

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

中国医药工业杂志



2018-8
第49卷·第8期

- 全国中文核心期刊
- 中国生物医学核心期刊
- 中国期刊方阵入选期刊
- 中国科技核心期刊
- 中国科学引文数据库来源期刊
- 华东地区优秀期刊



关注患者的顺应性

使用卡乐康包衣的片剂才是完美的

聪明的企业正通过口服固体制剂的外观设计来减少用药差错，并提高患者服药的顺应性。他们相信——片剂产品的外观会影响患者对药物的辨识和感受。监管部门同样深知这一点。

利用卡乐康薄膜包衣技术开发易于吞服的、独特的、品牌化的片剂可以为产品带来额外的价值。卡乐康为您打开了片剂设计的窗口，通过不同颜色、形状和薄膜包衣的组合，打造与众不同的片剂外观。联系我们，使您的片剂更完美。

从片芯到包衣
您可信赖的供应商

www.colorcon.com.cn

Colorcon



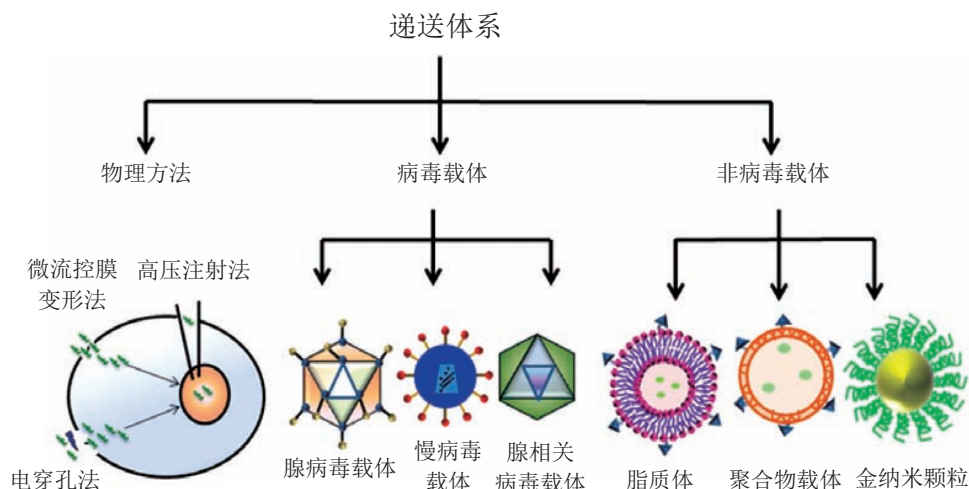
主 办
上海医药工业研究院
中国药学会
中国化学制药工业协会



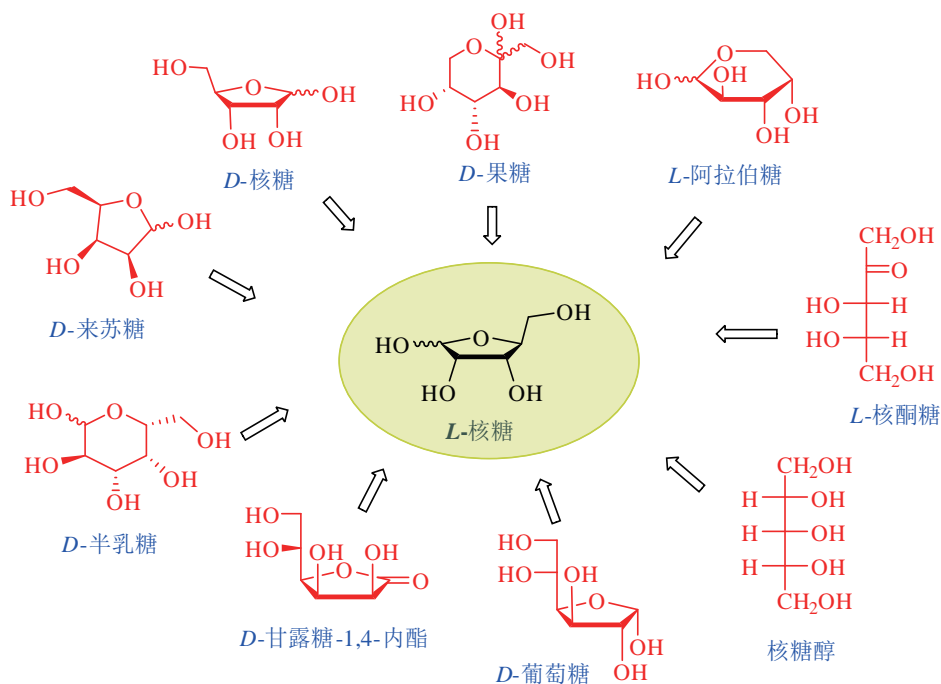
微信号 : cjph-cjph

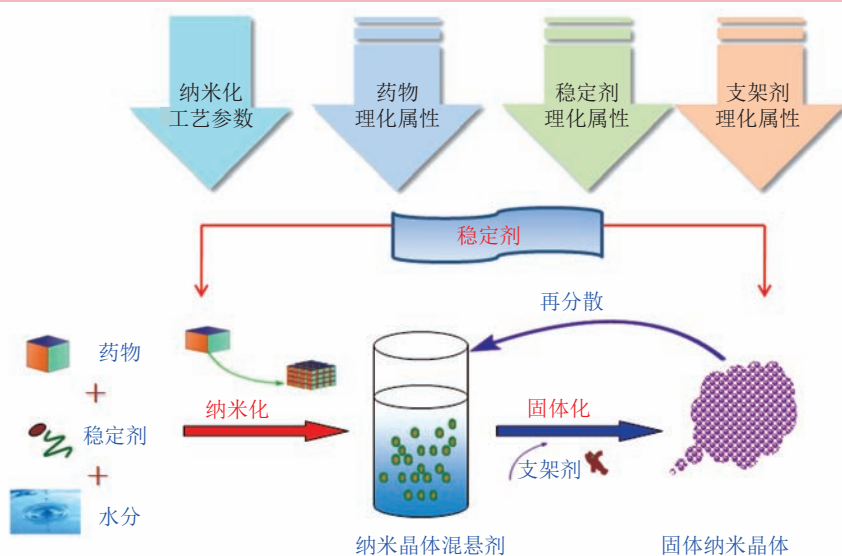
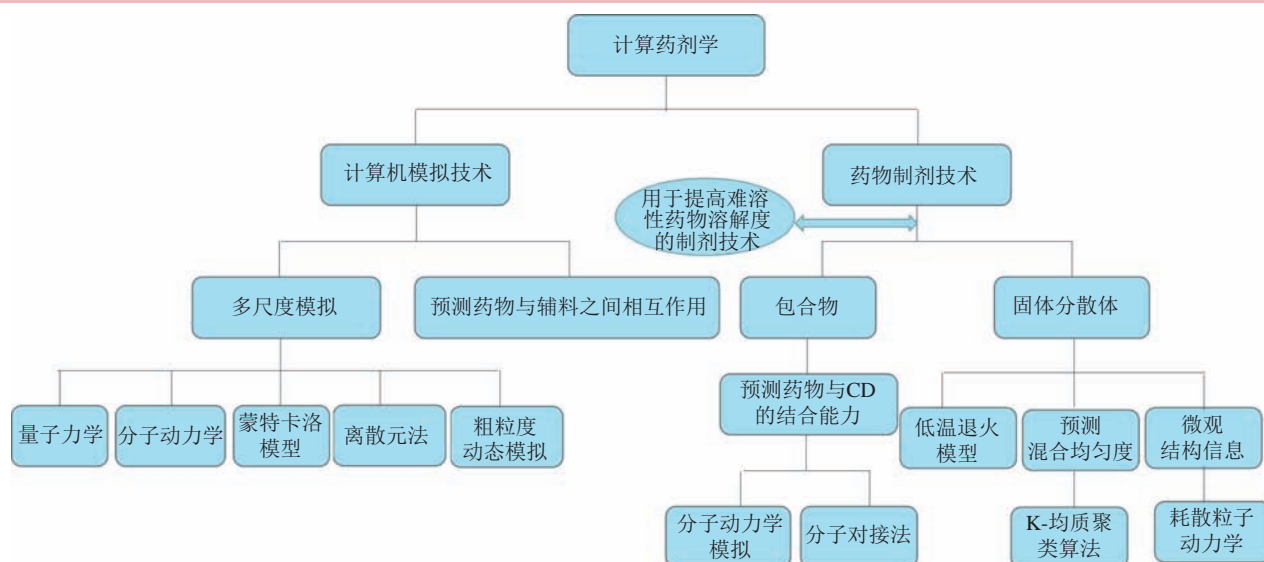
· 专论与综述 ·

- 1041** CRISPR 药物递送系统的研究现状及发展趋势.....沈洁, 李燕, 卢治国, 张田露, 张欣*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.001



- 1053** *L*-核糖的合成研究进展.....邹晔, 苏为科*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.002

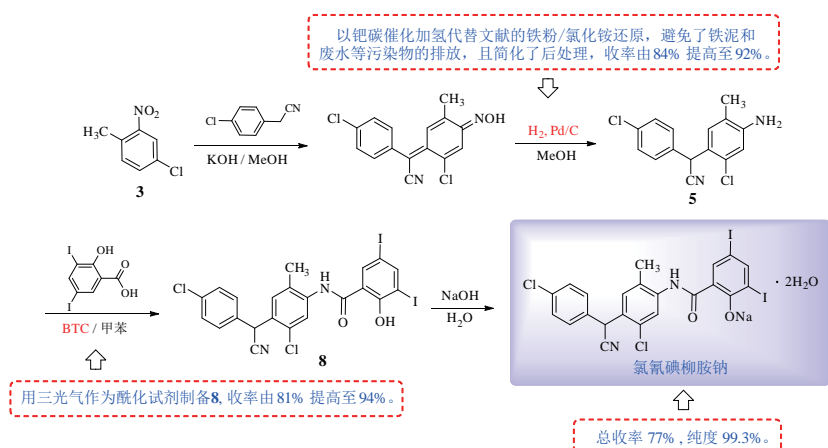




喷雾冷冻干燥(SFD)技术在吸入制剂中的应用

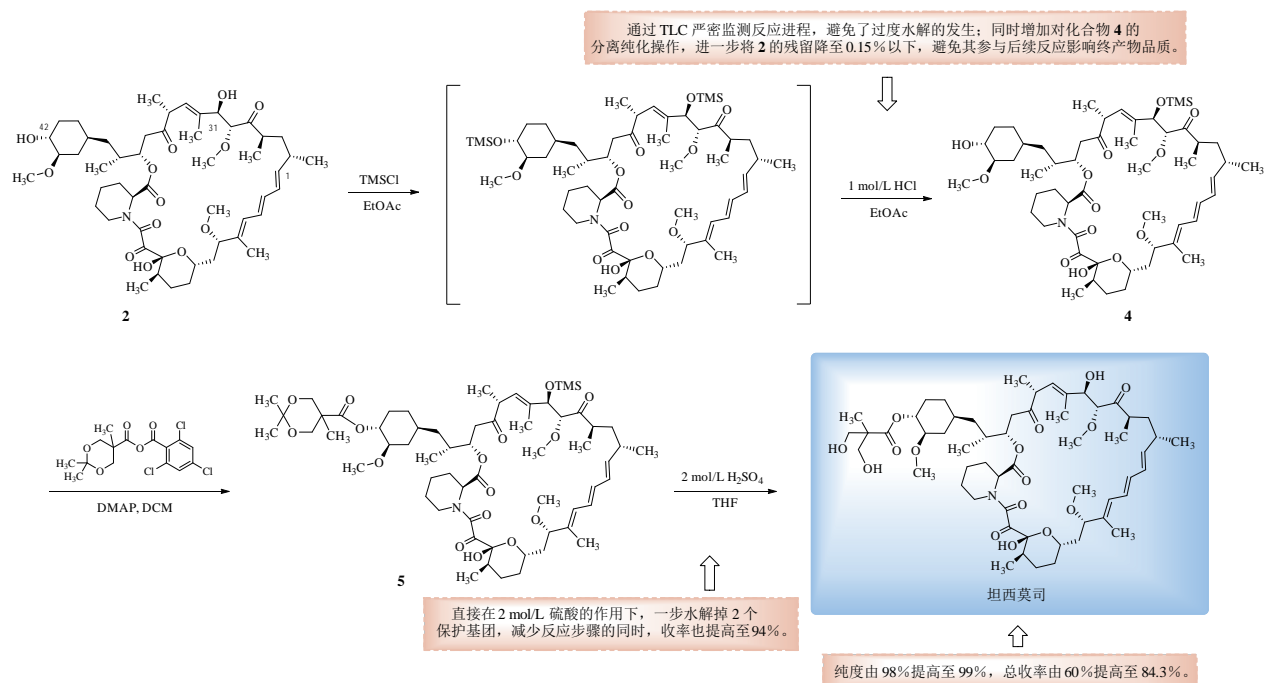
1091 氯氰碘柳胺钠的合成工艺改进.....邹 晔, 李林玲, 陈仁尔, 苏为科*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.006



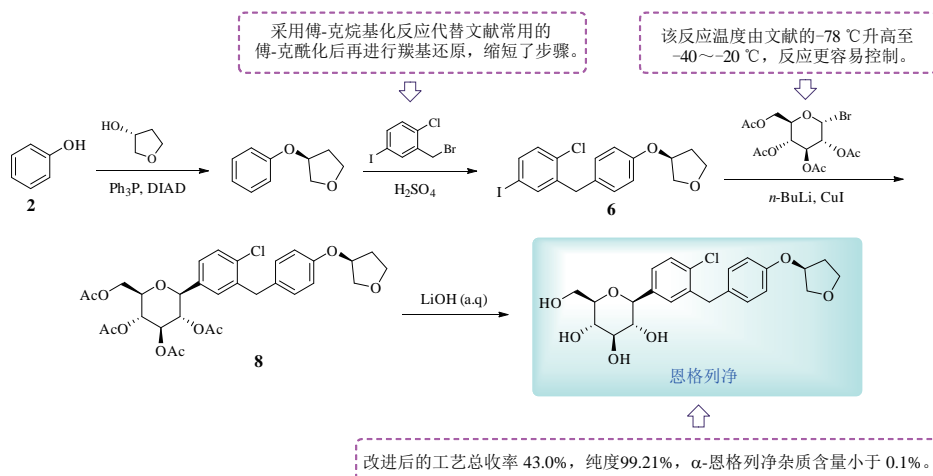
1095 坦西莫司的合成工艺优化.....白文钦, 唐贞波, 宋传玲, 张贵民*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.007

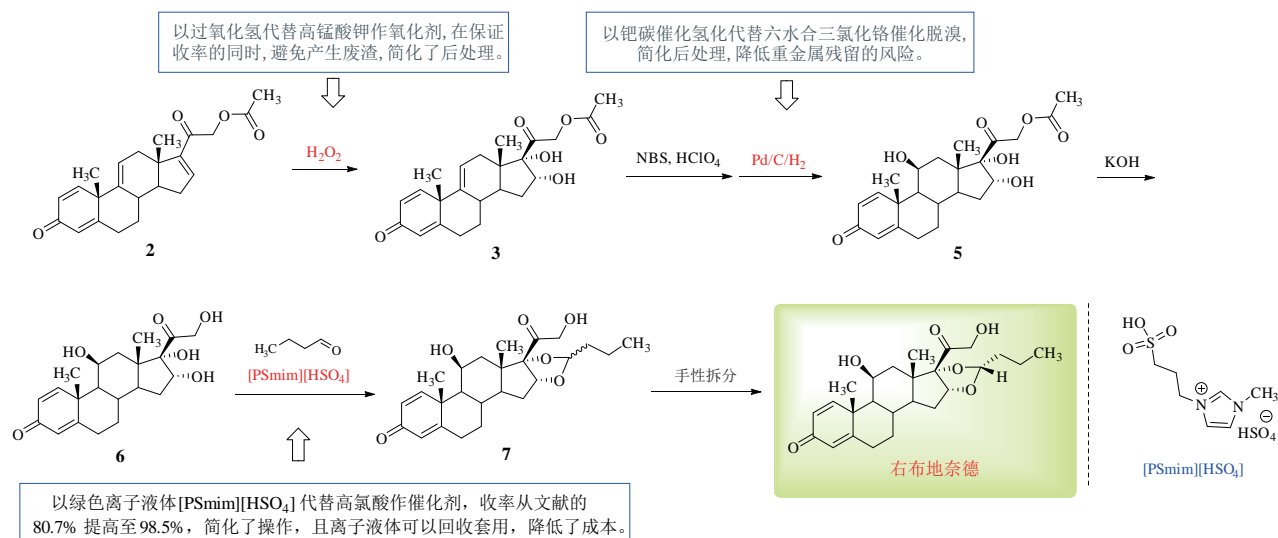


1100 恩格列净合成工艺改进.....石克金, 陈 林*, 李江红, 任凤英, 杨 晨, 苟小军

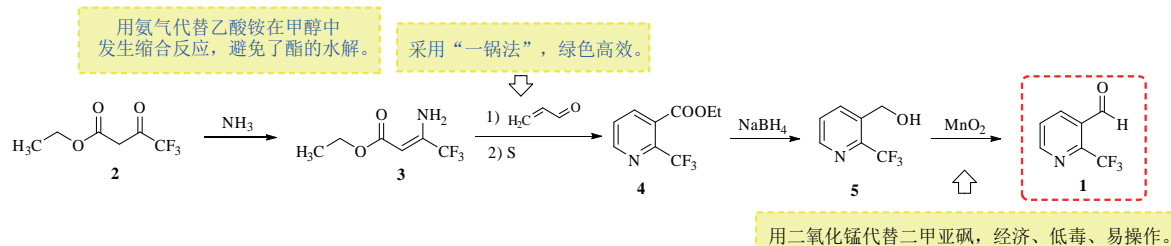
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.008



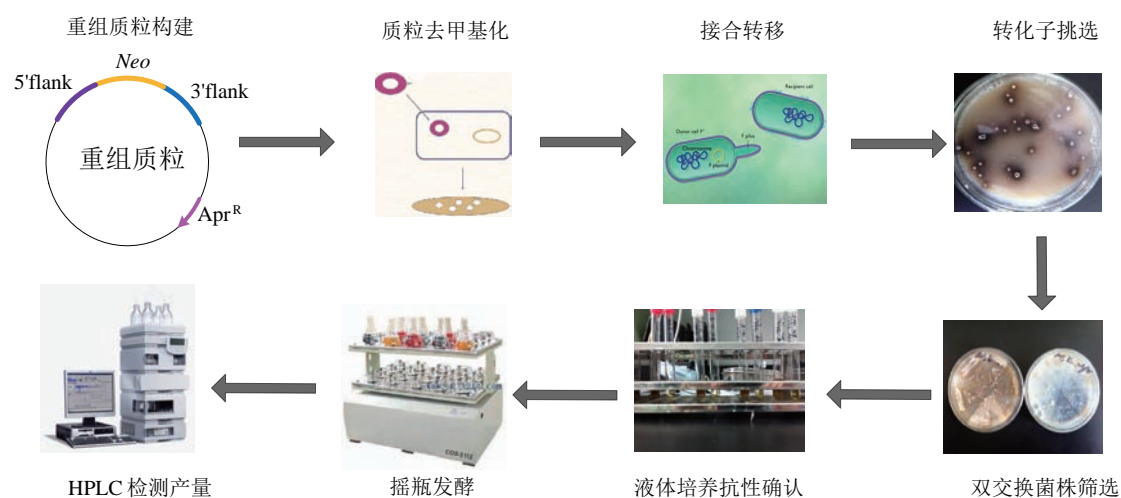
1104 右布地奈德的合成工艺改进.....邢丽华
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.009



1109 2-(三氟甲基)吡啶-3-甲醛的合成.....陆 杨, 王萍萍, 钱 超^{*}
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.010

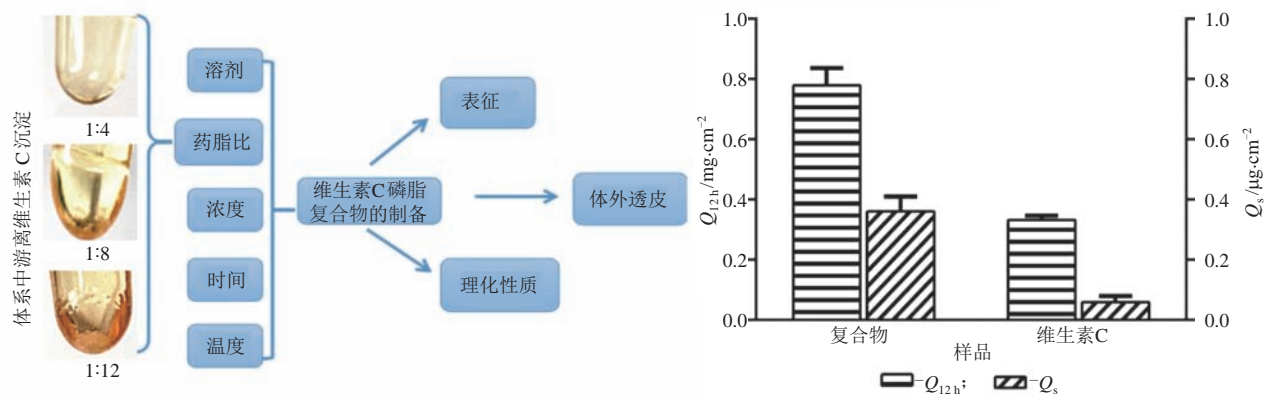


1112 阿维链霉菌转化系统的优化及其不同 PKS 敲除菌株的构建.....孟令卓, 王 勇, 储 炬^{*}
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.011

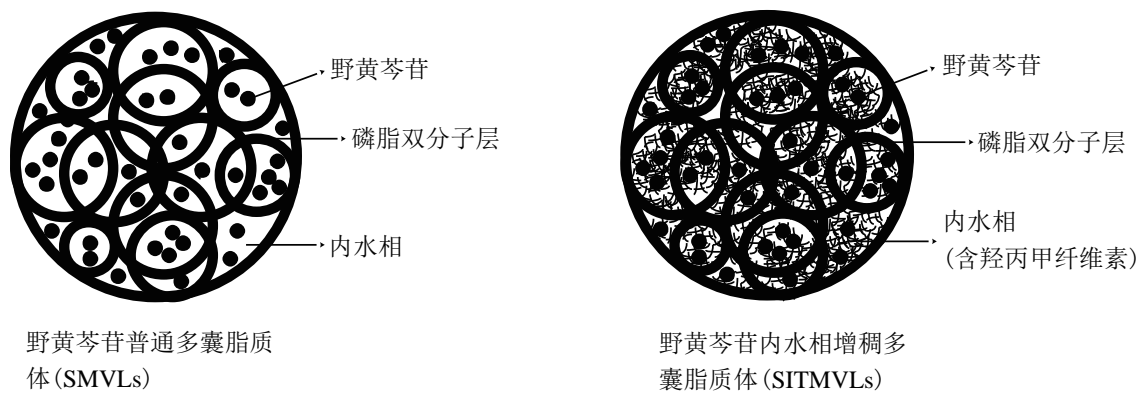


基因敲除菌构建、发酵以及产量测定流程示意图

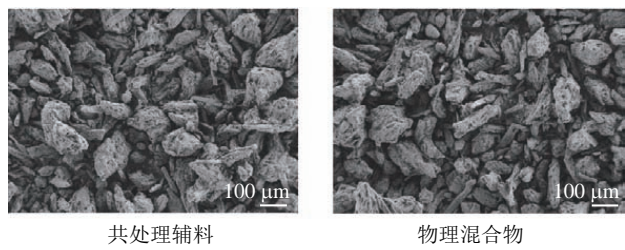
1121
维生素 C 磷脂复合物的制备及其理化性质及透皮性能考察.....黄 蓓, 黄传利, 张彩凤, 陆伴仪, 龙晓英*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.012



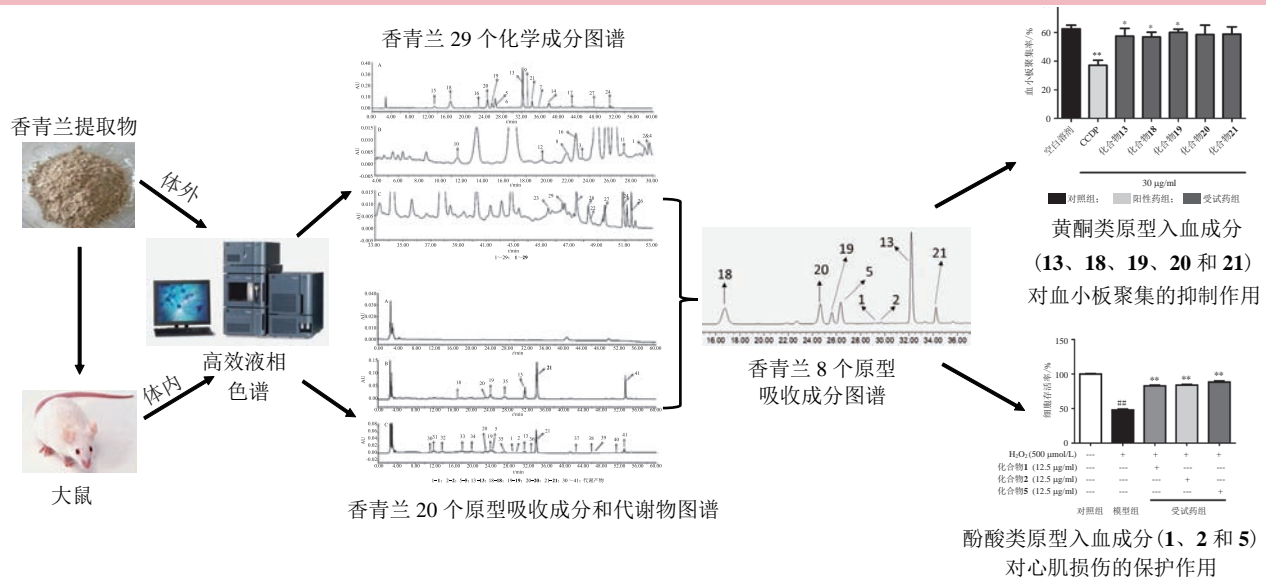
1129
野黄芩苷内水相增稠多囊脂质体的制备及其稳定性的初步考察.....李海刚, 徐佳敏, 徐 康
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.013



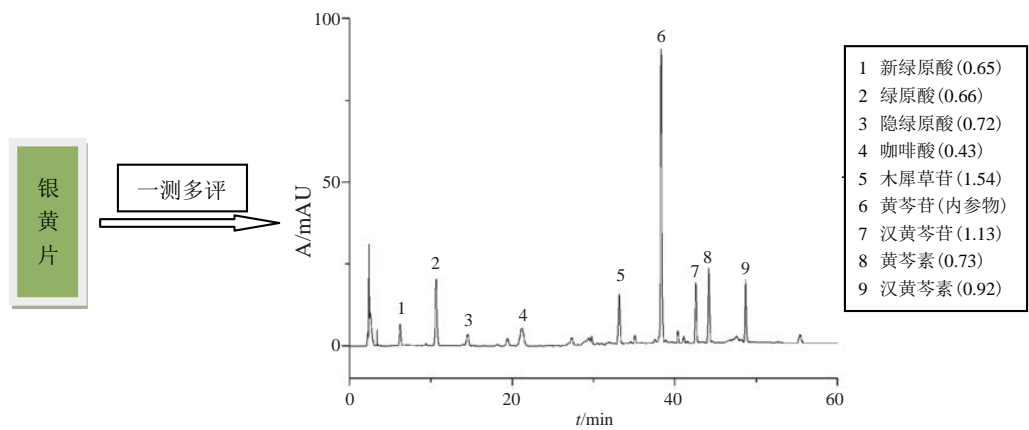
1136
微晶纤维素共处理辅料的粉体学性质及在直接压片工艺中的应用.....蔡 杰, 顾王文, 丁亚萍*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.014



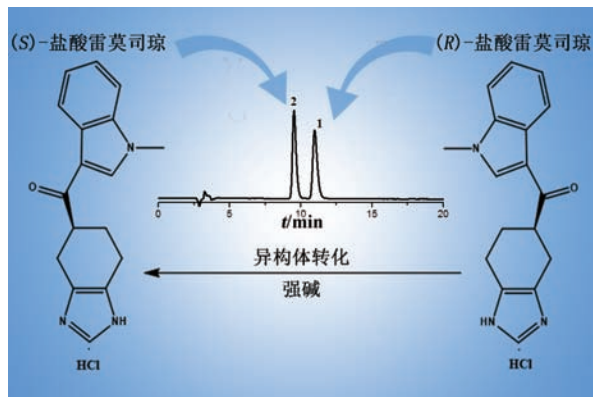
1142 基于血清药物化学研究香青兰抗心肌缺血活性部位的活性成分.....李志红, 颜仁杰, 邢建国, 吴 彤, 刘 莉*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.015



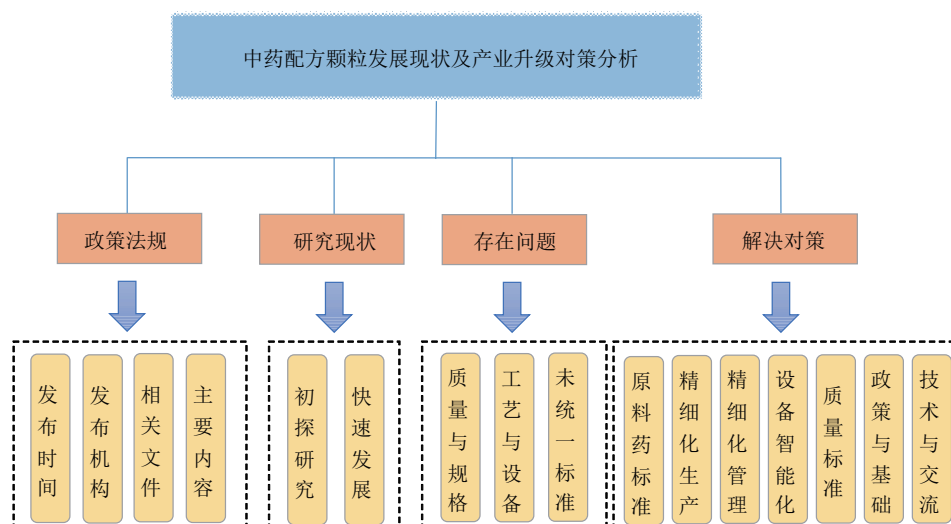
1149 一测多评法测定银黄片中的 9 种有效成分.....宁淑博, 王加锋, 展照双, 周明波, 辛 丹, 滕佳林*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.016



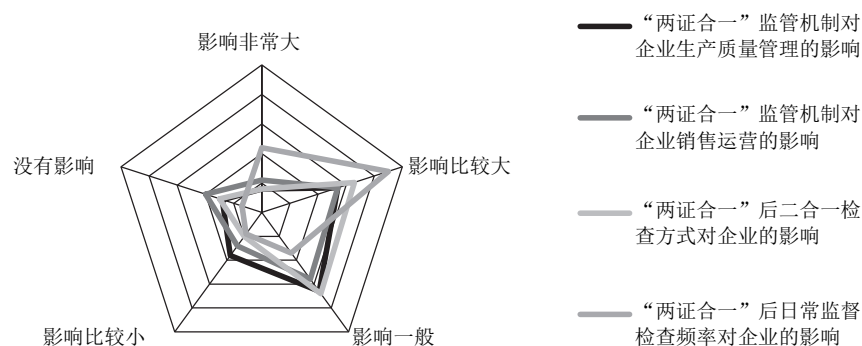
1155 盐酸雷莫司琼的异构体杂质检测及异构体化影响因素.....沈 晨, 夏 旭, 高文彦, 曾珊珊, 叶金翠*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.017



- 1161** 中药配方颗粒发展现状及产业升级对策分析.....林环玉, 伍振峰*, 曾丽华, 王学成, 杨 明*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.018

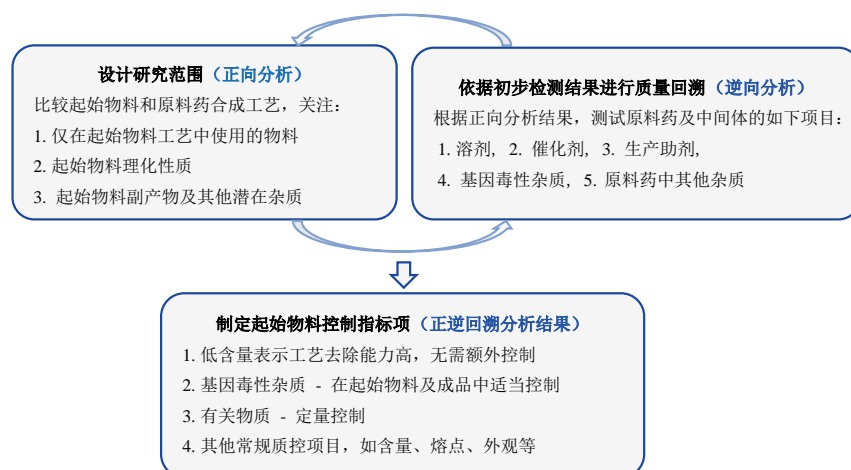


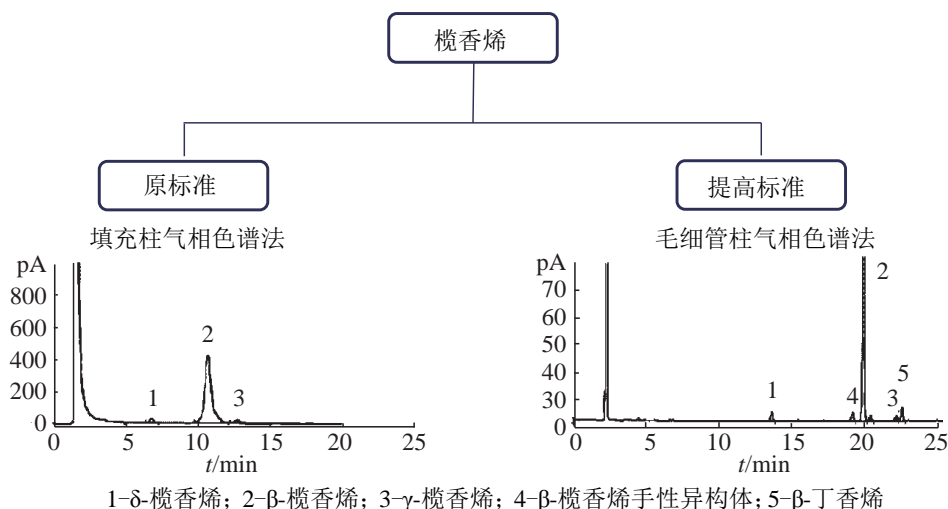
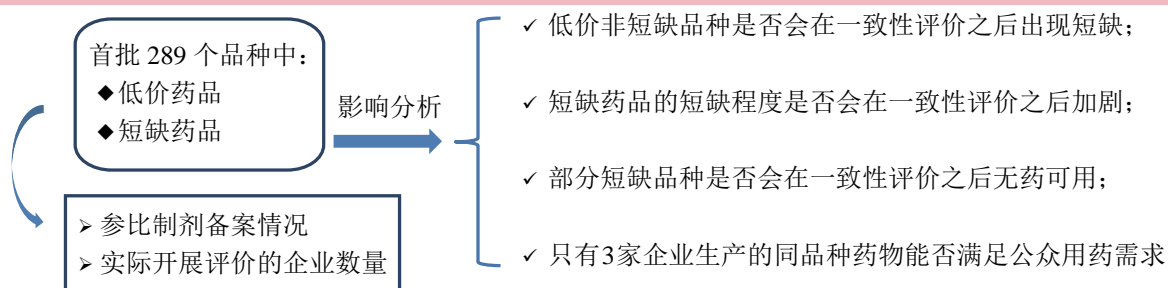
- 1166** 浅析“两证合一”监管机制对药品生产企业的影响.....颀孙燕, 俞佳宁, 朱佳娴*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.019

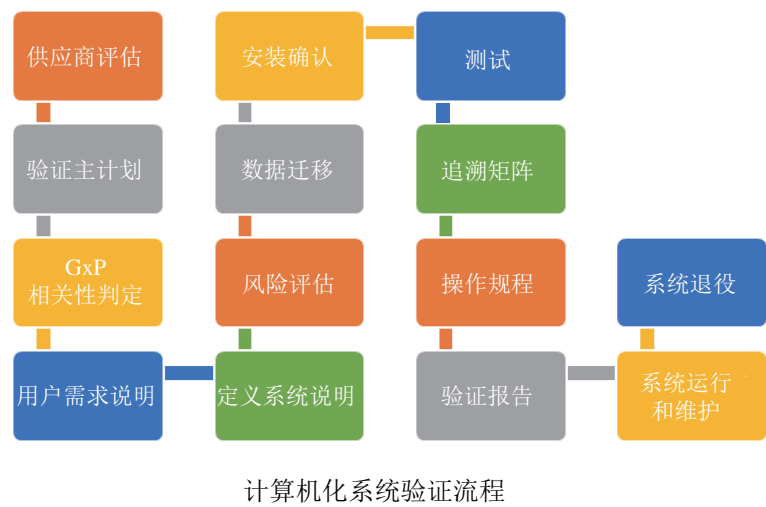
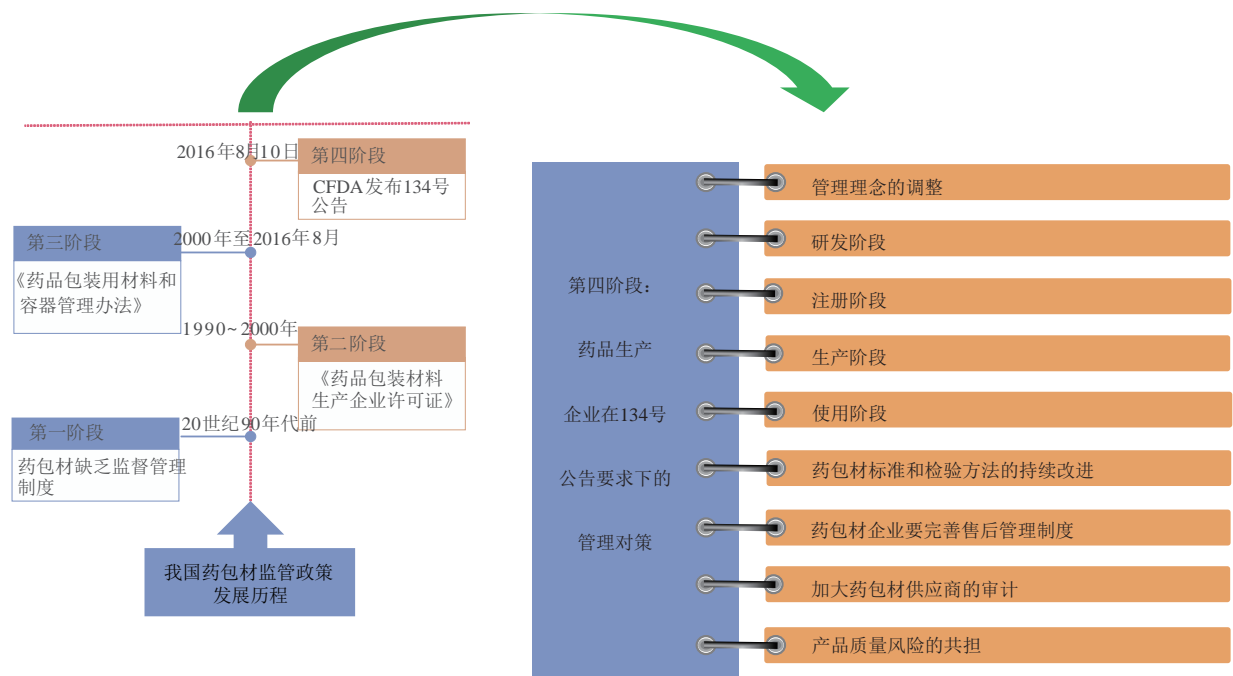


“两证合一”监管机制对药品生产企业的影响

- 1172** 化学合成原料药申报过程中起始物料的选择与控制.....杜 爽, 梁 毅*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.020







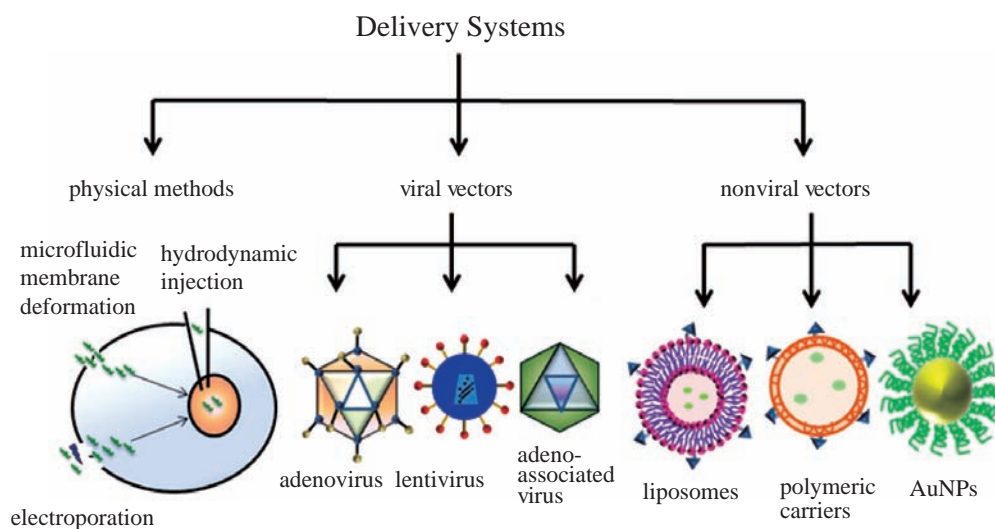
· 其他 ·

广告索引(1071)

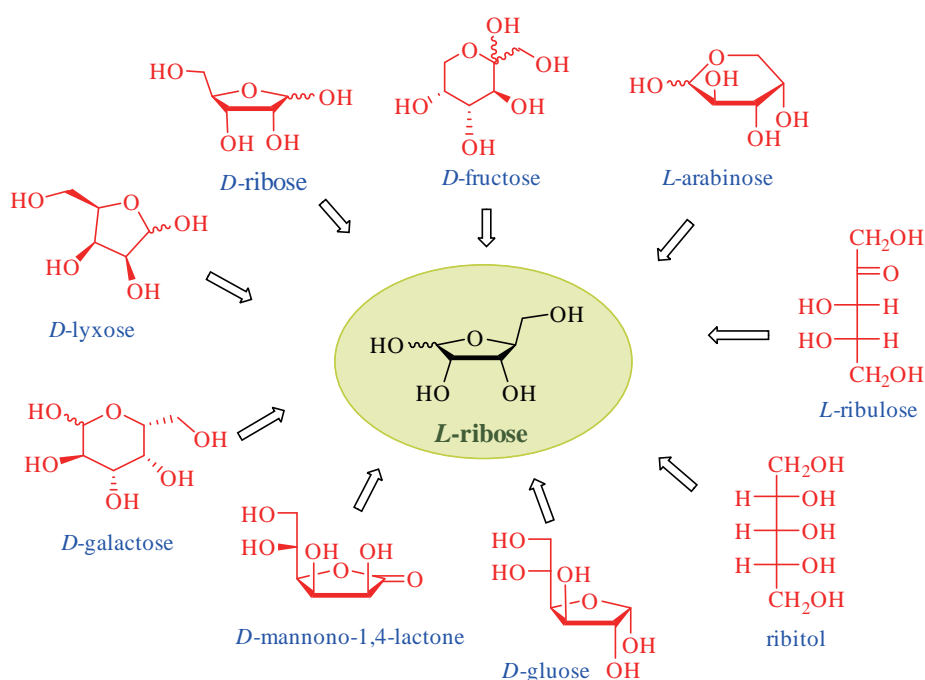
制剂技术文摘 P49-34~35(1107) P49-36~37(1119) P49-38~39(1134) P49-40~41(1194)

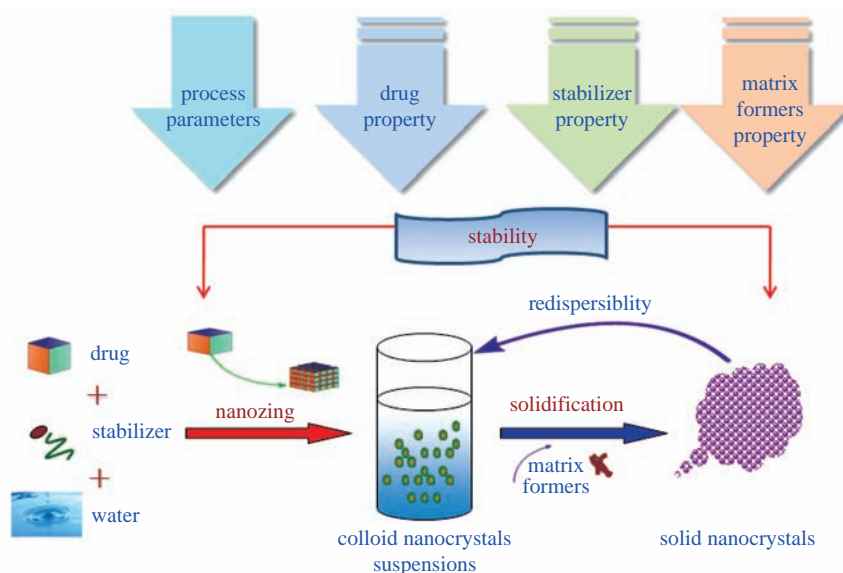
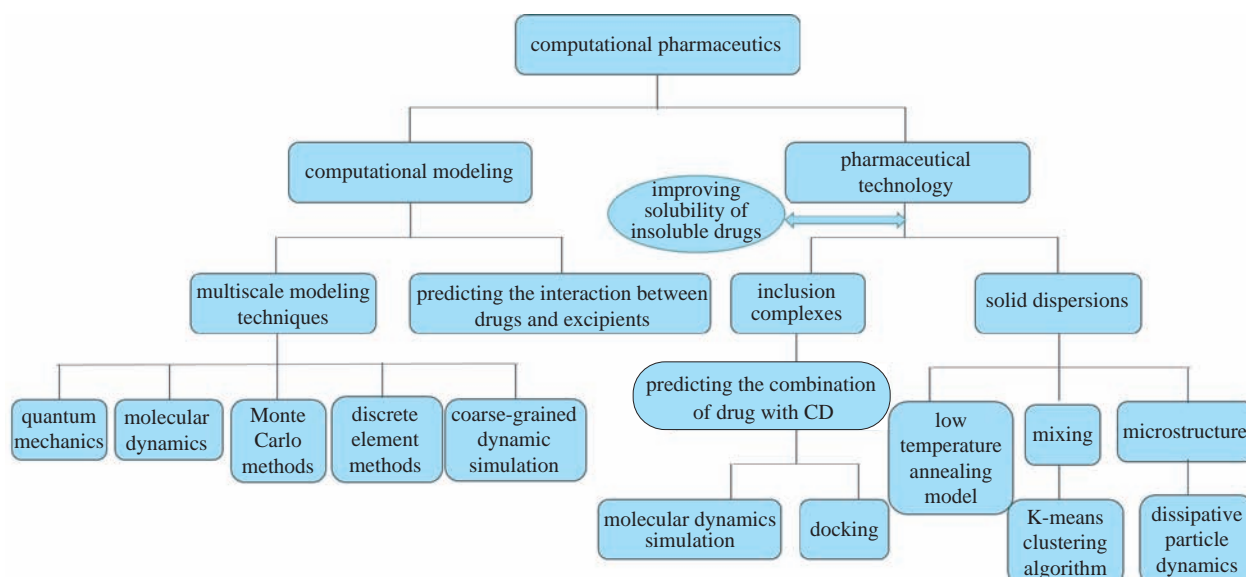
Perspectives & Review

- 1041** Research Status and Trends of CRISPR Delivery Systems.....*SHEN J, LI Y, LU Z G, ZHANG T L, ZHANG X**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.001



- 1053** Progress in Synthesis of *L*-Ribose.....*ZOU Y, SU W K**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.002

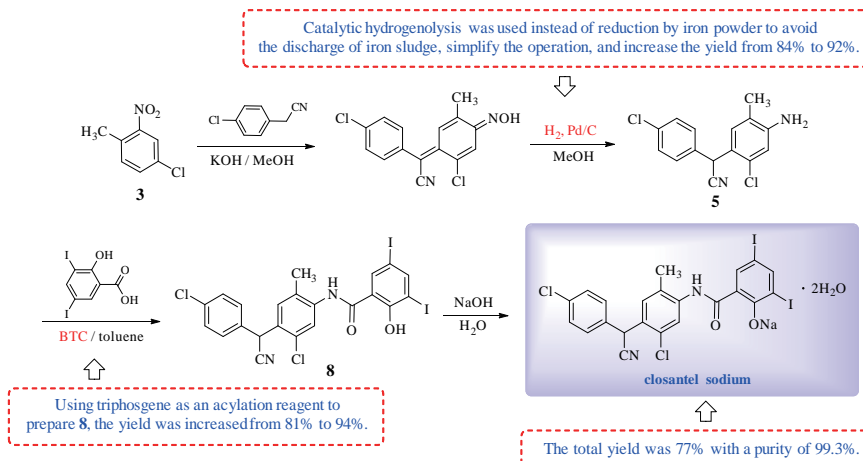




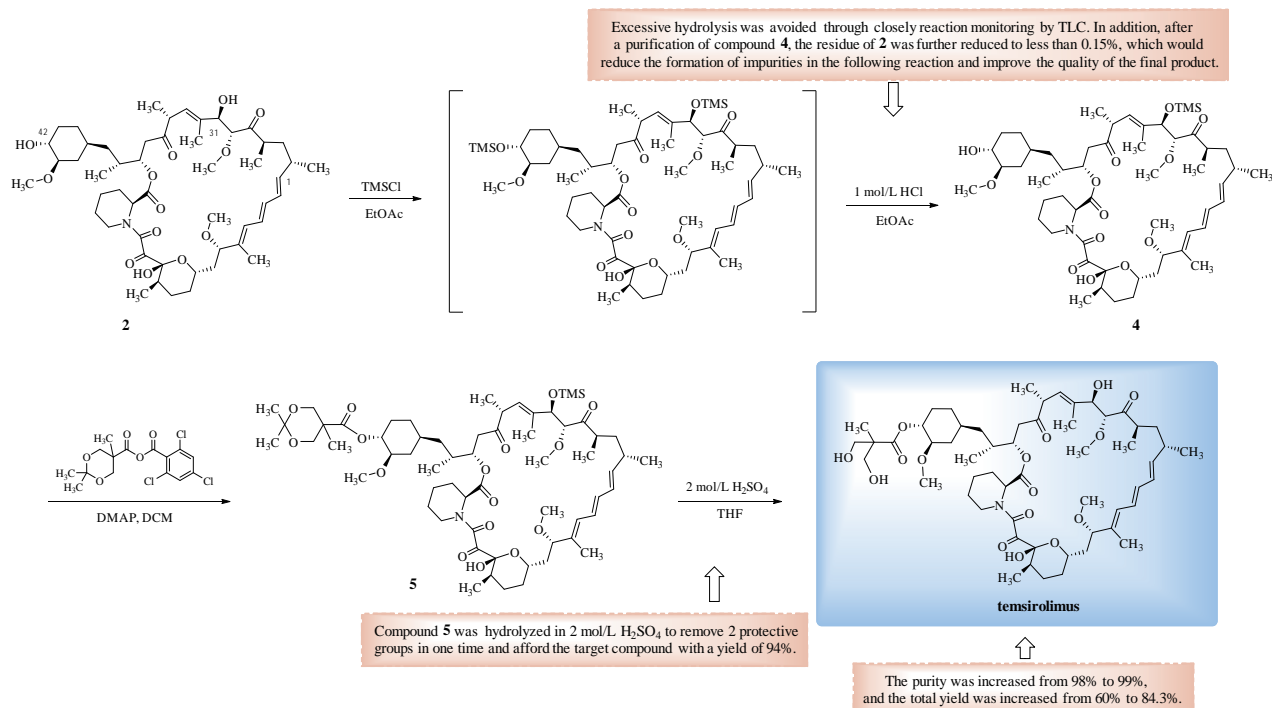
SFD	Dry Powder	Application
spray ↓ freeze ↓ dry	<ul style="list-style-type: none"> ➤ spherical ➤ low-density ➤ highly porous 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ small molecules ➤ peptides/proteins ➤ DNA/RNA ➤ vaccines

Application of Spray Freeze Drying (SFD) Technology in Inhalation Preparations

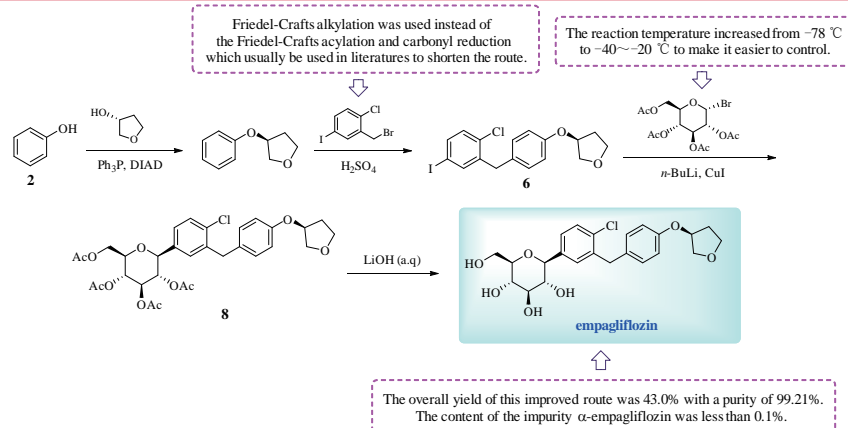
1091 Improved Synthesis of Closantel Sodium.....*ZOU Y, LI L L, CHEN R E, SU W K**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.006



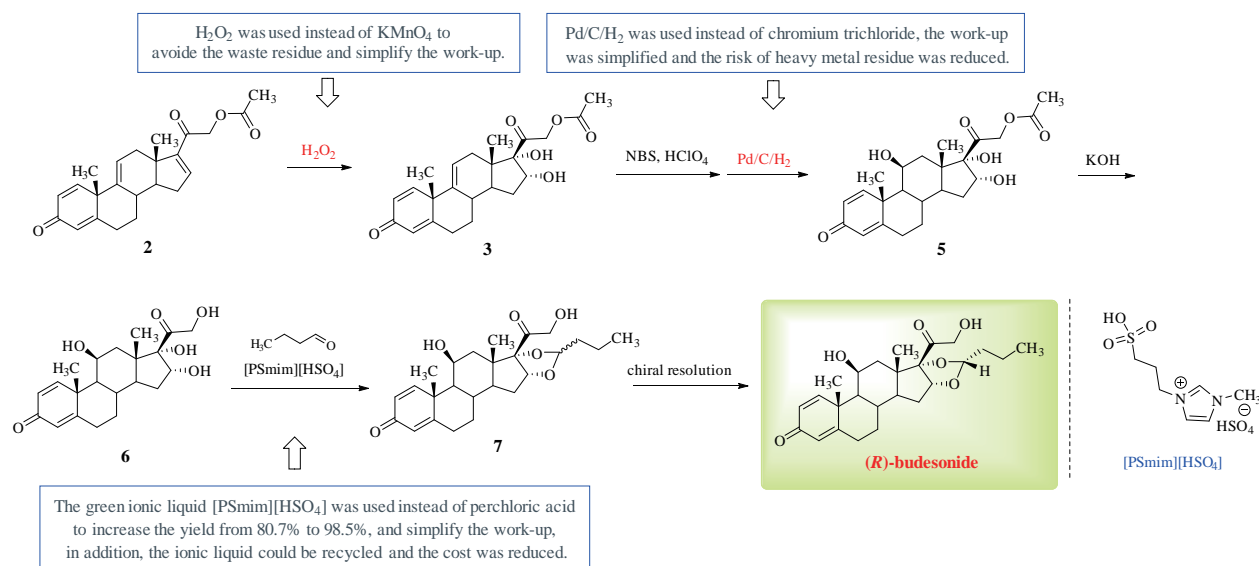
1095 Improved Synthesis of Temsirolimus.....*BAI W Q, TANG Z B, SONG C L, ZHANG G M**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.007



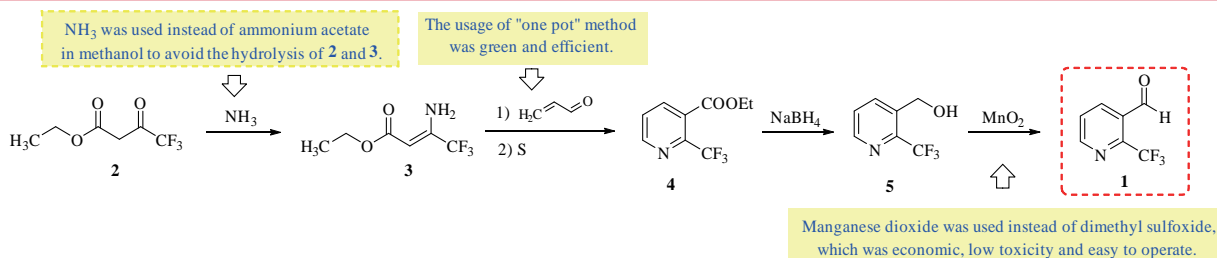
1100 Improved Synthetic Process of Empagliflozin.....*SHI K J, CHEN L*, LI J H, REN F Y, YANG C, GOU X J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.008



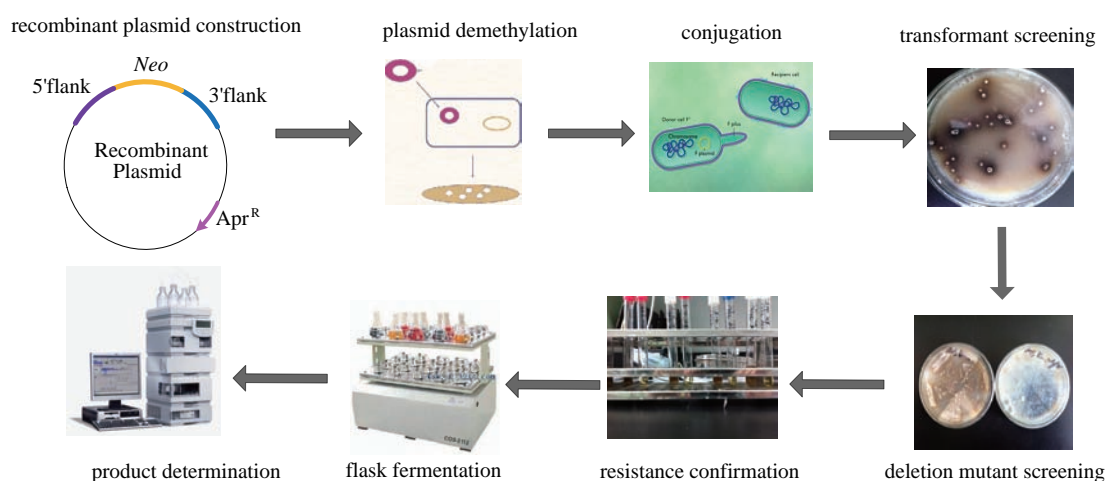
1104 Improved Synthesis of (*R*)-Budesonide.....XING L H
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.009



1109 Improved Synthesis of 2-Trifluoromethylpyridine-3-carboxaldehyde.....LU Y, WANG P P, QIAN C*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.010

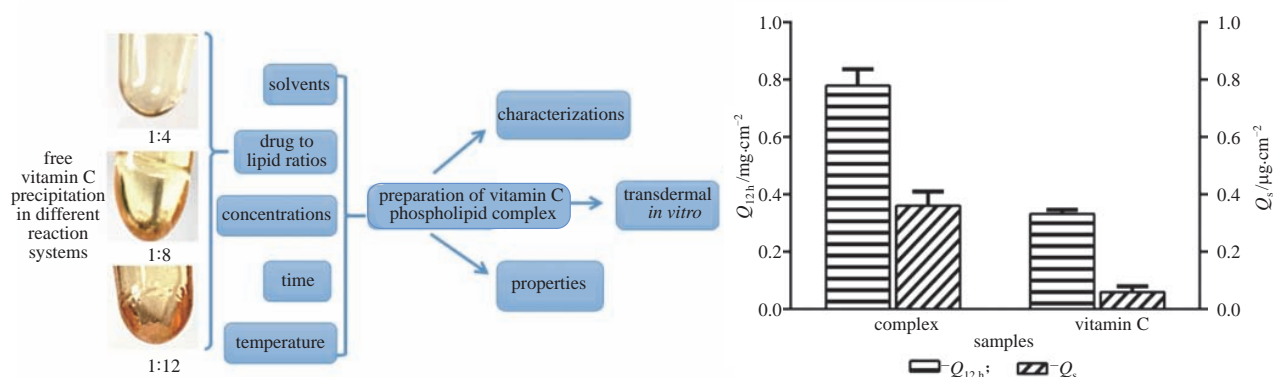


1112 Construction of 7 PKS-deleted Mutants for *Streptomyces avermitilis* and Improvement of Conjugal Transformation System.....MENG L Z, WANG Y, CHU J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.011

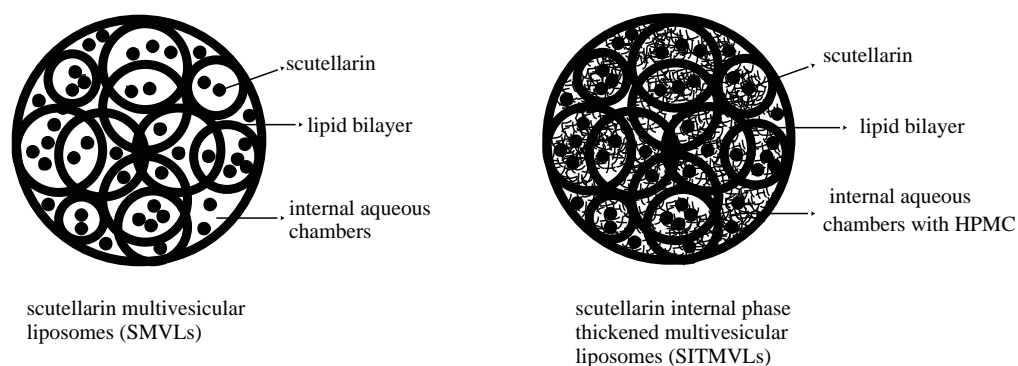


The Flow Diagram of the Deletion Mutants Construction, Fermentation and Product Determination

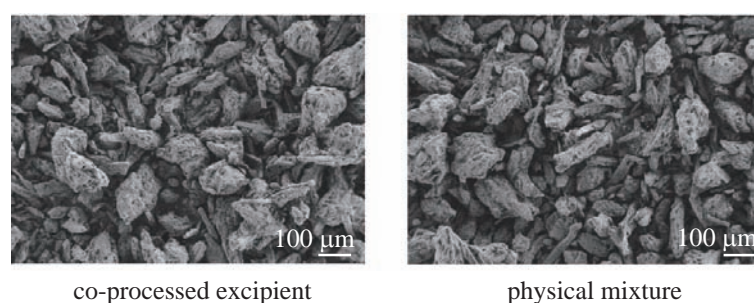
- 1121** Preparation, Physicochemical Properties and Transdermal Performance of Vitamin C Phospholipid Complex.....*HUANG B, HUANG C L, ZHANG C F, LU B Y, LONG X Y**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.012



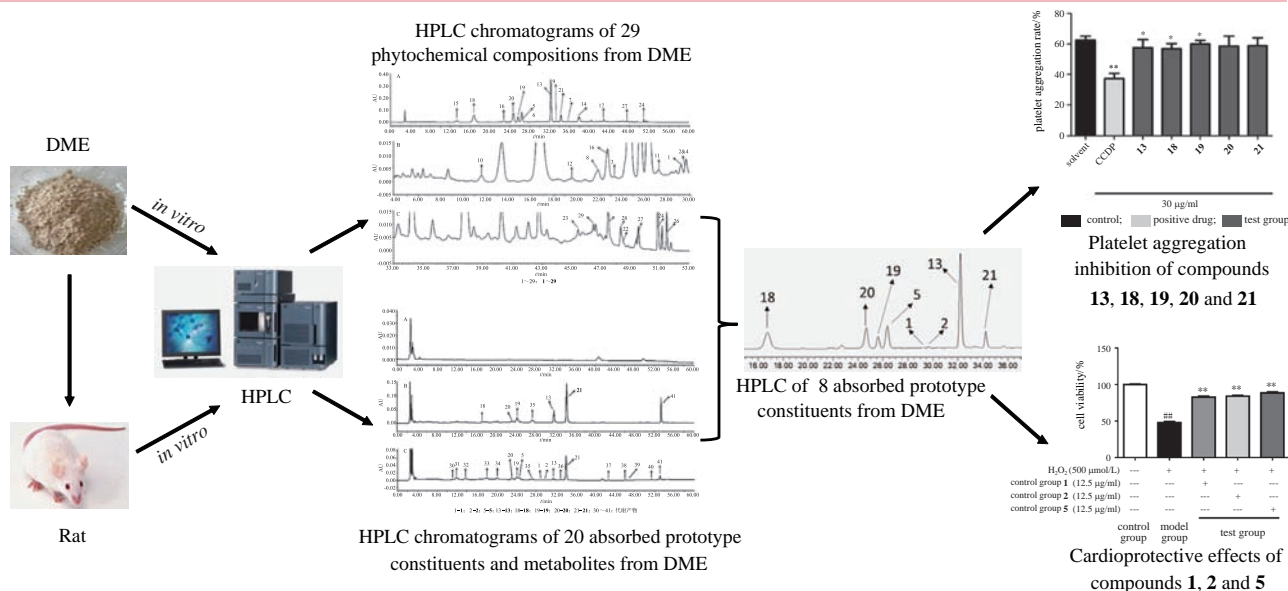
- 1129** Preparation and Preliminary Stability of Scutellarin Internal Phase Thickened Multivesicular Liposomes.....*LI H G, XU J M, XU K*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.013



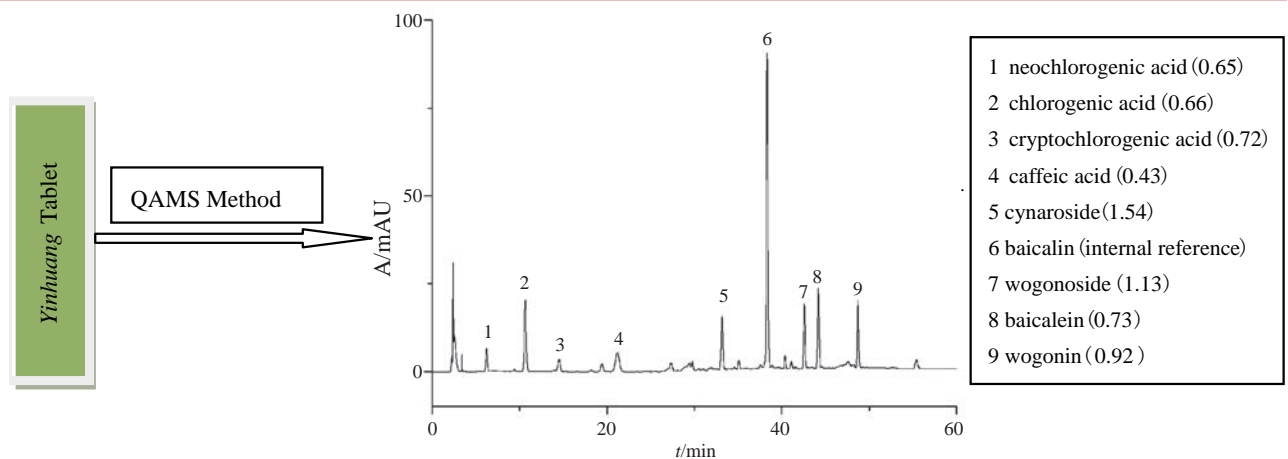
- 1136** Properties of the Co-processed Excipient Including Microcellulose and Application in Direct Compression.....*CAI J, GU W W, DING Y P**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.014



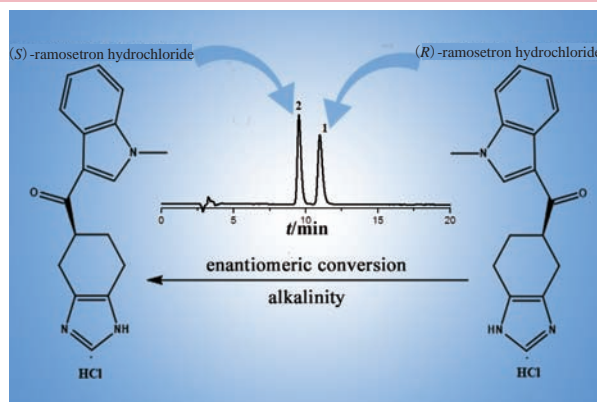
1142 Anti-myocardial Ischemia Components from *Dracocephalum moldavica* Extraction Based on Serum Pharmacochrometry Analysis.....*LI Z H, YAN R J, XING J G, WU T, LIU L**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.015



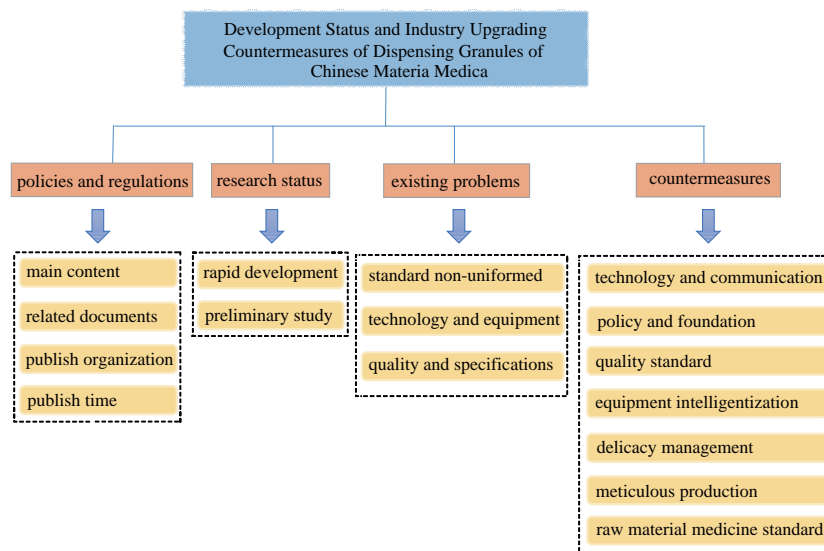
1149 Determination of Nine Active Components in *Yinhuang* Tablets by QAMS Method.....*NING S B, WANG J F, ZHAN Z S, ZHOU M B, XIN D, TENG J L**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.016



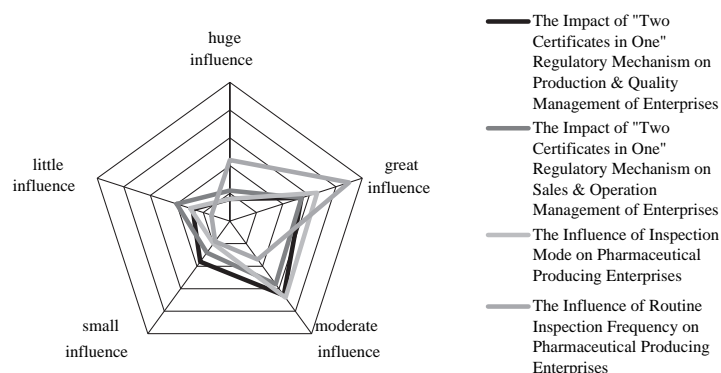
1155 Determination of (*S*)-Enantiomer of Ramosetron Hydrochloride by HPLC and Influencing Factors of the Enantiomeric Conversion.....*SHEN C, XIA X, GAO W Y, ZENG S S, YE J C**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.017



- 1161** Development Status and Industry Upgrading Countermeasures of Dispensing Granules of Chinese Materia Medica.....*LIN H Y, WU Z F*, ZENG L H, WANG X C, YANG M**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.018

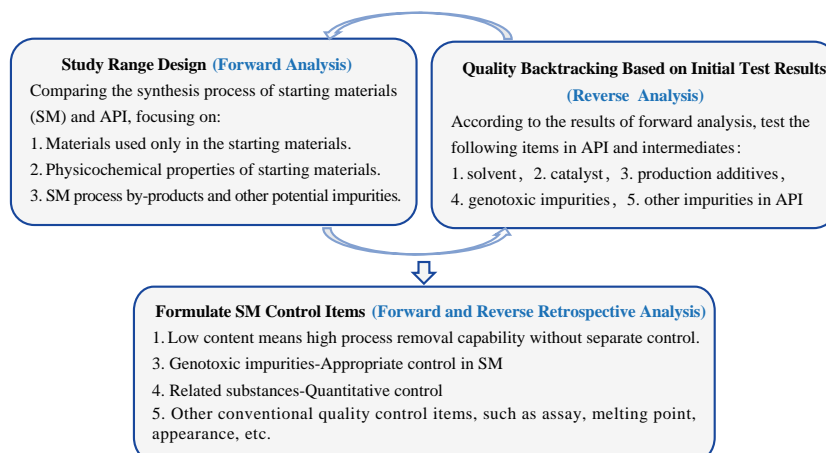


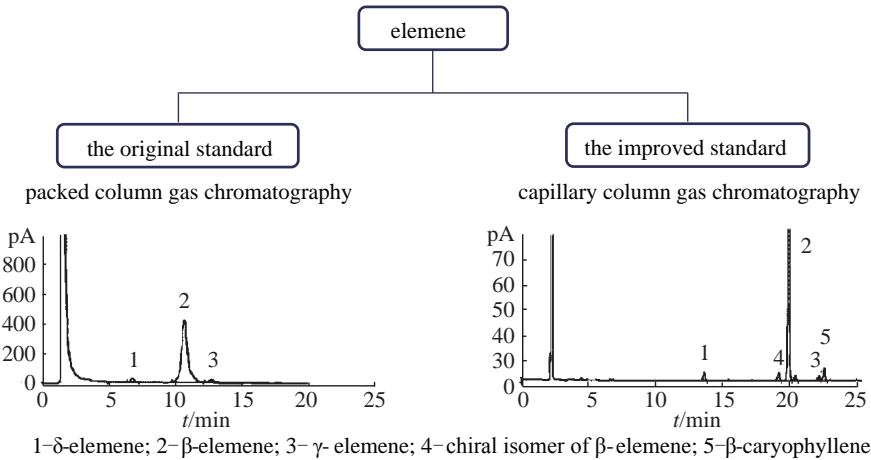
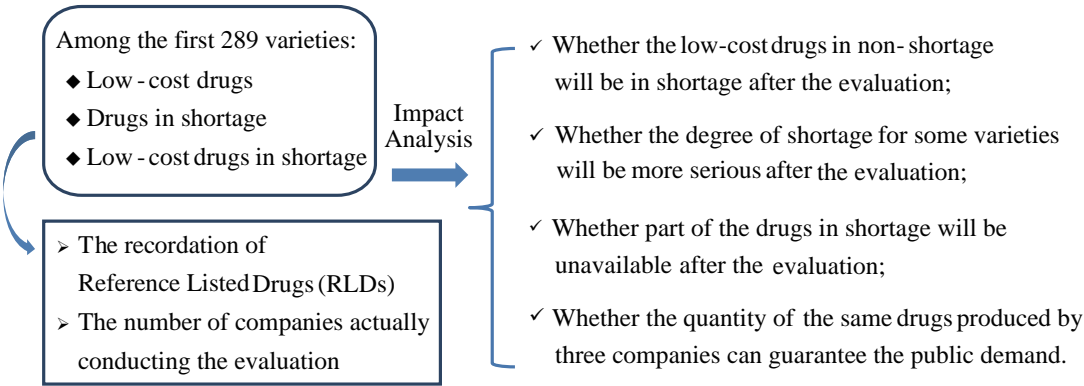
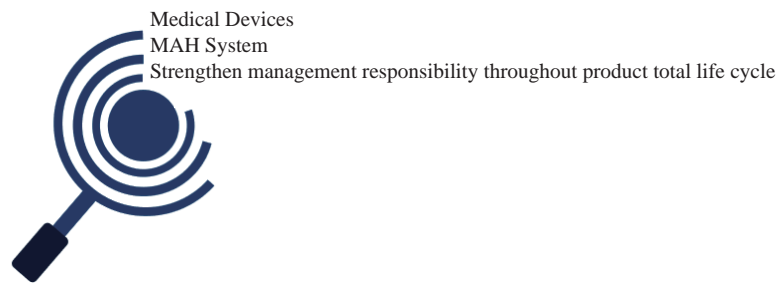
- 1166** Impact Analysis of Regulatory Strategy of Combining Manufacturing Authorization Certificate and the GMP Certificate on Pharmaceutical Producing Enterprises...*ZHUANSUN Y, YU J N, ZHU J X**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.019



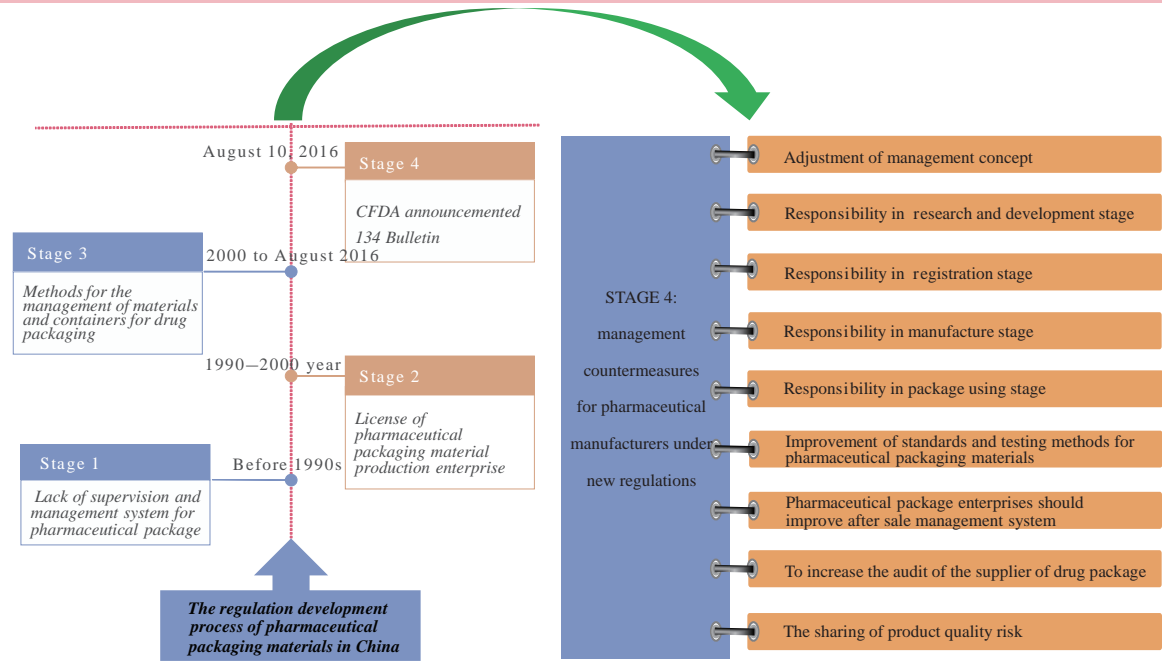
The Impact of "Two Certificates in One" Regulatory Mechanism on Pharmaceutical Producing Enterprises

- 1172** Selection and Control of Starting Materials in the Process of Chemical Synthetic APIs Submission*DU S, LIANG Y**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.020

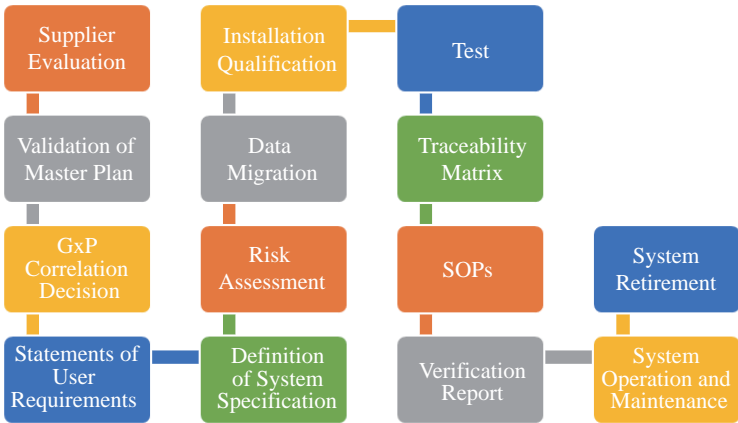




1191
Quality Control Improvement of Pharmaceutical Packaging Materials in Drug Products Enterprise under the Associated Evaluation and Approval Policy Combining Drug Products and Pharmaceutical Packaging Materials and Pharmaceutical Excipients.....LIU S
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.024



1195
Application of Computerized System Validation Based on GAMP5.....SHEN C, LU Z Y, XU X H, XU R, LAI C C
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.025



Computerized System Validation Process

中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2018年第49卷 第8期 8月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.49 No.8 August 10, 2018

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
协 办	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	Assist Sponsor	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	吴霖萍	Executive Editor	WU Linping
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Editor by	Editorial Board of Chinese Journal of Pharmaceuticals
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号(200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 件	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62474272	Tel	021-62474272
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 件	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com	E-mail	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市报刊发行局	Domestic Distributed by	Local Post Office
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

* 通信联系人; 如为第一作者则不加“*”号。征稿简则刊登于当年第1期 *To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R *1970*m*A4*162*zh*P*20.00* *25*2018-08

2018年版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



公众微信
微信号: cjph-cjph



公众微博
weibo.com/cjph

《中国医药工业杂志》第十四届编辑委员会
EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》
(以姓名拼音为序)

名誉主编 (HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)

桑国卫* (SANG Guowei)

顾问 (CONSULTANT)

陈凯先* (CHEN Kaixian)

蒋建东 (JIANG Jiandong)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

杨胜利* (YANG Shengli)

丁 健* (DING Jian)

孔德云 (KONG Deyun)

王广基* (WANG Guangji)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

侯惠民* (HOU Huimin)

李绍顺 (LI Shaoshun)

吴晓明 (WU Xiaoming)

主任编委 (EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿* (CHEN Fener)

副主任编委 (ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) ([△]常务副主任编委)

白 骅 (BAI Hua)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

唐 岳 (TANG Yue)

魏宝康 (WEI Baokang)

张 霁 (ZHANG Ji)

周 斌 (ZHOU Bin)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

陈 兵 (CHEN Bing)

胡文浩 (HU Wenhao)

王 浩[△] (WANG Hao)

杨 超 (YANG Chao)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

周伟澄[△] (ZHOU Weicheng)

陈代杰[△] (CHEN Daijie)

李明华 (LI Minghua)

王军志 (WANG Junzhi)

张贵民 (ZHANG Guimin)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

周 燕 (ZHOU Yan)

编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

邓卫平 (DENG Weiping)

董树沛 (DONG Shupe)

冯 军 (FENG Jun)

干荣富 (GAN Rongfu)

何严萍 (HE Yanping)

黄志红 (HUANG Zhihong)

刘玲玲 (LIU Lingling)

龙亚秋 (LONG Yaqiu)

罗国强 (LUO Guoqiang)

马 璟 (MA Jing)

邵 蓉 (SHAO Rong)

孙飘扬 (SUN Piaoyang)

孙 逊 (四川大学) (SUN Xun)

屠永锐 (TU Yongrui)

王 旻 (WANG Min)

王 彦 (WANG Yan)

吴 伟 (WU Wei)

杨立荣 (YANG Lirong)

杨玉社 (YANG Yushe)

张福利 (ZHANG Fuli)

张卫东 (ZHANG Weidong)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

钟大放 (ZHONG Dafang)

周建平 (ZHOU Jianping)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

丁锦希 (DING Jinxi)

范代娣 (FAN Daidi)

傅 磊 (FU Lei)

郭 文 (GUO Wen)

胡海峰 (HU Haifeng)

李范珠 (LI Fanzhu)

刘新泳 (LIU Xinyong)

陆伟根 (LU Weigen)

罗一斌 (LUO Yibin)

潘卫三 (PAN Weisan)

宋秋玲 (SONG Qiuling)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

陶 涛 (TAO Tao)

王建新 (WANG Jianxin)

王全瑞 (WANG Quanrui)

王玉成 (WANG Yucheng)

吴 勇 (WU Yong)

杨 明 (YANG Ming)

殷 明 (YIN Ming)

张启明 (ZHANG Qiming)

张英俊 (ZHANG Yingjun)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

程卯生 (CHENG Maosheng)

董江萍 (DONG Jiangping)

方 浩 (FANG Hao)

甘 勇 (GAN Yong)

何 菱 (HE Ling)

胡又佳 (HU Youjia)

李建其 (LI Jianqi)

刘 忠 (LIU Zhong)

陆伟跃 (LU Weiyue)

吕 扬 (LÜ Yang)

朴虎日 (PIAO Huri)

苏为科 (SU Weike)

孙 逊 (复旦大学) (SUN Xun)

涂 涛 (TU Tao)

王 健 (WANG Jian)

王善春 (WANG Shanchun)

吴 彤 (WU Tong)

吴勇琪 (WU Yongqi)

杨苏蓓 (YANG Subei)

尤启冬 (YOU Qidong)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

张志荣 (ZHANG Zhirong)

郑起平 (ZHENG Qiping)

周虎臣 (ZHOU Huchen)

*院士

《中国医药工业杂志》编辑部成员 (EDITORIAL STAFF)

总编辑 (Managing Editor): 周伟澄 (ZHOU Weicheng)

副总编辑 (Associate Managing Editor): 黄志红 (HUANG Zhihong), 刘玲玲 (LIU Lingling)

责任编辑 (Editor): 刘玲玲 (LIU Lingling) (兼), 王 盈 (WANG Ying), 吴霖萍 (WU Linping), 郭琳琳 (GUO Linlin)

美术编辑 (Art Editor): 沈建成 (SHEN Jiancheng), 陆燕玲 (LU Yanling), 钱苗苗 (QIAN Miaomiao)

编辑助理 (Editorial Assistant): 韦旭华 (WEI Xuhua)

广告、发行负责 (Advertisement Manager): 陶旭辉 (TAO Xuhui), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

计算药剂学在提高难溶性药物溶解度中的应用

王嘉新, 栾瀚森*, 王 浩

(中国医药工业研究总院药物制剂国家工程研究中心, 上海 201203)

摘要: 大多数的药物都存在溶解度较差、生物利用度较低的缺点。结合计算药剂学, 通过计算机模拟技术预测药物与辅料形成稳定的新结构的物理化学性质, 进行处方工艺的筛选及优化, 可以更加清楚地了解新结构的稳定机制, 实现药剂学实验技术与计算机模拟技术的结合与相互印证。将难溶性药物制备成包合物和固体分散体是提高其溶解度的两种有效方法, 即通过模拟计算药物和辅料形成包合物的结合位点及自由能, 从分子层面反映其整体结构的稳定性和表面结构的改变, 以此提高药物溶解度; 以及通过模拟药物与聚合物之间的混合度和溶解度参数的计算, 从而预测药物形成固体分散体后对其溶解度的影响。

关键词: 计算药剂学; 溶解度; 混合性; 包合物; 固体分散体

中图分类号: R944.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-8255(2018)08-1066-07

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.003

药物的溶解度是药物达到预期浓度的一项重要参数, 任何药物在吸收部位都要以溶液形式存在。在制药工业中超过 40% 的新化学实体都存在水溶性较差的问题^[1], 对于口服制剂来说, 药物的溶解度显得尤为重要。提高难溶性药物溶解度的方法可分为物理方法和化学方法。其中, 化学方法包括衍生化、改变体系 pH 值、使用缓冲溶液、成盐以及形成络合物等; 物理方法包括微粉化^[2]、晶型转变(如多晶型、共晶、无定形等), 以及药物分散在载体中形成低共熔混合物、固体分散体、包合物等^[3]。固体分散体及包合物的形成是由于药物与辅料之间存在着某种相互作用, 这种相互作用可以改变药物的理化性质、药理作用和药动学行为, 对提高制剂质量、安全性和稳定性有重要影响。

药物制剂新技术、新方法虽然不断涌现, 但大多数药物制剂处方的设计筛选仍然依靠药剂学的基本理论和研究人员的经验来完成。在没有充分预

测药物与辅料之间相互作用关系的情况下, 往往会多做很多试验。将计算机模拟技术与药剂学相结合, 预测药物与辅料可能形成的稳定的新结构及其物理化学性质, 可以从分子水平上研究稳定聚集体的稳定机制, 从而完成药物制剂的处方设计、筛选、工艺优化和某些特定给药系统的理论研究^[4]。通过计算机模拟, 既能提高工作效率、缩短试验周期, 同时又能节省试验成本, 是一项具有重要意义的工作。计算药剂学与传统药剂学的结合将促进制剂新技术的发展, 为药剂学理论研究开辟新的方向^[5]。

1 计算药剂学简介

计算药剂学将计算机模拟技术和药剂学经典理论相结合, 将量子力学(QM)、分子动力学模拟(MD)、过程模拟和药动学模拟等多尺度模拟相结合, 用于药物制剂研究。计算机模拟技术是涉及现代学科最多的新型技术之一, 是随着计算机硬件和软件的快速发展而新兴的一种计算机辅助实验设计技术。在药剂学中, 计算机模拟利用计算机软件对研究对象建立相应的模型, 从分子水平模拟研究对象的结构和行为, 从而得到与研究对象模型相对应的理化性质。随着计算机技术的不断发展, 多维度建模技术不断出现, 如 QM、MD、蒙特卡洛模拟(MC)、粗粒度动态模拟、离散元法(DEMs)和有限元法等。在原子数目小于 1 000 的体系中, 系统

收稿日期: 2018-01-22

基金项目: 上海市科委研发平台专项(18DZ2290500)

作者简介: 王嘉新(1994—), 男, 硕士研究生, 专业方向: 长效缓释给药系统。

Tel: 13122356671

E-mail: wangjiixin0108@163.com

通信联系人: 栾瀚森(1978—), 男, 研究员, 从事长效缓释制剂研究。

Tel: 021-84018405

E-mail: luanhansen@sina.com

的所有参数均可由 MD 模拟过程来描述, QM 可以通过计算机模拟分析结构中的微观参数, 如能级、轨道、电荷密度等, 从而得到可靠的有关立体结构和构象的信息。MD 以经典牛顿方程为基础, 模拟系统随时间的演化过程, 并根据分子力学原理, 模拟原子与力场之间的相互作用。MD 通过获得如原子、分子的位置、速度等微观信息, 进而推算压力、内能等宏观信息。MC 在模拟过程中不能提供动力学信息, 通过玻尔兹曼因子的引入可描述各种温度下的各维度结构, 它适用于自由度不确定和自由度较高的体系, 如聚合物和蛋白质等。粗粒度动态模拟将官能团视为束缚粒子的刚体, 从而进行更深入的经典近似模拟。DEMs 是一种用于计算大量小粒子的运动和相互作用的计算方法, 广泛用于制药业^[6]。

2 计算药剂学与制剂技术的结合应用

在乳剂、包合物、固体分散体、脂质体、缓释制剂以及靶向制剂制备形成的过程中, 都存在着自组装的现象。首先原子通过有序共价键形成基础分子, 然后在非共价键的协同作用下形成分子聚集体, 最后以一个或多个分子聚集体为结构单元, 经过有序、重复的组织排列, 形成分子自组装体^[7]。通过制备药物和辅料的分子自组装体, 能够有效提高药物的生物利用度, 减轻药物的不良反应^[1]。Shah 等通过共沉淀法制备了维莫非尼(抗肿瘤药)-醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)固体分散体, 其溶解度比维莫非尼晶体药物的溶解度大 30 倍^[8]; Celia 等通过冷冻干燥法制备了丙酸睾酮- β -环糊精(β -CD)包合物, 其溶解度提高近 100 倍^[9]。制备包合物和固体分散体是提高难溶性药物溶解度的两种有效方法, 且二者与计算药剂学的结合研究相对其他制剂新技术更为成熟, 因此本文将着重论述通过形成包合物和固体分散体提高难溶性药物溶解度的计算方法和实验方法。

2.1 包合物

用于药物-环糊精(CD)包合物的模拟方法包括 QM、MD、MC、分子对接法、构效性关系(QSAR)等, 其中 MD 和分子对接法是最主要的方

法。CD 是一种环状低聚糖, 被广泛应用于难溶性药物的制剂处方中^[10]。Cai 等运用 MD 模拟、自由能计算以及与实验技术相结合的方法, 比较了氢化可的松、孕酮和睾酮与 CD 的结合能力, 结果表明三者的结合能力依次为孕酮>睾酮>氢化可的松, 形成包合物的主要作用力为范德华力和疏水相互作用^[11]。在两性霉素 B(AmB)-CD 包合物研究中, 通过 MD 模拟及自由能计算可知, β -CD 和 γ -CD 可以与 AmB 的大环内酯部分结合形成复合物, 从而提高 AmB 的溶解度。在范德华力和静电力的作用下, AmB 的大环内酯部分的两个结合位点能够与 γ -CD 结合, AmB 与 γ -CD 可以按照化学计量比 1 : 1 和 1 : 2 结合, 其中 1 : 2 为最佳浓度。由于 β -CD 空腔体积的限制, 大环内酯的主体支架不能进入 β -CD 空腔内, 且 AmB : γ -CD 复合物结合自由能小于 AmB : β -CD 复合物, 这也进一步说明了 AmB : γ -CD 复合物比 AmB : β -CD 更加稳定。经 10-ns (表示时间步长为 10 ns, 是分子动力学模拟的时间尺度) MD 模拟进一步分析包合物的结构特性, 结果表明 AmB 分子中大量的羟基暴露于外部亲水环境中, 且 AmB 与 CD 之间存在着分子间氢键^[12]。

分子对接法是一种用于预测受体分子和配体分子相互结合的模拟方法, 在制剂领域中多用于药物对目标蛋白靶点定位以及二者之间亲和力的预测。Liu 等以此对毛地黄黄酮与 β -CD、甲基- β -环糊精(M- β -CD)、羟乙基- β -环糊精(HE- β -CD)、羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD)和葡糖- β -环糊精(G- β -CD)等 5 种 CD 的结合情况进行研究。结果表明, 5 种 CD 均有提高毛地黄黄酮溶解度的作用, 且当毛地黄黄酮与 G- β -CD 摩尔比为 1 : 1 时, 二者的结合稳定常数最高, 毛地黄黄酮的溶解度比溶解度最低的 β -CD 复合物高约 16 倍, 且经分子对接模型的模拟结果与试验结果一致^[13]。Miletic 等对伏立康唑与 HP- β -CD 和 2-甲氧基- β -环糊精(2-OM- β -CD)形成的包合物溶解度进行了研究。结果表明, 当摩尔比为 1 : 1 时, HP- β -CD 对伏立康唑具有有效的增溶作用, 但这与经分子对接模型模拟计算出

的结果不一致, 其原因是 HP- β -CD 与伏立康唑形成的包合物为非 1 : 1 型复合物。因此, 在某些特殊情况下, 单独使用分子对接模型表征包合物具有一定的局限性^[14]。

2.2 固体分散体

制备无定形固体分散体是提高难溶性药物溶解度的有效方法。热熔挤出法制备固体分散体是目前使用最为广泛的方法^[15]。热熔挤出是一个没有溶剂参与且无尘的工艺过程, 药物经热熔挤出可转变为无定形态或溶解在聚合物中, 避免了环境污染、有机溶剂残留等问题。经热熔挤出的药物-聚合物分散体可以直接进行研磨、过筛、装胶囊, 实现连续化生产, 提高生产效率^[16]。

在传统的无定形固体分散体模型中, 药物分子无规则地滞留在聚合物网状结构内部, 如图 1a 所示; 低温退火法模拟热熔法制备无定形固体分散体的结果表明, 线形聚合物链在加热条件下形成无规则的线圈状, 而药物分子黏附在聚合物无规则线圈的表面, 如图 1b 所示^[17]。这一结果与固体分散体能提高药物溶解性的现象相互印证, 同时, 黏附在聚合物线圈表面的药物分子更容易发生迁移和聚集, 这也更好地解释了固体分散体的物理不稳定性。由于聚合物网状结构具有较高的能垒, 药物分子如果无规则地滞留在聚合物链形成的网状结构空腔内, 药物分子将很难迁移, 从而产生老化、重结晶等物理不稳定特征。因此, 固体分散体的新模型较传统模型相比更具有合理性^[17]。

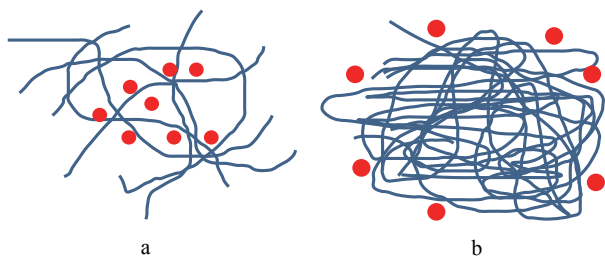


图 1 固体分散体传统模型 (a) 和低温退火法模拟模型 (b) 中的药物分布模型

Fig.1 Schematic Representations of Amorphous Solid Dispersions with Polymer Carriers: the Conventional Model (a) and a New Model Simulated with Low Temperature Annealling Model (b)

固体分散体在制剂中被广泛用于提高难溶性药物的溶解度, 药物和聚合物的混合程度是影响药物溶解度和固体分散体稳定性的重要因素^[18], 是形成物理稳定性良好的固体分散体的先决条件^[19]。混合性良好的固体分散体是单一相, 可以通过差示扫描量热 (DSC)、X 射线衍射 (XRD)、扫描电镜 (SEM)、拉曼光谱 (Raman spectroscopy)、傅里叶变换红外光谱 (FT-IR) 以及固态核磁共振光谱 (ssNMR) 等方法判断其玻璃化转变温度 (T_g) 以及是否发生相分离^[8,20-21]。固体分散体通过增大药物的溶出速率和溶出程度来提高其溶解度^[15]。文献报道以溶解度参数基本理论为基础, 通过 K -均值聚类算法和 DSC 相结合的方法预测了吡啶美辛与 30 余种辅料 (4,4'-联吡啶、对氨基苯甲酰胺、对氨基苯甲酸、对羟基苯甲酸、羟基苯甲酰胺、呋喃糖、吡喃糖、苯甲酸、肉桂酸、枸橼酸、环拉酸、甲酸、果糖、富马酸、葡萄糖、戊二酸、甘氨酸、乳糖、马来酸、苹果酸、丙二酸、麦芽糖、甘露醇、烟酰胺、草酸、糖精、琥珀酸、蔗糖、酒石酸、尿素、香草酸) 的混合均匀度。结果表明, 吡啶美辛与其中 20 余种辅料 (4,4'-联吡啶、对氨基苯甲酰胺、对氨基苯甲酸、对羟基苯甲酸、羟基苯甲酰胺、苯甲酸、肉桂酸、枸橼酸、环拉酸、甲酸、果糖、富马酸、戊二酸、甘氨酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、麦芽糖、烟酰胺、草酸、糖精、琥珀酸、尿素、香草酸) 混合均匀度较好, 计算结果与 DSC 结果基本一致, 且混合均匀性主要受氢键作用参数的影响^[22]。文献报道运用实验技术和模拟计算的方法评价 GENE-A (一种基因工程药物) 和聚合物 HPMCAS 的固体分散体的制备及混合均匀性, 即通过计算机模拟计算溶解度参数, 从而判断固体分散体的混合均匀度。溶解度参数的计算方法有两种, 第一种方法认为溶解度参数与分子摩尔常数和分子氢键能有关, 整个体系的溶解度参数由系统的分散性、极性和氢键共同决定, 如式①及式②所示。

$$\delta_d = \frac{\Sigma F_{di}}{V} \delta_p = \frac{\sqrt{\Sigma F_{pi}^2}}{V} \delta_h = \sqrt{\frac{\Sigma E_{hi}}{V}} \quad (1)$$

$$\delta^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2 \quad (2)$$

其中, δ_d 表示分散性溶解度, δ_p 表示极性溶解度, δ_h 表示氢键溶解度, F_{di} 表示分散性的摩尔引力常数, F_{pi} 表示极性的摩尔引力常数, E_{hi} 表示氢键能, V 表示分子摩尔体积^[23]。

第二种方法是通过分子动力学模拟在 Compass II 力场对原料和聚合物的结构进行几何优化, 从而预测如分子结构、构象和振动形式等分子特性以及计算热物理性质。将弗洛里-哈金斯(Flory-Huggins)理论和分子模型相结合即可求算混合能(ΔE_{mix}), 从而计算相互作用参数 χ 。该方法认为弗洛里-哈金斯模型是非恒定的晶格模型, 并且考虑温度、混合过程中体积的变化和分子之间的配位作用, 其表示式如式③及式④所示。

$$\Delta E_{mix} = \frac{1}{2} [Z_{bs}(E_{bs})_T + Z_{sb}(E_{sb})_T - Z_{bb}(E_{bb})_T - Z_{ss}(E_{ss})_T] \quad (3)$$

$$\chi = \frac{\Delta E_{mix}}{RT} \quad (4)$$

其中, b、s 分别代表聚合物和原料药, E 为聚合物分子之间、原料药分子之间以及聚合物与原料药分子间的相互作用能, Z 为配位数。

通过计算 GENE-A 和聚合物 HPMCAS 的溶解度参数得到弗洛里-哈金斯相互作用参数 χ 。应用建模与仿真平台得到不同载药量下的混合自由能(ΔG_{mix}), 一般情况下 $\Delta G_{mix} < 0$ 。采用 ssNMR 检测不同载药量下的药物和聚合物质子弛豫时间, 结果在固体分散体中药物和聚合物的弛豫时间大致相同, 表明在一定温度的贮存条件下, 药物和聚合物之间的混合距离小, 因此可以通过以上结果说明药物与聚合物具有良好的混合性, 从而使其溶解度在一定程度上得到提高^[24]。

耗散粒子动力学(DPD)模拟能够提供固体分散体的微观结构信息, 通过微观模拟方法, 可在较长时间范围内跟踪聚合物长链的变化, 是一种模拟复杂组分流体动力学行为的模拟分析方法^[25]。在 DPD 模拟方法中, 每一个基本单元的运动均符合牛顿第二定律, 所有的基本单元都受到各单元彼此之间相互作用力(F_{ij})的影响, 可用式⑤表示。

$$F_{ij} = F_{ij}^C + F_{ij}^D + F_{ij}^R \quad (5)$$

其中, F_{ij}^C 代表非键粒子守恒力, 是一种较弱的粒子间排斥力; F_{ij}^D 代表耗散力, 相当于摩擦力, 其大小取决于粒子的位置和运动相对速度; F_{ij}^R 代表随机力, 是一种粒子之间随机的相互作用^[26]。

Sun 等将 DPD 模拟的方法运用到拉西地平-丙烯酸树脂 E100 固体分散体溶解度的研究中, 观察到在 pH 1.2 时, 质子化的丙烯酸树脂 E100 开始发生溶胀现象, 随后逐渐形成多孔道以加快药物扩散, 促进了药物的释放, 使药物溶液始终保持饱和状态, 有效地提高了拉西地平的溶解释放性^[25]。

3 总结

计算机模拟是药剂学实验技术的一项辅助工具, 从分子水平上详细地解释了药物分子与辅料形成的新结构及动力学性质。了解结构特点、动力学特性、载药能力以及药物与辅料间的相互作用等信息将有利于其模型优化^[4]。包合物和固体分散体作为提高难溶性药物溶解性能的有效方法, 已被广泛应用于制剂开发与生产中。传统制剂方法与计算药剂学的结合使得人们对包合物及固体分散体提高难溶性药物溶解度分子机制的理解更加清晰透彻。但是, 在包合物的计算机模拟中, 应用不同的物理模型产生的数据结果存在差异, 甚至相互矛盾。目前需要在计算机模拟基础理论与相关软件方面做进一步研究, 开发与 CD 匹配的软件, 从而减少实验室设置时的试错率。目前已经有很多对固体分散体的相关研究, 但上市的产品却寥寥无几, 保持固体分散体溶解性能的一个关键因素是在贮存过程中防止无定形药物再结晶, 建立固体分散体的新理论模型将是固体分散体制剂未来成功的关键。

计算药剂学除了在包合物和固体分散体等方面的应用, 在胶束药物递送系统、脂质体、纳米粒药物递送系统以及固体制剂的 3D 结构研究等方面也取得了阶段成果^[27-30], 促进了制剂新技术的发展。但目前, 计算药剂学仍处于初级发展阶段, 建立的模型仍然不能够完全代表真实情况, 且目前模拟的预测结果与试验验证结果仍存在脱节。因此, 为了更好地解决制剂过程中出现的问题, 仍需要进行模拟预测结果与实验结果二者的相互印证、

相互优化,从而提高计算机预测的准确率,为制剂工艺开发研究提供更先进的理论依据,进而推进药剂学理论基础的发展。

参考文献:

- [1] SAVJANI K T, GAJJAR A K, SAVJANI J K. Drug solubility: importance and enhancement techniques [J]. *ISRN Pharm*, 2012, **2012**: 195727.
- [2] KHADKA P, RO J, KIM H, *et al.* Pharmaceutical particle technologies: an approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability [J]. *Asian J Pharm*, 2014, **9**(6): 304-316.
- [3] DI L, FISH P V, MANO T. Bridging solubility between drug discovery and development [J]. *Drug Discov Today*, 2012, **17**(9/10): 486-495.
- [4] RAMEZANPOUR M, LEUNG S S, DELGADO-MAGNERO K H, *et al.* Computational and experimental approaches for investigating nanoparticle-based drug delivery systems [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, **1858**(7 Pt B): 1688-1709.
- [5] OKUMU A, DIMASO M, LÖBENBERG R. Computer simulations using GastroPlus to justify a biowaiver for etoricoxib solid oral drug products [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, **72**(1): 91-98.
- [6] OUYANG D F, SMITH S C, DOUROUMIS D, *et al.* Computational Pharmaceutics: Application of Molecular Modeling in Drug Delivery [M]. Hoboken: John Wiley & Sons, Ltd., 2015: 3-4.
- [7] QIN Y, YAO M, HAO C, *et al.* Development of simulation approach for two-dimensional chiral molecular self-assembly driven by hydrogen bond at the liquid/solid interface [J]. *Surf Sci*, 2017, **663**: 71-80.
- [8] SHAH N, IYER R M, MAIR H J, *et al.* Improved human bioavailability of vemurafenib, a practically insoluble drug, using an amorphous polymer-stabilized solid dispersion prepared by a solvent-controlled coprecipitation process [J]. *J Pharm Sci*, 2013, **102**(3): 967-981.
- [9] CELIA C, SCALA A, STANCANELLI R, *et al.* Physicochemical properties of inclusion complexes of highly soluble β -cyclodextrins with highly hydrophobic testosterone propionate [J]. *Int J Pharm*, 2017, **534**(1/2): 316-324.
- [10] BRAITHWAITE M C, KUMAR P, CHOONARA Y E, *et al.* A novel multi-tiered experimental approach unfolding the mechanisms behind cyclodextrin-vitamin inclusion complexes for enhanced vitamin solubility and stability [J]. *Int J Pharm*, 2017, **532**(1): 90-104.
- [11] CAI W, SUN T, LIU P, *et al.* Inclusion mechanism of steroid drugs into beta-cyclodextrins. Insights from free energy calculations [J]. *J Phys Chem B*, 2009, **113**(22): 7836-7843.
- [12] RAJAGOPALAN N, CHEN S C, CHOW W S. A study of the inclusion complex of amphotericin-B with γ -cyclodextrin [J]. *Int J Pharm*, 1986, **29**(2/3): 161-168.
- [13] LIU B, LI W, ZHAO J, *et al.* Physicochemical characterisation of the supramolecular structure of luteolin/cyclodextrin inclusion complex [J]. *Food Chem*, 2013, **141**(2): 900-906.
- [14] MILETIC T, KYRIAKOS K, GRAOVAC A, *et al.* Spray-dried voriconazole-cyclodextrin complexes: solubility, dissolution rate and chemical stability [J]. *Carbohydr Polym*, 2013, **98**(1): 122-131.
- [15] VAN DEN MOOTER G. The use of amorphous solid dispersions: a formulation strategy to overcome poor solubility and dissolution rate [J]. *Drug Discov Today: Technol*, 2012, **9**(2): e79-e174.
- [16] ZHENG X, YANG R, TANG X, *et al.* Part I: characterization of solid dispersions of nimodipine prepared by hot-melt extrusion [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2007, **33**(7): 791-802.
- [17] OUYANG D F. Investigating the molecular structures of solid dispersions by the simulated annealing method [J]. *Chem Phys Lett*, 2012, **554**: 177-184.
- [18] MENG F, DAVE V, CHAUHAN H. Qualitative and quantitative methods to determine miscibility in amorphous drug-polymer systems [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2015, **77**: 106-111.
- [19] HE Y, HO C. Amorphous solid dispersions: utilization and challenges in drug discovery and development [J]. *J Pharm Sci*, 2015, **104**(10): 3237-3258.
- [20] NEWMAN A, KNIPP G, ZOGRAFI G. Assessing the performance of amorphous solid dispersions [J]. *J Pharm Sci*, 2012, **101**(4): 1355-1377.
- [21] MARSAC P J, LI T, TAYLOR L S. Estimation of drug-polymer miscibility and solubility in amorphous solid dispersions using experimentally determined interaction

- parameters [J]. *Pharm Res*, 2009, **26**(1): 139-151.
- [22] ALHALAWEH A, ALZGHOUL A, KAIALY W. Data mining of solubility parameters for computational prediction of drug-excipient miscibility [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, **40**(7): 904-909.
- [23] PATEL S, LAVASANIFAR A, CHOI P. Application of molecular dynamics simulation to predict the compatability between water-insoluble drugs and self-associating poly-(ethylene oxide)-b-poly(ϵ -caprolactone) block copolymers [J]. *Biomacromolecules*, 2008, **9**(11): 3014-3023.
- [24] CHAKRAVARTY P, LUBACH JW, HAU J, *et al.* A rational approach towards development of amorphous solid dispersions: experimental and computational techniques [J]. *Int J Pharm*, 2017, **519**(1/2): 44-57.
- [25] SUN M, LI B, LI Y, *et al.* Experimental observations and dissipative particle dynamic simulations on microstructures of pH-sensitive polymer containing amorphous solid dispersions [J]. *Int J Pharm*, 2017, **517**(1/2): 185-195.
- [26] AHMAD S, JOHNSTON B F, MACKAY S P, *et al.* *In silico* modelling of drug-polymer interactions for pharmaceutical formulations [J]. *J R Soc Interface*, 2010, **7**(Suppl 4): S423-S433.
- [27] GAYATHRI N K, APARNA V, MAYA S, *et al.* Preparation, characterization, drug release and computational modelling studies of antibiotics loaded amorphous chitin nanoparticles [J]. *Carbohydr Polym*, 2017, **177**: 67-76.
- [28] MAGARKAR A, KARAKAS E, STEPNIEWSKI M, *et al.* Molecular dynamics simulation of PEGylated bilayer interacting with salt ions: a model of the liposome surface in the bloodstream [J]. *J Phys Chem B*, 2012, **116**(14): 4212-4219.
- [29] EWERS B W, BATTEAS J D. Molecular dynamics simulations of alkylsilane monolayers on silica nanoasperities: impact of surface curvature on monolayer structure and pathways for energy dissipation in tribological contacts [J]. *J Phys Chem C*, 2012, **116**(48): 25165-25177.
- [30] YANG S, YIN X, WANG C, *et al.* Release behaviour of single pellets and internal fine 3D structural features co-define the *in vitro* drug release profile [J]. *AAPS J*, 2014, **16**(4): 860-871.

广告索引

封面: 上海卡乐康包衣技术有限公司

封二: 天津市天大天发科技有限公司

封三: 西门子(中国)有限公司

封底: 中国医药工业信息中心

前彩插 1: 上海爱博才思分析仪器贸易有限公司

前彩插 2: 华北制药股份有限公司

前彩插 3: 路博润管理(上海)有限公司

前彩插 4: 苏伊士水务技术(上海)有限公司

中彩插 1: 山东新时代药业有限公司

中彩插 2: 山东新时代药业有限公司

后插 1~3: 上海卡乐康包衣技术有限公司

后插 4: 《中国医药工业杂志》征订信息

Application of Computational Pharmaceutics in Improving Solubility of Insoluble Drugs

WANG Jiaxin, LUAN Hansen*, WANG Hao

(National Pharmaceutical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203)

ABSTRACT: Most of the drugs have the disadvantages of poor solubility and low bioavailability. Chemical and physical properties of the stable new structure, which is formed by drug and excipients, are predicted by computer simulation technology. It is helpful to screen and optimize the formulation and to clearly understand the stability mechanism of the new structure. The combination and confirmation of experimental technology with computer simulation technology are achieved finally. Making inclusion complexes and solid dispersions are two effective methods to improve the solubility of insoluble drugs. The ability of the combination of drugs with cyclodextrin (CD) can be predicted by molecular dynamics simulation and docking. A new model of amorphous solid dispersions simulated with low temperature annealing model indicates that the drug molecules at the surface of the polymer coils are able to easily move and aggregate together, which may explain the physical instability of solid dispersions. The calculation of solubility parameter is an important quota to predict the solubility of insoluble drugs. At the same time, microstructure is given by dissipative particle dynamics simulation. The solubility is predicted from the micro point of view consequently.

Key Words: computational pharmaceutics; solubility; mixing; inclusion complex; solid dispersions

