

对氨基苯甲酸酯同系物透皮速率的分子轨道法研究*

傅旭春 梁文权

(浙江医科大学药学系, 杭州 310006)

摘要 用半经验分子轨道法计算得到了13个对氨基苯甲酸酯类化合物的电子结构参数,并用逐步多元回归分析法导出了它们通过大鼠腹部皮肤的透皮稳态流率和渗透系数与电子结构参数之间的相关方程式。结果表明,透皮稳态流率和渗透系数均与亲电超离域度之和(ΣSE)或净原子电荷绝对值之和(ΣQ)具有较好的抛物线型相关性。 ΣSE 和 ΣQ 与正辛醇/水分配系数或分子体积之间也存在很好的线性相关性。

关键词 透皮吸收;透皮稳态流率;渗透系数;分子轨道法 MNDO-PM3

药物的经皮给药因其独特的优点已成为药剂学研究的热点。对很多药物,作为经皮给药的候选者,进行了体内外经皮渗透研究。由于角质层的屏障作用使一些药物经皮渗透的速率达不到治疗要求,因此,寻找预测药物透皮速率的方法将有助于经皮给药药物的选择和促进经皮给药系统的发展。皮肤是复杂的生物膜,影响药物经皮渗透速率的因素很多,但药物的理化性质无疑是最重要的因素。已有一些文章报道了油水分配系数、分子体积和 HPLC 保留行为等参数与经皮渗透速率或渗透系数的相互关系^(1~4)。近年来用分子轨道法研究药物的构效关系已初见成效,但尚未见应用于经皮给药研究的报道。本文以一组对氨基苯甲酸酯的同系物为模型药物,用半经验分子轨道法计算得到了这组同系物的电子结构参数,利用实验测得它们通过150~200 g 雄性大鼠腹部去毛皮肤的透皮稳态流率和渗透系数^(3,4),研究这些透皮参数与电子结构参数之间的相关性,以及电子结构参数与正辛醇/水分配系数和分子体积之间的相关性。

计算方法

分子轨道计算使用中国科学院化工冶金研究所计算机化学开放实验室的 MOPAC 程序包中的 MNDO-PM3法⁽⁵⁾。首先选用标准几何结构作为初始几何结构,然后进行全几何结构优化。全部分子轨道计算都在该研究所的 VAX 11/78计算机上完成。

从分子轨道计算结果中选取9种电子结构参数:最高占据分子轨道能级、最低未占据分子轨道能级、前线分子轨道能级之差、偶极矩、亲电及亲核前线电荷密度、亲电及亲核超离域度之和⁽⁶⁾、原子净电荷绝对值之和,与透皮稳态流率(J_s)或经皮渗透系数(P_s)进行逐步多元回归分析,回归计算在 AST/386微机上完成。

本文于1993年5月28日收到。

*国家自然科学基金资助项目

结 果 与 讨 论

从逐步多元回归分析结果发现, $\text{Log}(J_s \times 10^2)$ 和 $\text{Log}(P_s \times 10^5)$ 与亲电超离域度之和 (ΣSE) 及原子净电荷绝对值之和 (ΣQ) 这两个电子结构参数具有相当好的抛物线型相关性, 其相关方程式如下所示:

$$\text{Log}(J_s \times 10^2) = -6.0599 + 3.7844\Sigma\text{SE} - 0.4732(\Sigma\text{SE})^2 \quad (1)$$

$n=13 \quad r=0.9622 \quad s=0.2636 \quad F=62.35$

$$\text{Log}(J_s \times 10^2) = -12.1483 + 9.8250\Sigma\text{Q} - 1.7632(\Sigma\text{Q})^2 \quad (2)$$

$n=13 \quad r=0.9525 \quad s=0.2948 \quad F=48.87$

$$\text{Log}(P_s \times 10^5) = -7.7863 + 3.7238\Sigma\text{SE} - 0.3601(\Sigma\text{SE})^2 \quad (3)$$

$n=12 \quad r=0.9430 \quad s=0.1071 \quad F=36.16$

$$\text{Log}(P_s \times 10^5) = -10.9226 + 7.5455\Sigma\text{Q} - 1.1183(\Sigma\text{Q})^2 \quad (4)$$

$n=12 \quad r=0.9335 \quad s=0.1154 \quad F=30.51$

分子轨道法计算得到的 ΣSE 和 ΣQ 列于表1; $\text{Log}(J_s \times 10^2)$ 和 $\text{Log}(P_s \times 10^5)$ 的实测值和计算值列于表2。

Tab 1 Partition coefficient and molecular orbital indexes

No.	$\text{H}_2\text{NPhCOOR}$	ΣSE	ΣQ	Log P		
				Observed ^a	Calculated ^b	Calculated ^c
1	CH_3	3.5492	2.4608	1.3302	1.3368	1.2086
2	C_2H_5	3.9315	2.7174	1.8689	1.8401	1.8225
3	C_3H_7	4.3092	2.9068	2.4293	2.3374	2.2755
4	C_4H_9	4.6884	3.1135	2.8693	2.8366	2.7700
5	C_5H_{11}	5.0681	3.3163	3.4794	3.3366	3.2552
6	C_6H_{13}	5.4479	3.5223	3.9493	3.8366	3.7479
7	C_7H_{15}	5.8278	3.7261	4.4992	4.3368	4.2355
8	C_8H_{17}	6.2076	3.9293	5.0191	4.8368	4.7216
9	<i>i</i> - C_8H_{17}	6.2109	3.9481	4.4692	4.8412	4.7665
10	<i>i</i> - C_3H_7	4.3160	3.0185	2.3006	2.3463	2.5428
11	<i>i</i> - C_4H_9	4.6923	3.0889	2.7696	2.8418	2.7112
12	<i>s</i> - C_4H_9	4.6972	3.2371	2.7399	2.8482	3.0657
13	<i>t</i> - C_4H_9	4.7063	3.3393	2.7096	2.8602	3.3102

a. From reference (3); b. Using equation (5); c. Using equation (6).

Tab 2 Agreement between observed and calculated values

No.	Log($J_s \times 10^2$)			Log($P_s \times 10^6$)		
	Observed ^d	Calculated ^e	Calculated ^f	Observed ^d	Calculated ^g	Calculated ^h
1	1.2708	1.4109	1.3519	0.8511	0.8941	0.8735
2	1.5497	1.5044	1.5302	1.2778	1.2879	1.3237
3	1.5210	1.4609	1.5129	1.7167	1.5735	1.5616
4	1.4184	1.2814	1.3496	1.9117	1.7570	1.7296
5	0.8934	0.9654	1.0429	1.8847	1.8369	1.8017
6	0.3368	0.5127	0.5830	1.8306	1.8130	1.7806
7	-0.2214	-0.0766	-0.0193	1.6288	1.6851	1.6664
8	-1.2213	-0.8023	-0.7657	1.4928	1.4534	1.4601
9	-0.2003	-0.8092	-0.8421	—	—	—
10	1.6116	1.4589	1.4433	1.6447	1.5777	1.6643
11	1.2476	1.2789	1.3769	1.5958	1.7583	1.7147
12	1.3845	1.2756	1.1800	1.6687	1.7600	1.7845
13	1.1630	1.2696	0.9990	1.6617	1.7631	1.8040

d. From reference (3); e. Using equation (1); f. Using equation (2); g. Using equation (3); h. Using equation (4).

比较表2中的实测值和计算值,除了对氨基苯甲酸正辛酯和对氨基苯甲酸异辛酯的透皮稳态流率外,两者符合较好,说明可以用分子轨道法计算的电子结构参数来预测药物的透皮速率。正辛酯和异辛酯的透皮稳态流率的实测值与计算值偏差较大,可能由于抛物线型相关方程式(1)和(2)不适用于脂溶性较大的药物或其它原因所致。

我们曾以这组同系物的正辛醇/水分配系数和分子体积与它们的透皮稳态流率或渗透系数作相关性研究,发现透皮稳态流率和渗透系数与正辛醇/水分配系数的对数值(Log P)同样呈良好的抛物线型相关性⁽³⁾,渗透系数亦与分子的体积大小相关⁽⁴⁾。本文对 ΣSE 和 ΣQ 与 Log P 以及其中的8个直链对氨基苯甲酸酯类化合物的分子体积(V)⁽⁷⁾作了相关分析,得到下列相关方程式(5)~(8),并将 Log P 的实测值和计算值列于表1。

$$\text{Log P} = -3.3361 + 1.3166\Sigma SE$$

$$n=13 \quad r=0.9902 \quad s=0.1604 \quad F=554.6 \quad (5)$$

$$\text{Log P} = -4.6781 + 2.3922\Sigma Q$$

$$n=13 \quad r=0.9680 \quad s=0.2887 \quad F=163.7 \quad (6)$$

$$V = -23.5082 + 42.6769\Sigma SE$$

$$n=8 \quad r=0.9999 \quad s=0.0363 \quad F=8388600 \quad (7)$$

$$V = -66.6777 + 78.2727\Sigma Q$$

$$n=8 \quad r=0.9996 \quad s=1.1753 \quad F=7973 \quad (8)$$

相关方程式(5)~(8)表明, ΣSE 和 ΣQ 是与分子的脂溶性及体积相关的电子结构参数。对氨基苯甲酸酯同系物的透皮稳态流率和渗透系数与前线分子轨道能级等其它电子结构参数的相关性不明显,但与 ΣSE 和 ΣQ 却有很好的抛物线型相关性,说明该同系物的透皮速率主要由分子的脂溶性和分子体积所决定,这与我们以前的研究结果相一致^(3,4)。

分子轨道法已经广泛应用于生物学和药理学等领域,本研究结果表明,该方法亦可用于透皮速率的研究。利用从分子轨道法计算的电子结构参数,不仅有可能建立起透皮速率与电子结构参数之间的相关方程式,而且还可以从与透皮速率相关的电子结构参数的物理意义,了解经

皮吸收的作用机制,为寻找合适的透皮药物提供一定的理论指导。

参 考 文 献

- 1 Potts RO and Guy RH. Predicting skin permeability. *Pharm Res* 1992;9:663.
- 2 Kasting GB, et al. Effect of lipid solubility and molecular size on percutaneous absorption. *Pharmacol Skin* 1987;1:138.
- 3 梁栋,等. 药物透皮速率与高效液相色谱保留行为的相关性. 中国医学科学院学报 1990;12:262.
- 4 梁文权、林武. 药物分子体积和油水分配系数与经皮吸收的关系. 药学期报 1992;27:684.
- 5 Stewart JJP. Optimization of parameters for semiempirical method I method. *J Comp Chem* 1989;10:209.
- 6 Fukui K, et al. Theory of substitution in conjugated molecules. *Bull Chem Soc Jap* 1954;27:423.
- 7 Yalkowsky SH, et al. Importance of chain length on physicochemical and crystalline properties of organic homologs. *J Pharm Sci* 1972;61:852.

STUDY ON PERCUTANEOUS RATE OF P-AMINOBENZOATES USING MOLECULAR ORBITAL METHOD

XC Fu and WQ Liang

(Department of Pharmacy, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310006)

ABSTRACT The semiempirical self-consistent field molecular orbital calculation MNDO-PM3 method was utilized to obtain the electronic structural parameters of 13 *p*-aminobenzoates. Stepwise multiple regression analyses were then utilized to generate quantitative structure-activity relationships between the percutaneous fluxes or permeability coefficients and the electronic structural parameters. The results showed that both the percutaneous fluxes and permeability coefficients were well correlated parabolically with the electrophilic superdelocalizabilities summed over all atoms (ΣSE) or the sum of the absolute values of the net atomic charges (ΣQ). Significant correlations were observed between ΣSE or ΣQ and the octanol/water partition coefficients or the molecular volumes.

Key words Percutaneous absorption; Percutaneous flux; Permeability coefficient; Molecular orbital calculation MNDO-PM3 method