

# 美沙酮、丁丙诺啡纳米碳管封装的分子模拟

沈海军\*

(南京航空航天大学 航空宇航学院, 江苏 南京 210016)

**摘要:** 目的 模拟纳米碳管对美沙酮、丁丙诺啡有效成分  $C_{21}H_{27}NO$  和  $C_{29}H_{41}NO_4$  的吸入与俘获, 探讨美沙酮、丁丙诺啡纳米碳管封装及其缓释、长效药物开发的可能性。方法 基于 MM + 力场的传统分子动力学方法。结果 对于直径分别大于 1 或 1.25 nm 的开口碳管,  $C_{21}H_{27}NO$  或  $C_{29}H_{41}NO_4$  分子在管口处的势能高于管中央, 分子可主动进入碳管内; 目前制备的单壁纳米碳管非常适合于封装美沙酮及丁丙诺啡。结论 以纳米碳管为载体有望研发新的美沙酮与丁丙诺啡的缓释、长效戒毒药物。

**关键词:** 美沙酮; 丁丙诺啡; 纳米碳管; 分子动力学; 封装

中图分类号: R943.4 文献标识码: A 文章编号: 0513 - 4870(2006)09 - 0888 - 04

## Molecular simulations of the loading of methadone and buprenorphine into carbon nanotubes

SHEN Hai-jun\*

(School of Aeronautics and Astronautics, Nanjing University of Aeronautics and Astronautics, Nanjing 210016, China)

**Abstract:** **Aim** To simulate the inhalation of the  $C_{21}H_{27}NO$  and  $C_{29}H_{41}NO_4$  molecules, the effective components of methadone and buprenorphine, into carbon nanotubes, and discuss the feasibility of the loading of methadone and buprenorphine into carbon nanotubes. **Methods** The MM + force-field based molecular dynamics (MD) method was used. **Results** The ends-opened carbon nanotubes with diameter larger than 1 or 1.25 nm can initiatively inhale the  $C_{21}H_{27}NO$  or  $C_{29}H_{41}NO_4$  molecule, and both two molecules have higher potential energy at the open ends of the carbon tubes than that at the middle of the tubes; the present single-walled nanotubes are very suitable for the loading of methadone and buprenorphine. **Conclusion** It is possible to make sustained-release detoxification agents with methadone- or buprenorphine-loaded carbon nanotubes.

**Key words:** methadone; buprenorphine; carbon nanotube; molecular dynamics; loading

美沙酮、丁丙诺啡是当前毒瘾替代疗法中的主要药物<sup>[1~3]</sup>, 属阿片类, 其化学成分分别为 4,4-二苯基-6-(二甲氨基)-3-庚酮 ( $C_{21}H_{27}NO$ ) 和 21-环丙基-7-[(S)-1-羟基-1,2,2-三甲基丙基]-6,14-桥亚乙基-6,7,8,14-四氢东罂粟碱 ( $C_{29}H_{41}NO_4$ )。尽管这两种药物长期使用会产生药物依赖性, 但对戒断症状效果良好, 仍被广泛用于海洛因、吗啡和阿片等毒瘾的治疗。而美沙酮 (2.5 ~ 5 mg) 或丁丙诺啡 (0.2 ~ 0.8 mg) 的作用时间仅为 6 ~ 8 h<sup>[2,3]</sup>, 临床使

用不便。

纳米碳管具有中空结构、一致性好, 对人体毒性小, 一直被期望作为药物传送系统的运输载体<sup>[4~7]</sup>。文献 [5] 的研究表明, 抗炎药地塞米松被封装进碳纳米管内后, 经过两周时间才能释放出一半的剂量, 具有缓慢释放药物成分和缓释后保持显著的药效。若将美沙酮或丁丙诺啡封装入纳米碳管, 并注入人体, 可能也会缓慢释放, 从而在人体内产生长久的疗效, 这无疑对毒瘾的药物治疗具有重要意义。

事实上, 美沙酮或丁丙诺啡的纳米碳管封装从理论上讲是完全可行的。首先, 美沙酮和丁丙诺啡

收稿日期: 2005-12-27.

\*通讯作者 Tel: 13913868354, E-mail: shj@nuaa.edu.cn

的熔点均在 209 ~ 234 ,而纳米碳管的熔点高于 3 000 [8],热稳定性极好。将美沙酮或丁丙诺啡与开口纳米碳管的混合物在惰性气体保护环境下加热,熔化后可能进入碳管;其次,研究发现开口的纳米碳管对很多有机分子,如 DNA 片段 [9]、C<sub>60</sub>富勒烯 [10]等都具有“虹吸现象”,即在无需加压的情况下碳管开口附近的有机小分子即可主动进入纳米碳管内,因此,可以推测,纳米碳管也将对美沙酮、丁丙诺啡的有效成分 C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO 和 C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub> 具有同样的类虹吸作用。

为验证美沙酮、丁丙诺啡纳米碳管封装的可行性,本文采用传统的分子动力学 (MD)方法,模拟了开口纳米碳管对美沙酮、丁丙诺啡的有效成分——C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO 和 C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub> 的吸入与俘获,分析了两种分子进入碳管过程中的势能变化,从理论上论证了纳米碳管封装美沙酮、丁丙诺啡的机制。

### 理论方法

本文研究的简化模型如图 1 所示,左端为一扶手型纳米碳管,管长  $L$  取 3 nm,直径  $D$  取 0.81, 1.08, 1.35, 1.63, 1.89 和 2.17 nm 等 6 种情况,分别对应于 (6, 6), (8, 8), (10, 10), (12, 12), (14, 14) 和 (16, 16) 手性的碳管。碳管右端口处为 C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO 或 C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub> 分子,其分子结构见图 2,相对分子质量分别为 309.5 和 463.6。各碳管模型均由碳管生成器 [11] 创建。模拟前,先使用著名的量子化学软件——HyperChem 7 [12] 对各碳管、C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO 或 C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub> 分子分别进行几何优化,优化采用 MM+ 力场分子力学方法,优化方法为 Fletcher 等 [13] 的共轭梯度法 (Conjugate gradient method),能量收敛准则取 0.01 Kcal · mol<sup>-1</sup>。优化 C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO 或 C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub> 的分子体积分别为 0.977 和 1.20 nm<sup>3</sup>。优化后,将 C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO 或 C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub> 分子置于碳管的左端口,其质心与碳管中轴线重合,C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO 或 C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub> 分子与碳管质心的初始距离取 2 nm。

完成上述建模后,即可采用 MD 方法来模拟碳管对 C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO 或 C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub> 分子的吸入。本文的 MD 模拟在 HyperChem 7 软件中完成,MD 势函数采

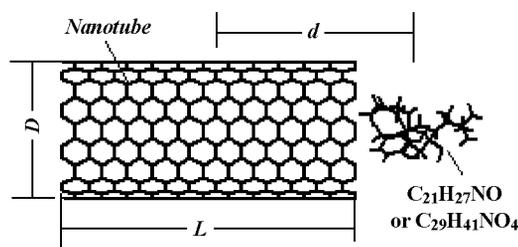


Figure 1 The carbon tube and C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO or C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub> molecule

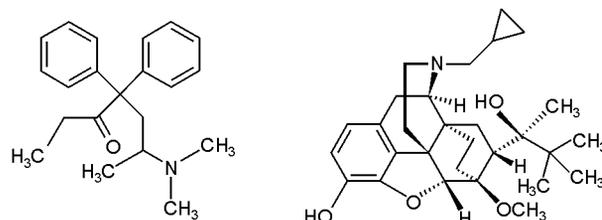


Figure 2 The C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO and C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub> molecules

用 MM+ 力场,MM+ 场的能量形式如下 [12]:

$$E = E_{\text{bond}} + E_{\text{bondangle}} + E_{\text{strength-bend}} + E_{\text{dihedrals}} + E_{\text{vanderW all}} \quad (1)$$

其中,  $E_{\text{bond}}$  为键伸长项;  $E_{\text{bondangle}}$  为键角项;  $E_{\text{strength-bend}}$  为键长和键角的交叉项;  $E_{\text{dihedrals}}$  为二面角项;  $E_{\text{vanderW all}}$  为 vander Walls 作用项; 能量单位为尔格。

$$E_{\text{bond}} = 1.4388 \sum_{\text{bonds}} \left[ \frac{1}{2} K_r (r - r_0)^2 \left[ 1 + 2 \cdot \text{swith} (r - r_0, 2/3, 8/3) (r - r_0) \right] \right] \quad (2)$$

$$\text{swith} (x, a, b) = \begin{cases} 1, & x = a \\ 0, & x = b \\ \frac{(b-x)^2 (b+2x-3a)}{(b-a)^3}, & x \in (a, b) \end{cases}$$

$$E_{\text{bondangle}} = 0.0043828 \sum_{\text{angles}} \left[ \frac{1}{2} K_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 \left[ 1 + 7 \times 10^{-8} (\theta - \theta_0)^4 \right] \right] \quad (3)$$

$$E_{\text{strength-bend}} = 2.51118 \sum_{\text{angles}} K_{\text{sb}} (\theta - \theta_0)_{i\bar{k}} \left[ (r - r_0)_{ik} + (r - r_0)_{j\bar{k}} \right] \quad (4)$$

$$E_{\text{dihedrals}} = \sum_{\text{dihedrals}} \frac{V_1}{2} (1 + \cos\phi) + \frac{V_2}{2} (1 + \cos 2\phi) + \frac{V_3}{2} (1 + \cos 3\phi) \quad (5)$$

$$E_{\text{vanderW all}} = \begin{cases} \sum_{ij \text{ vdw}} \sqrt{\epsilon_{ij}} \left[ 2.9 \times 10^5 \exp \left( -12.5 \frac{r_{ij}}{r_i + r_j} \right) - 2.25 \left( \frac{r_{ij}}{r_i + r_j} \right)^{-6} \right], & \frac{r_{ij}}{r_i + r_j} > 3.311 \\ 336.176 \sum_{ij \text{ vdw}} \sqrt{\epsilon_{ij}} \left( \frac{r_{ij}}{r_i + r_j} \right)^{-2}, & \frac{r_{ij}}{r_i + r_j} \leq 3.311 \end{cases} \quad (6)$$

(2) ~ (6)式中,  $K_r, \eta_0, K, K_{sb}, V_1, V_2, V_3, \eta_1^*, \eta_2^*$  为与分子体系相关的参数或常数,取 HyperChem 软件包势函数库的默认值。

MD 模拟的时间步长取  $t = 0.001$  ps, 模拟温度  $T = 300$  K。考虑到计算效率,模拟时对整个碳管原子“固定”。

## 结果与讨论

1  $C_{21}H_{27}NO$  和  $C_{29}H_{41}NO_4$  分子的吸入与势能变化  
经 MD 模拟,图 3 给出了  $C_{21}H_{27}NO$  分子被 (12, 12) 碳管吸入、俘获的过程,图中  $t$  为时间,当  $t = 2757, 4170$  fs 时为沿碳管轴向看系统几何结构的投影图。(12, 12) 碳管吸入  $C_{29}H_{41}NO_4$  分子的过程与图 3 相似。由图 3 可见,纳米碳管将  $C_{21}H_{27}NO$  分子主动吸入,并俘获至内部,这种主动吸入与热扩散的机制完全不同,而与宏观的物理现象——虹吸现象十分类似。 $C_{21}H_{27}NO$  分子被吸入的过程中,姿态不断发生调整,同时,运行轨迹也偏离了碳管的轴线。

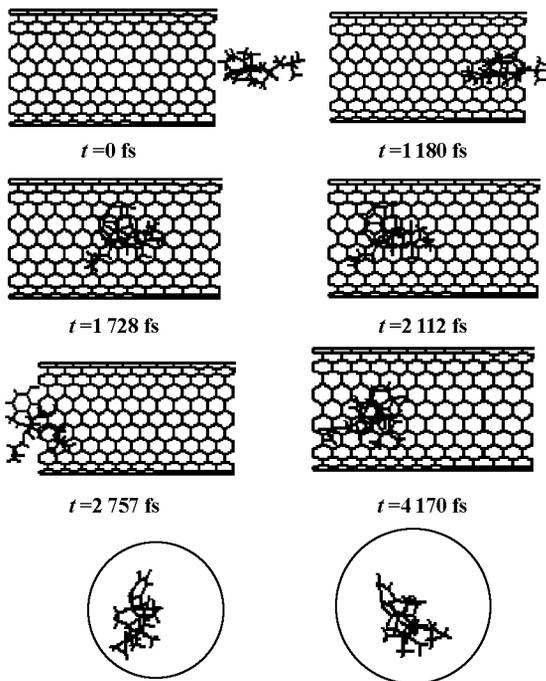


Figure 3 The inhalation of the  $C_{21}H_{27}NO$  molecule into (12, 12) nanotube

图 4 为  $C_{21}H_{27}NO$  分子被 (12, 12) 碳管俘获过程中,分子和碳管质心距离  $d$  以及分子势能的变化情况。图 5 记录了  $C_{29}H_{41}NO_4$  分子俘获过程中,分子和碳管质心距离  $d$  以及分子势能的变化。这里,  $C_{21}H_{27}NO$  或  $C_{29}H_{41}NO_4$  分子的势能改变用  $dE$  表示,其含义为吸入过程中各分子的势能与其在管口势能

之差。根据图 4(a)、图 5(a) 分子与碳管质心距离  $d$  随时间的变化比率(速度),可以描述模型系统的运动模式如下:管口的  $C_{21}H_{27}NO$  或  $C_{29}H_{41}NO_4$  分子从静止开始逐渐加速,被吸入管内,在碳管中央速度达到最大值,越过碳管质心后开始减速,直到碳管的另一个端口速度减至零,接着再被碳管吸入。从图 4(b)、图 5(b) 分子势能的变化可以看出,分子在碳管口具有较高的势能,而在碳管中心势能最低,即管口和管中心存在一个势垒(势能差)  $E$ ,正是这个势垒产生了类虹吸作用,导致  $C_{21}H_{27}NO$  或  $C_{29}H_{41}NO_4$  分子被碳管俘获。因此势能曲线上的高频振荡成分来源于  $C_{21}H_{27}NO$  或  $C_{29}H_{41}NO_4$  分子的热运动。

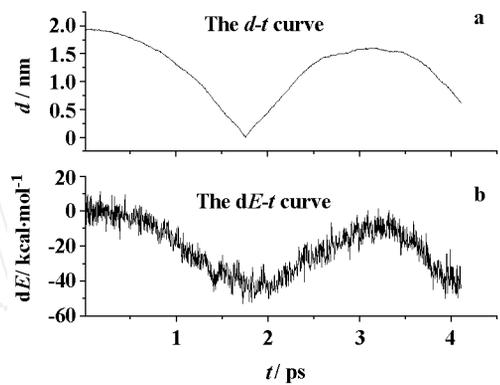


Figure 4 (a) The centroid distance of  $C_{21}H_{27}NO$  molecule and carbon tube, (b) the potential energy change of the  $C_{21}H_{27}NO$  molecule

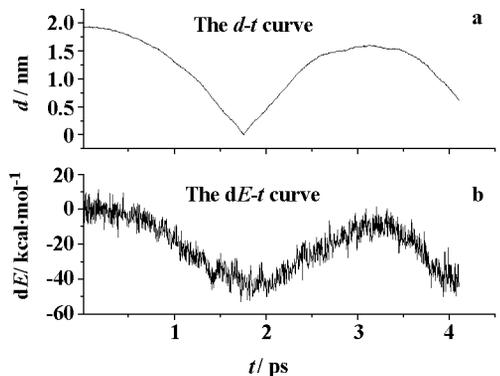


Figure 5 (a) The centroid distance of  $C_{29}H_{41}NO_4$  molecule and carbon tube, and (b) the potential energy change of the  $C_{29}H_{41}NO_4$  molecule

## 2 美沙酮、丁丙诺啡封装纳米管直径的选择

碳管管口与管中央之间的势垒高度  $E$  可表征碳管对  $C_{21}H_{27}NO$  或  $C_{29}H_{41}NO_4$  分子的吸入与俘获能力。 $E$  为正,表明碳管管口的势垒高于管中央,分子可被碳管吸入;否则,碳管不能吸入分子。对 0.81,

1.08, 1.35, 1.63, 1.89和 2.17 nm等一系列不同直径  $D$  的碳管和  $C_{21}H_{27}NO$  或  $C_{29}H_{41}NO_4$  分子模型系统,  $E$  的计算结果如图 6 所示。

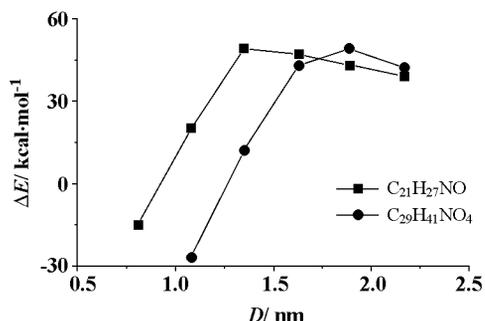


Figure 6 The changes of the potential wall  $E$  with the tube-diameter

从图 6 可见,当管径  $D$  小于 1 nm 时,  $E$  为负,碳管不能主动吸入  $C_{21}H_{27}NO$  分子;当  $D$  大于 1 nm 时,碳管可吸入  $C_{21}H_{27}NO$  分子。可见,碳管对分子的吸入,管径存在一个阈值,只有直径大于该阈值的碳管才能主动吸入分子。但由于碳管的结构特点,其管径的变化是不连续的。 $C_{29}H_{41}NO_4$  分子主动吸入的碳管直径阈值为 1.25 nm 左右,略大于  $C_{21}H_{27}NO$  分子的阈值 (1 nm)。直径为 1.35, 1.89 nm 的碳管分别对  $C_{21}H_{27}NO$ ,  $C_{29}H_{41}NO_4$  分子具有最大的吸入与俘获能力 ( $E$  最大)。目前实验室内大规模生产的单壁碳管直径大多在 1 ~ 2 nm<sup>[14]</sup>, 显然,非常适合于封装美沙酮和丁丙诺啡。

进一步的模拟还发现,对于本文能主动吸入  $C_{21}H_{27}NO$  或  $C_{29}H_{41}NO_4$  分子的几种碳管,  $C_{21}H_{27}NO$  或  $C_{29}H_{41}NO_4$  分子在管口处的取向对吸入效果无显著影响。即  $C_{21}H_{27}NO$  或  $C_{29}H_{41}NO_4$  分子能在管口或进入管口过程中自动调整自身的结构,而不会被“卡在碳管的管口,这也许跟  $C_{21}H_{27}NO$ ,  $C_{29}H_{41}NO_4$  分子的体积以及支链刚度较小有关。

### 3 美沙酮、丁丙诺啡封装量及其释放

鉴于单壁碳纳米管直径在 1 ~ 2 nm, 因此, 可选用具有代表性的 (12, 12) 碳管, 即直径 1.63 nm、长 3 nm、体积 6.25 nm<sup>3</sup> 及相对分子质量为 5741 碳纳米管, 来讨论美沙酮、丁丙诺啡的碳管封装量。在估算美沙酮、丁丙诺啡封装量时, 不妨假设  $C_{21}H_{27}NO$ ,  $C_{29}H_{41}NO_4$  分子可充分填充碳管的内部空间。参照两者的体积 0.977 和 1.20 nm<sup>3</sup> 可以得知, 一根上述的 (12, 12) 碳管可容纳 8.34 个  $C_{21}H_{27}NO$  或 5.21 个  $C_{29}H_{41}NO_4$  分子, 折算成质量, 即每克 (12, 12) 碳纳米管可封装 0.45 g 美沙酮或 0.42 g 丁丙诺啡。

$C_{21}H_{27}NO$  和  $C_{29}H_{41}NO_4$  分子在碳管管口的势能高于管内的势能, 这使得美沙酮、丁丙诺啡的纳米碳管封装以及在人体内缓慢释放成为可能。纳米碳管封装美沙酮、丁丙诺啡在人体内的释放实际上是一个非常复杂的过程, 涉及碳管口内  $C_{21}H_{27}NO$ ,  $C_{29}H_{41}NO_4$  分子与管外体液分子的相互作用, 以及  $C_{21}H_{27}NO$ ,  $C_{29}H_{41}NO_4$  分子本身的热运动, 与碳管局部环境中体液的成分、成分的浓度、温度以及体液的酸碱度等诸多因素息息相关。要定量讨论碳管封装美沙酮、丁丙诺啡的体内释放这一复杂问题, 需依靠大量的试验研究。

## 结论

本文通过 MM + 力场的分子动力学模拟, 发现了  $C_{21}H_{27}NO$  或  $C_{29}H_{41}NO_4$  分子进入单壁碳管的类虹吸现象, 从理论上验证了美沙酮、丁丙诺啡纳米碳管封装的可行性。研究表明, 碳管对  $C_{21}H_{27}NO$  或  $C_{29}H_{41}NO_4$  分子的吸入能力与碳管的直径有关, 直径分别大于 1 或 1.25 nm 的开口碳管能主动俘获  $C_{21}H_{27}NO$  或  $C_{29}H_{41}NO_4$  分子; 目前大规模生产的单壁纳米碳管非常适合封装美沙酮和丁丙诺啡。

## References

- [1] Zveben JE, Payte JT. Methadone maintenance in the treatment of opioid dependence, a current perspective [J]. West J Med, 1990, 152: 588 - 599.
- [2] Li Y, Zhang YH, Liu S. Synergism of dextromethopphan in the treatment of heroin withdrawal symptoms by methadone [J]. Shanghai Arch Psychiatry (上海精神医学), 2001, 13: 158 - 160.
- [3] Liu RK, Zheng JW. Evaluation on phase III clinical trial of buprenorphine hydrochloride [J]. Chin New Drugs J (中国新药杂志), 1996, 5: 119 - 121.
- [4] Alberto B. Carbon nanotubes for the delivery of therapeutic molecules [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2004, 1: 57 - 60.
- [5] Murakami T, Ajima K, Miyawaki J, et al. Drug-loaded carbon nanohorns: adsorption and release of dexamethasone *in vitro* [J]. Mol Pharm, 2004, 1: 399 - 405.
- [6] Taton TA. Micelle-encapsulated carbon nanotubes: a general route to nanotube composites [J]. J Am Chem Soc, 2003, 125: 5650 - 5651.
- [7] Cai D, Mataraza JM, Qin ZH, et al. Highly efficient molecular delivery into mammalian cells using carbon nanotube spearing [J]. Nat Methods, 2005, 2: 449 - 451.

- [8] Yao ZH, Zhu CC. Research on thermal deformation of carbon nanotube at high temperature [J]. J Xi'an Jiaotong Univ (西安交通大学学报), 2002, 36: 156 - 159.
- [9] Gao H, Kong Y, Cui D, et al. Spontaneous insertion of DNA oligonucleotides into carbon nanotubes [J]. Nano Lett, 2003, 3: 471 - 476.
- [10] Wang F, Zeng XH, Xu XL. Doping mechanism of fullerenes into carbon nanotubes [J]. Acta Phys Sin (物理学报), 2002, 51: 1778 - 1783.
- [11] Shen HJ. Creating carbon nanotube and researching into its mechanics properties by HyperChem [J]. Comput Appl Chem (计算机与应用化学), 2004, 21: 485 - 489.
- [12] Hypercube Inc. User's manual of HyperChem Release 7 [Z]. Hypercube Inc, 2002: 2132 - 2136.
- [13] Fletcher R, Reeves C. Function minimization by conjugate gradients [J]. Comput J, 1964, 7: 149 - 153.
- [14] Cheng HM. Carbon nanotube: synthesis, microstructure, properties and applications (碳纳米管:制备,结构,物性及应用) [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2002: 214 - 216.

### 欢迎订阅 2007《中国天然药物》

《中国天然药物》(Chinese Journal of Natural Medicines)是由中国药科大学与中国药学会共同主办的国家级药学期刊,2003年5月创刊。本刊以科学前沿与国家战略需求相结合,以报道来自天然产物的先导化合物的发现及其药效为重点,旨在通过多学科基础与应用基础研究,为具有我国独特优势的中药、草药、海洋药物、生化药物、微生物药物、民族药物、民间药物的创新研究提供学术载体,是我国天然药物研究领域进行国内外交流的重要窗口。

本刊主要报道天然药物学科创新性成果,辟有思路与方法、综述、论文、简报、技术交流、快报、药事法规等栏目;登载中药学、天然药物化学、药剂学、药物分析学、药理学、毒理学、生物化学、微生物学、分子生物学及其相关学科的研究原著,刊物体现了前沿性、权威性、学术性、科学性、可读性的特点。

《中国天然药物》坚持学术质量,刊登国家重大基金项目论文比例高达70%,国内外学术影响不断扩大。目前本刊已被国际七大权威检索数据库美国生物学文摘(BA)、美国生物学信息数据库(BP)、美国化学文摘(CA)、国际药学文摘(IPA)、荷兰医学文摘(EMBASE)、荷兰艾思维尔数据库(Elsevier)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)收录为来源期刊;同时被中国核心期刊(遴选)数据库、科技论文统计源期刊、中国学术期刊光盘版、中文科技期刊数据库、万方数据库、中国药学文摘、中国生物学文摘等国内权威检索数据库收录,是我国药学领域高水平学术期刊,在高等院校、科研机构、制药企业、药检部门、医疗单位拥有众多读者群。

本刊为双月刊, A4开本, 80页,逢单月20日出版,国内外公开发行。国内定价每期15元,全年90元。国内统一刊号: CN 32-1708/R,国际连续出版物号 ISSN: 1672-3651。

欢迎到当地邮局订阅,邮发代号:28-306,漏订者可向编辑部补订。

地址:南京市童家巷24号《中国天然药物》编辑部(邮编:210009)

电话:025-83271565/8;传真:025-83271229

电子信箱:zgtyw@sohu.com / zgtyw@cpu.edu.cn;网址: <http://zgtr.chinajournal.net.cn>