-562.
- [7] Jadhav G S, Vavia P R. Physicochemical, in silico and in vivo evaluation of a danazol- β -cyclodextrin complex [J]. *Int J Pharm*, 2008, 352(1/2): 5-16.
- [8] 姚雪霞. β -环糊精和甾类化合物的分子动力学模拟 [J]. 化学学报, 2009, 67(12): 1318-1324.
- [9] Cairoa P, Ortusoc F, Alcaro S, et al. β -Cyclodextrin interactions with three drugs used in inflammatory pathologies: An experimental and theoretical study [J]. *Chem Phys Lett*, 2008, 454(4/6): 374-381.
- [10] 魏风环, 田景振, 王怀忠. 缓释控释技术 [J]. 山东中医杂志, 2000, 19(9): 554-557.
- [11] 王 博, 张来华, 李苑新, 等. 亲水凝胶骨架缓释片释药机制评价方法的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40(10): 782-786.
- [12] 李秀敏, 李慧莉. 口服渗透泵控释制剂的研究进展 [J]. 实用临床医药杂志, 2010, 14(9): 147-150.
- [13] Guo D X, Tan J P, Kim S H, et al. Computational studies on self-assembled paclitaxel structures: templates for hierarchical block copolymer assemblies and sustained drug release [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(33): 6556-6563.
- [14] Subashini M, Devarajan P V, Sonavane G S, et al. Molecular dynamics simulation of drug uptake by polymer [J]. *J Mol Model*, 2010, 17(5): 1141-1147.
- [15] 武毅君, 徐为人, 刘 鹏, 等. 木犀草素和木犀草素苷在羟丙甲纤维素凝胶骨架中释放行为的理论模拟 [J]. 中草药, 2010(6): 918-921.
- [16] 胡 硕. 药物- β -环糊精包合物的制备、结构分析及分子模拟 [D]. 石家庄: 河北科技大学, 2011.
- [17] 赵志坚. 药物分子在聚合物控释材料中释放行为的分子模拟研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2008.
- [18] 时 炜. 分子模拟技术与控释制剂体系 [J]. 生物信息技术, 2006, 8: 33-34.
- [19] Fermeglia M, Priol S. Multiscale molecular modeling in nanostructured material design and process system engineering [J]. *Comput Chem Eng*, 2009, 33(10): 1701-1710.
- [20] Zheng L S, Yang Y Q, Guo X D, et al. Mesoscopic simulations on the aggregation behavior of pH-responsive polymeric micelles for drug delivery [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2011, 363(1): 114-121.

FDA 发布关于终止多利培南 (Doribax) 临床试验的声明

美国食品药品监督管理局 (FDA) 2012 年 1 月 5 日向公众发出因重大安全问题叫停多利培南 (Doribax) 临床试验的通知。该试验正在评估 Doribax 对治疗呼吸机相关性肺炎 (VAP) 的有效性, 试验显示使用 Doribax 比使用亚胺培南治疗的受试者表现出较高的死亡率和较低的临床治愈率。

FDA 提醒医护专业人员注意 Doribax 尚未批准治疗任何类型的肺炎, 也未批准每 8 h 内超过 500 mg 剂量的用法用量。

对于 Doribax 已获批的适应症——治疗成人复杂性腹腔内感染和复杂性泌尿道感染 (包括肾盂肾炎) 仍然是安全、有效的。Doribax 的成人推荐剂量为每隔 8 h 静脉滴注 500 mg, 1 h 输注完, 给药 5~14 d (视适应症而定)。

当前, FDA 正在对试验结果进行评估, 并将发布此研究中的新信息。

(本刊讯)