Available online at www.sciencedirect.com
ScienceDirect
ELSEVIER
本文经编委遴选,英文版将通过 ScienceDirect 全球发行。

剪切作用对甘草皂苷胶束聚集形态影响的介观模拟研究*

□王宇光 (首都医科大学中医药学院 北京 100069)
史新元** 乔延江** (北京中医药大学中药信息工程研究中心 北京 100102)

摘 要:目的:探讨剪切对甘草皂苷胶束聚集形态的影响。方法:运用介观分子动力学方法(MesoDyn)对具有表面活性的中药常见成分甘草皂苷的胶束性质进行研究。结果:剪切的加入增大了甘草皂苷自身的临界胶束浓度,并且随着剪切的增大,甘草皂苷胶束逐渐从球状过渡为柱状。进一步研究发现,甘草皂苷所形成的球状胶束在剪切变化过程中发生聚集形态变化,胶束沿剪切方向产生不可完全恢复的拉伸效果。结论:从介观层次上为难溶性药物的增溶提供了科学依据,并为高效率的实验研究提供了指导。

关键词:甘草皂苷 介观模拟 增溶 聚集形态 剪切
doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2012.01.011

难溶性药物的增溶是药剂学研究的难点之一[1]。近年来,胶束增溶、固体分散体、环糊精包合、微乳等技术的出现使得该问题在一定程度上得以解决[2~5]。与此同时,增溶性辅料的加入与临床上不良反应的发生有关,给制剂的安全性带来了新的隐患[6]。

中药方剂强调药辅合一,已有研究表明在中药方剂中,药物间能够通过配伍而实现对难溶性成分的增溶[7]。根据中药方剂的药辅合一思想,从中药复方配伍中寻找符合中药特点的增溶性辅料,能够在增溶的同时降低辅料的毒副作用。甘草皂苷是常用中药甘草的主要活性成分,能够在水溶液中形成胶束而对难溶性成分起到增溶作用[8],其增溶性质直接依赖于胶束的聚集形态,并受浓度、温度、剪切等多种因素影响[9~12]。然而,由于胶束形成时间短暂,且胶束尺寸处于介观尺度,在现有条件下采用传统实验方法对其进行研究难度较大,且不利于对增溶机理进行深入探讨。

介观模拟实现了对胶束形成过程的研究,并在聚集行为的研究方面发挥了很大作用[13]。其中较为成熟的模拟方法有 Fraaije 等[14~15]提出的介观分子动力学 MesoDyn 和 Groot 等[16~17]提出的耗散粒子动力学 DPD。在前期工作中,本课题组采用介观模拟方法考察了浓度、温度等因素对泊洛沙姆 188 以及甘草皂苷胶束聚集形态的影响[18~19]。本文在课题组前期工作的基

收稿日期:2011-10-24
修回日期:2012-02-14
* 国家自然科学基金面上项目(81073058/H2806):基于计算机模拟的中药皂苷类成分复方配伍增溶机理研究,负责人:史新元;北京中医药大学中青年教师资助项目(2009JYB22-JS036):基于计算机模拟的增溶性辅料筛选方法研究,负责人:史新元。
** 通讯作者:史新元,副教授,主要研究方向:中药信息工程,Tel:010-84738621,E-mail:xyshi@126.com;乔延江,本刊编委,教授,主要研究方向:中药信息工程、中药新药研发,Tel:010-84738621,E-mail:yjqiao@263.net。

础上，采用介观分子动力学方法 MeosDyn 进一步研究了剪切对甘草皂苷胶束聚集形态的影响，从介观层次上为难溶性药物的增溶提供了科学依据。

一、实验部分

1. MesoDyn 理论

MesoDyn 是基于平均场密度泛函的动态变分理论，其基本思想是非均相态体系的自由能 F 是区域密度函数 ρ 的函数，而所有的热力学函数都能够从自由能得出，进而研究体系的各种性质。在介观体系中，分子被定义在一个粗粒化水平上，用“弹簧和珠子”表示[20]。珠子是模拟体系中的最小结构单元，代表一个或几个聚合物单体；弹簧模拟珠子间的伸缩行为。珠子间的相互作用通过分子间相互作用的谐振子势能表现，其他的相互作用通过均场势能计算[21]。粗粒化过程的存在使介观模拟允许较大的时间和空间尺度，使得对大多数物理过程的模拟成为可能。

2. 模型粗粒化及相互作用参数的计算

介观模拟过程中的两个关键参数分别为模型的粗粒化和不同珠子间的相互作用参数。在粗粒化过程中，甘草皂苷用珠子 A 和 B 表示，水分子用珠子 W 表示。定义甘草皂苷的拓扑结构为 A 2 B 5，水的拓扑结构为 W 1。粗粒化模型如图 1 所示。

珠子间的相互作用参数可由原子模拟，经验值由实验数据如蒸汽压、光散射等得出[22~23]。本文采用 Materials Studio4.1 中的 Blends 模块计算珠子间的相互作用参数，结果见表 1。

3. 模拟条件

模拟计算在尺寸为 32 nm×32 nm×32 nm 的三维周期性边界条件的格子中进行。键长设定为 1.1543 nm。珠子的扩散系数为 1.0×10^{-7} $cm^2\cdot s^{-1}$。体系的噪音系数为 75.002。为保证模拟过程的完整性，时间步长设定为 50.0 ns，模拟时间为 2.5 ms。

二、结果与分析

1. 剪切对甘草皂苷胶束聚集形态的影响

表面活性剂的增溶性能取决于胶束的聚集形态，并受浓度、温度、剪切等外界因素的影响。在模拟过程中，通过剪切的加入模拟制剂过程中外力作用对表面活性剂聚集形态的影响。以下从临界胶束浓度（CMC）以及聚集形态两方面论述剪切作用对甘草皂苷胶束性质的影响。

(1) 剪切对甘草皂苷临界胶束浓度的影响。

有序参数是体系中某一组分偏离同种介质的平均偏差，是体系相分离和各组分相容程度的综合体现。体系中各珠子有序参数的分离，表明相分离的发生。较大的有序参数表示体系发生较强的相分离，而很小的有序参数表示体系处于均相状态，并未发生相分离。因此，有序参数的变化能够简单直观地反应出剪切的加入对胶束形成速度的影响[18~19,24]。甘草皂苷在无剪切存在时，于 0.9%形成球形胶束。在模拟之初向 0.9%的甘草皂苷/水体系中分别加入剪切速率为 0.0005 (1/ns)、0.001 (1/ns)、0.0015 (1/ns)、0.002 (1/ns) 的剪切力后，体系中各珠子的有序参数在整个模拟过程中变化很小，未发生分离。剪切速率为 0.0005 (1/ns) 时的有序参数如图 2 所示，其余 3 种剪切速率时体系有序参数变化情况与此类似。结果表明体系处于均相状态，未形成胶束，即剪切的存在使甘草皂苷的 CMC 增大。进一步研究发现，上述四种剪切的存在使甘草皂苷的 CMC 增大为 1.0%，且随着剪切速率的增大，有序参数达

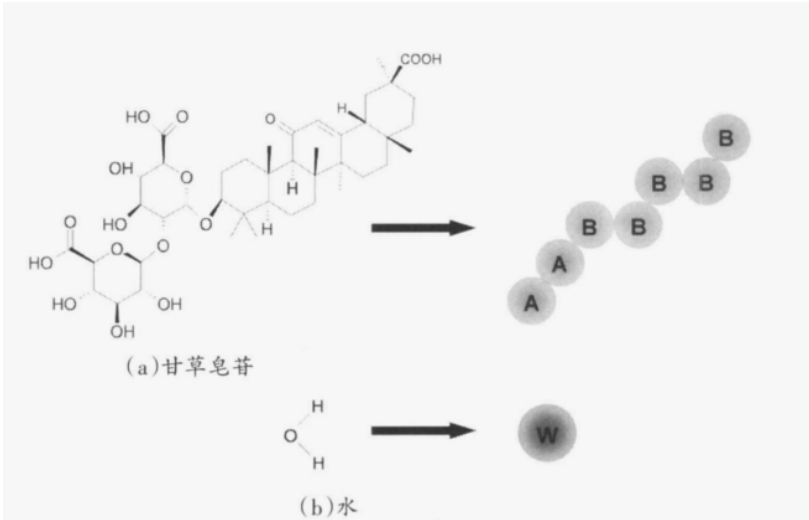

图 1 模型的粗粒化

表 1 MesoDyn 中珠子间的相互作用参数

	A	B	W
A	0	23.8347	5.4081
B	23.8347	0	23.3561
W	5.4081	23.3561	0

平衡所需时间逐渐增长，见图 3，说明在模拟之初加入剪切使相分离变得更为困难，不利于甘草皂苷胶束的形成。

(2) 剪切对甘草皂苷胶束聚集形态的影响。

剪切影响着甘草皂苷胶束的聚集形态，见图 4。以 1.0%的甘草皂苷/水体系为例，无剪切存在的情况下，甘草皂苷形成球形胶束。在模拟之初，分别向体系中加入剪切速率为 0.0005 (1/ns)、0.001 (1/ns)、0.0015 (1/ns)、0.002 (1/ns) 的剪切力后，沿剪切方向胶束产生拉伸效果，且随着剪切速率的增加，胶束的拉伸效果越来越明显。当剪切速率达到 0.002 (1/ns) 时，甘草皂苷体系形成柱状胶束。

2. 剪切对胶束稳定性的影响

为考察剪切对胶束稳定性的影响，以 0.9%的甘草皂苷/水体系为例，对剪切变化过程中胶束的聚集形态进行研究。对于在无剪切条件下形成的球状胶束，见图 5a、d，在模拟过程中分别加入剪切速率为 0.001 (1/ns) 的剪切力，胶束沿剪切方向产生拉伸效果，见图 5b、e。去除剪切后，胶束形态不能完全恢复，见图 5c、f。沿剪切方向，胶束仍存在拉伸效果，垂直剪切方向胶束尺寸恢复到初始状态，且该胶束结构不随模拟时间延长而改变。这一结果还表明，剪切的加入时间对甘草皂苷胶束的聚集情况存在影响。如前所述，对于浓度为 0.9%的甘草皂苷/水体系，在模拟之初加入剪切速率为 0.001 (1/ns) 的剪切力，体系不能形成胶束；同样对于浓度为 0.9%的甘草皂苷/水体系，当体系在无剪切状态下已形成胶束后，在模拟过程中向体系中加入同样大小的剪切，则不会使所形成的胶束消失。

三、讨　论

介观模拟方法能够直观地显示天然表面活性剂甘草皂苷的聚集形态以及外界因素对甘草皂苷胶束聚集形态的影响。由于能够模拟出胶束形成的动力学变化过程，因此可从介观层次上为难溶性药物的增溶提供科学依据。

本课题组在前期工作中采用介观模拟方法考察了浓度、温度对甘草皂苷胶束聚集形态的影响，并已得到实验验证[18~19,25]。本文在前期工作基础上进一步考察了是否加入剪切、剪切速率的大小及剪切变化过程对甘草皂苷胶束聚集形态的影响。研究结果表明，剪切的存在增大了甘草皂苷的临界胶束浓度，并且使甘草皂苷胶束的聚集形态发生变化，由此说明制剂工艺过程中外力的加入会影响甘草皂苷胶束的物理化学性质，从介观层次上对甘草皂苷的增溶机理进行了探讨。在模拟所得结果的指导下，还需进一步的实验研究，以期为中药制剂工艺的设计和中药质量的提高提供科学依据。

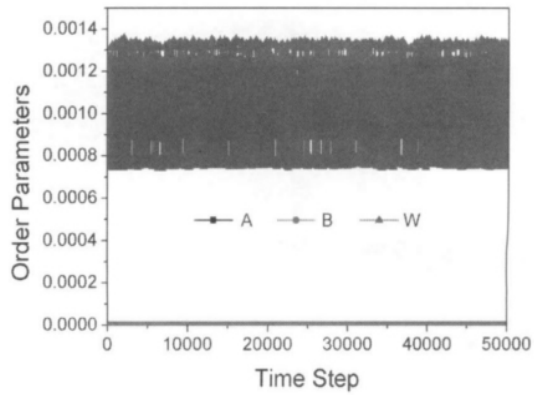

图 2　加入剪切速率为 0.0005(1/ns)的剪切力时 0.9%甘草皂苷/水体系的有序参数

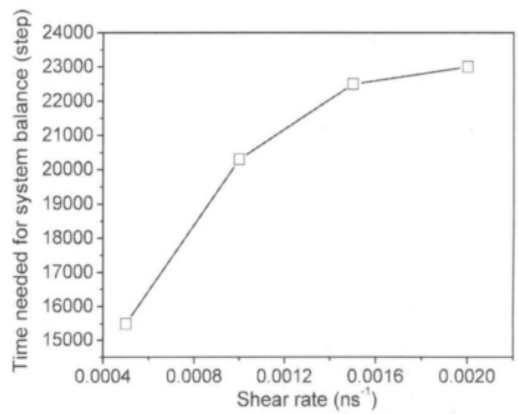

图 3　剪切对体系达平衡所需时间的影响

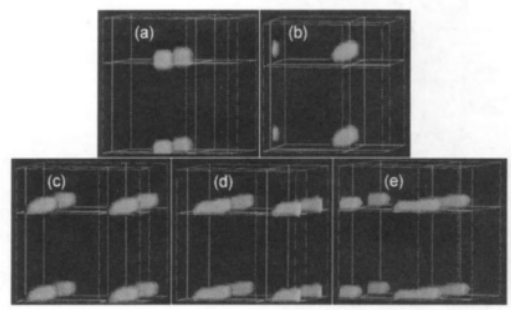

图 4　剪切对 1.0%甘草皂苷/水体系胶束聚集形态的影响

注：(a)无剪切存在时的聚集形态。(b)，(c)，(d)，(e)分别为剪切速率 0.0005(1/ns)，0.001(1/ns)，0.0015(1/ns)和 0.002(1/ns)时的聚集形态。

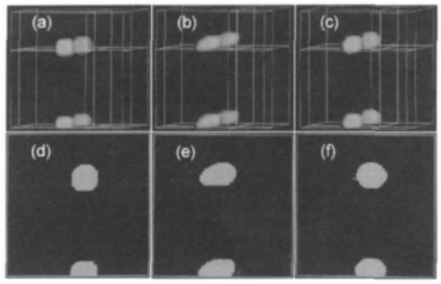

图 5 剪切对胶束稳定性的影响

注：(a)为无剪切时甘草皂苷胶束聚集形态；(b)为(a)加入0.001(1/ns)剪切后的胶束聚集形态；(c)为(b)体系去除剪切后的胶束聚集形态；(d)、(e)、(f)分别为(a)、(b)、(c)对应的胶束切片图。

参考文献

1 Alsenz J, Kansy M. High throughput solubility measurement in drug discovery and development. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007, 59(7):546~567.

2 Borisov OV, Zhulina EB. Reentrant Morphological Transitions in Copolymer Micelles with pH-Sensitive Corona. *Langmuir*, 2005, 21(8):3229~3231.

3 Nir I, Aserin A, Libster D, *et al*. Solubilization of a Dendrimer into a Microemulsion. *J. Phys. Chem. B*, 2010, 114(50):16723~16730.

4 Nasongkla N, Wiedmann AF, Bruening A, *et al*. Enhancement of Solubility and Bioavailability of β-Lapachone Using Cyclodextrin Inclusion Complexes. Pharm. *Res*., 2003, 20(10):1626~1633.

5 Betageri GV, Makarla KR. Enhancement of dissolution of glyburide by solid dispersion and lyophilization techniques. *Int. J. Pharm*, 1995, 126 (1-2):155~160.

6 Siderov J, Prasad P, De Boer R, *et al*. Safe administration of etoposide phosphate after hypersensitivity reaction to intravenous etoposide. Br. *J. Cancer*, 2002, 86:12~13.

7 Güçlü-Üstündağ Ö, Mazza G. Saponins: Properties, Applications and Processing. Crit. Rev. *Food Sci. Nutr*., 2007, 47(3):231~258.

8 Sasaki Y, Mizutani K, Kasai R, *et al*. Solubilizing Properties of Glycyrrhizin and Its Derivatives: Solubilization of Saikosaponin-a, the Saponin of Bupleuri Radix. Chem. *Pharm. Bul*., 1988, 36 (9):3491~3495.

9 Mitra S, Dungan SR. Micellar Properties of Quillaja Saponin. 1. Effect of Temperature, Salt, and pH on Solution Properties. *J. Agric. Food Chem*., 1997, 45(5):1587~1595.

10 Mitra S, Dungan SR. Micellar properties of quillaja saponin.2. Effect of solubilized cholesterol on solution properties. *Colloids surf. B*, 2000, 17 (2):117~133.

11 Li YM, Xu GY, Wu D, *et al*. The aggregation behavior between anionic carboxymethylchitosan and cetyltrimethylammonium bromide: MeosDyn simulation and experiments. *Eur. Polym. J*, 2007, 43(6):2690~2698.

12 Gong HJ, Xu GY, Shi XF, *et al*. Comparison of aggregation behaviors between branched and linear block polyethers: MesoDyn simulation study. Colloid. *Polym. Sci*., 2010, 288(16-17):1581~1592.

13 Groot RD, Warren PB. Dissipative particle dynamics: Bridging the gap between atomistic and mesoscopic simulation. *J. Chem. Phys*., 1997, 107(11):4423~4435.

14 Lam YM, Goldbeck-Wood G. Mesoscale simulation of block copolymers in aqueous solution: parameterization, micelle growth kinetics and the effect of temperature and concentration morphology. *Polymer*, 2003, 44 (12):3593~3605.

15 Chen HY, Wu JH, Luo SJ, *et al*. MesoDyn and Experimental Approach to the Structural Fabrication and Pore-size Adjustment of SBA-15 Molecular Sieves. *Adsorpt. Sci. Technol*., 2009, 27(6):579~592.

16 Guo XD, Tan JPK, Kim SH, *et al*. Computational studies on self-assembled paclitaxel structures: Templates for hierarchical block copolymer assemblies and sustained drug release. *Biomaterials*, 2009, 30(33):6556~6563.

17 Yamamoto S, Maruyama Y, Hyodo SA. Dissipative particle dynamics study of spontaneous vesicle formation of amphiphilic molecules. *J. Chem. Phys*., 2002, 116(13):5842~5849.

18 徐姗姗，史新元，艾路，等. 表面活性剂泊洛沙姆 188 临界胶束浓度的模拟计算. 世界科学技术-中医药现代化，2008，10(5):126~129.

19 刘南岑，史新元，乔延江. 增溶性辅料泊洛沙姆 188 与胆酸聚集形态的介观模拟. 中国科学 化学，2011，41(3):500~508.

20 Xu ZJ, Meakin P. A phase-field approach to no-slip boundary conditions in dissipative particle dynamics and other particle models for fluid flow in geometrically complex confined systems. *J. Chem. Phys*, 2009, 130(23):234103~234110.

21 Bai GY, Nichifor M, Lopes A, *et al*. Thermodynamic Characterization of the Interaction Behavior of a Hydrophobically Modified Polyelectrolyte and Oppositely Charged Surfactants in Aqueous Solution: Effect of Surfactant Alkyl Chain Length. *J. Phys. Chem. B*, 2005, 109 (1):518~525.

22 Honeycutt JD. A general simulation method for computing conformational properties of single polymer chains. *Comput. Theor. Polym. Sci*., 1998, 8(1-2):1~8.

23 Vlimmeren BAC, Martis NM, Zvelindovsky AV, *et al*. Simulation of 3D Mesoscale Structure Formation in Concentrated Aqueous Solution of the Triblock Polymer Surfactants (Ethylene Oxide)$_{13}$ (Propylene Oxide)$_{30}$ (Ethylene Oxide)$_{13}$ and (Propylene Oxide)$_{19}$(Ethylene Oxide)$_{33}$(Propylene Oxide)$_{19}$. Application of Dynamic Mean-Field Density Functional Theory. *Macromolecules*, 1999, 32(3):646~656.

24 Zheng LS, Yang YQ, Guo XD, *et al*. Mesoscopic simulations on the aggregation behavior of pH-responsive polymeric micelles for drug delivery. *J. Colloid Interface Sci*., 2011, 363(1):114~121.

25 Maskarinec SA, Hannig J, Lee RC, *et al*. Direct Observation of Poloxamer 188 Insertion into Lipid Monolayers. Biophys J., 2002, 82 (3):1453~1459.

Effect of Shear Rate on the Aggregation Behavior of Self-Aggregated Glycyrrhizin Micelles by MesoDyn

Wang Yuguang[1], Shi Xinyuan[2], Qiao Yanjiang[2]

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China;

2. Research Center of TCM-Information Engineering, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

Abstract: MesoDyn has been carried out to elaborate the micellar properties of natural surfactant glycyrrhizin which is frequently used in traditional Chinese medicine (TCM). The effect of shear rate on the aggregation behavior of glycyrrhizin has been investigated. The results showed that the critical micelle concentration of glycyrrhizin increased with the addition of shear rate. And the glycyrrhizin aggregation transformed from spherical micelle to cylindrical micelle as the increase of shear rate. Furthermore, the aggregation behavior of the as-formed micelle was not stable to the change of shear rate. Removal of shear rate was unable to recover the micelle completely in the changing process of shear rate. The simulation results provide mesoscopic information for the solubilization of poorly water-soluble drug, and at the same time provide guidance for high efficient experiments.

Keywords: Glycyrrhizin, mesoscopic simulation, solubilization, aggregation behavior, shear rate

(责任编辑:李沙沙　张志华,责任译审:王　晶)