

TSUBAME 共同利用 令和元年度 TSUBAME 利用 成果報告書

利用課題名 計算化学による固体分散体中の薬物とキャリアの相互作用の評価

英文 : Evaluation of Interaction between Drug and Carrier in Solid Dispersion
by Computational Chemistry

利用課題責任者 東 顕二郎

First name Surname Kenjirou Higashi

所属 千葉大学大学院薬学研究院製剤工学研究室

Affiliation Laboratory of Pharmaceutical Technology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
Chiba University

URL <http://www.p.chiba-u.jp/lab/seizai/index.html>

邦文抄録(300 字程度)

近年、難水溶性薬物の溶解性改善手法として固体分散体が広く研究されており、新規添加剤である α -glucosyl rutin (Rutin-G)が注目されている。分子動力学シミュレーションにより、難水溶性薬物のモデルとして carbamazepine (CBZ)を用い、実験データを基にしたシミュレーション条件で CBZ/Rutin-G 固体分散体を調製した。その結果、シミュレーションで得られたガラス転移温度と実験から求めた値がほぼ一致したことから、固体分散体のシミュレーションに成功したと考えられた。フラグメント分子軌道計算から、固体分散体において、CBZとRutin-Gでは水素結合のみならず疎水的な相互作用が働いており、これが固体分散体の安定性に寄与していることが示唆された。

英文抄録(100 words 程度)

Nowadays, solid dispersions have been widely investigated to improve the solubility of poorly water-soluble drugs, and α -glucosyl rutin (Rutin-G), a new solid dispersion carrier, has been attracting an attention. Carbamazepine (CBZ) was used as a model of poorly water-soluble drugs, and CBZ/Rutin-G solid dispersion was calculated by molecular dynamics simulation under the conditions based on experimental data. The glass transition temperature obtained by the simulation almost agreed with the experimental one, declaring the success of solid dispersion simulation. Besides, fragment molecular orbital calculation indicated that not only hydrogen bonds but also hydrophobic interactions between CBZ and Rutin-G contributed to the stabilization of solid dispersion.

Keywords: 非晶質, 固体分散体, MD シミュレーション, FMO 計算

背景と目的

約 8 割の新規医薬品候補薬物は水に溶けにくく、これが経口製剤化において大きな障害となっている。難水溶性薬物の溶解性改善手法として薬物非晶質化が挙げられる。薬物の非晶質状態は結晶状態と比較しエネルギー的に高い状態であるため、高い溶解度及び溶解速度を示す。しかし、薬物の非晶質状態は熱的に不安定であるため、保存過程に再結晶化することで、溶解性が下がることが問題となる。そこで、薬物を非晶質状態で添加剤に分散させることで、薬物の非晶質状態を安定化する固体分散体を利用されている。

固体分散体の添加剤として、高分子担体が汎用されている。しかしながら、高分子担体の分子量は大きいいため、最終的な製剤の体積が大きくなってしまふ。我々の研究グループでは新規機能性食品添加剤である α -

glucosyl rutin (Rutin-G)を固体分散体に用いる添加剤として研究している。Rutin-G (Fig.1)は Rutin(ビタミン P)を酵素処理により glucosyl 化した化合物であり、疎水基である flavonol 部分と親水基である糖鎖を有する。これまでに、低細胞毒性と高溶解度を有する Rutin-Gを用い、種々の難水溶性薬物を非晶質化することで、薬物の溶解度及びバイオアベイラビリティを改善できることが報告されている。また、固体 NMR 測定の結果より、モデル薬物として carbamazepine (CBZ)を用いて調製した CBZ/Rutin-G 固体分散体において、CBZ のアミド基と Rutin-G の flavonol 部分間の相互作用形成が示唆された。しかしながら、固体 NMR のみでは、具体的な相互作用の評価が困難であった。

本研究では、分子動力学 (MD)シミュレーションにより、初めて CBZ と Rutin-G を含む固体分散体の構造

を分子レベルで明らかとした。さらに、フラグメント分子軌道(FMO)計算から、CBZとRutin-G間の相互作用エネルギーを評価し、固体分散体の安定化メカニズムを解明した。

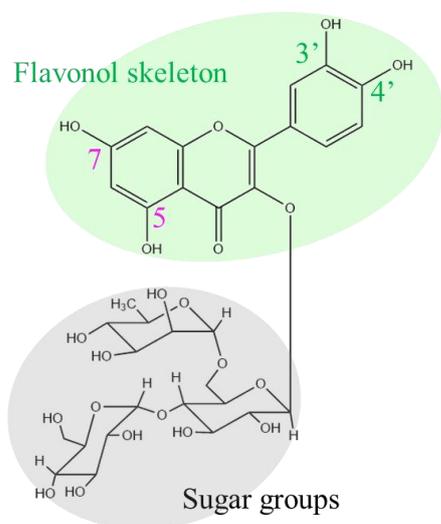


Fig. 1. The chemical structure of Rutin-G.

概要

1. MDシミュレーションによる固体分散体の評価

一辺 50 Å の立方体のセルに 50 分子の CBZ と 80 分子の Rutin-G をランダムに配置させ、周期境界条件を設定した。そして、セル全体をエネルギー極小化させ、初期構造 (Fig. 2) とした。Melt-quench 法を想定し、複数の異なる冷却条件 (Fig. 3) で MD シミュレーションを行った。MD 計算は NAMD プログラムを用い、力場を MMFF94x、カットオフ距離を 8-10 Å、時間刻みを 1 fs、NTP アンサンブルとした。CBZ/Rutin-G 固体分散体中の全ての水素をエネルギー極小化させ、CBZ と Rutin-G 間の水素結合を解析した。

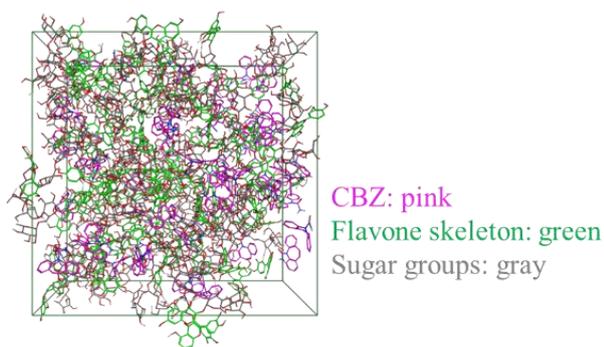


Fig. 2. The initial structure of CBZ/Rutin-G mixture.

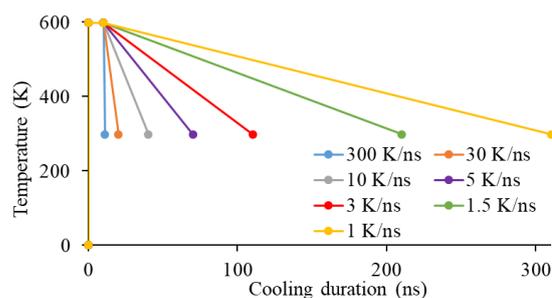


Fig. 3. Different protocols using in MD simulation.

2. FMO 計算による固体分散体の評価

MD シミュレーションで得られた固体分散体から、各 CBZ 分子及びこの CBZ 分子の 10 Å 以内の全て分子を含む構造をそれぞれ取り出し、FMO 計算を実施した。FMO 計算には、ABINIT-MP プログラムを用い、計算手法を MP2/6-31G 法とした。PIEDA (相互作用エネルギー成分分割解析) 計算により、得られた相互作用エネルギーをさらに静電、交換反発、電荷移動、分散相互作用エネルギーに分割した。

結果および考察

1. MDシミュレーションによる固体分散体の評価

Table 1 に示したように、冷却速度は 3 K/ns 以下に設定すると、固体分散体は同様な体積を示すことが明らかとなった。計算コストを考慮し、以降の検討では冷却速度を 3 K/ns と設定し、固体分散体の MD シミュレーションを行うこととした。

Table 1. The average system volume depending cooling rate during equilibration process (n=3, mean±S.D.)

Cooling rate (K/ns)	Volume (nm ³)
300	104.8 ± 0.3
30	103.9 ± 0.8
10	102.7 ± 0.6
5	103.2 ± 0.2
3	102.3 ± 0.4
1.5	102.1 ± 0.2
1	102.4 ± 0.2

MD シミュレーションの冷却過程において、CBZ/Rutin-G 固体分散体のガラス転移が認められた。このガラス転移温度 (T_g) は 169°C であり、示差走査熱量測定により実験的に求めた $T_g = 149°C$ と近い

値を示した。

Fig. 4 に固体分散体中の CBZ と Rutin-G 間の水素結合の統計結果を示した。CBZ は主に Rutin-G の糖鎖と水素結合を形成することが示唆された。

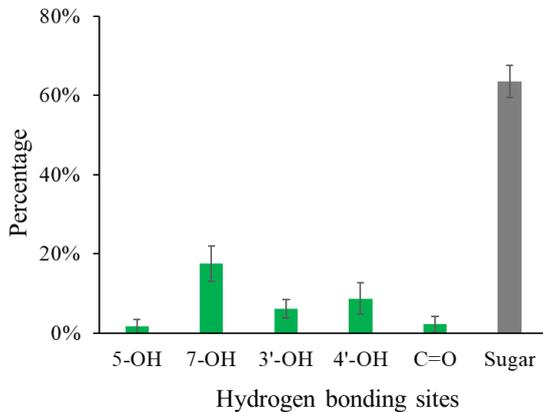


Fig. 4. Percentage for different hydrogen bonding sites of Rutin-G with CBZ in solid dispersion (n = 3, mean mean±S.D.).

2. FMO 計算による固体分散体の評価

FMO 計算により、固体分散体中の 50 分子の CBZ と周囲の分子間の相互作用エネルギーを計算した。CBZ は Rutin-G の糖鎖との相互作用エネルギーが最も大きいことが明らかになった。また、PIEDA 法により、分割した相互作用エネルギーを Fig. 5 に示した。一般的に、水素結合は静電力や電荷移動力が主要成分であるのに対して、CH/ π や π - π などの疎水的な相互作用は分散力が主な成分である。固体分散体においては CBZ と Rutin-G の間で水素結合のみならず、疎水的な相互作用も形成されており、これらが固体分散体の安定化に寄与していると推察した。

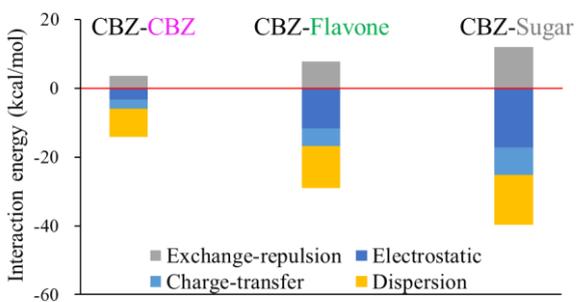


Fig. 5. The average interaction energy between CBZ and different fragments (n = 50).

まとめ、今後の課題

本研究では、MD シミュレーション及び FMO 計算に

より、固体分散体の調製及び解析を行った。CBZ/Rutin-G 固体分散体においては Rutin-G の flavonol 部分および糖鎖との相互作用により CBZ の非晶質が安定化されていることが示唆された。今後、冷却過程における CBZ と Rutin-G 間の相互作用形成様式を解析し、本固体分散体の安定化機構をより詳細に検討する予定である。今後は、本手法を様々な薬物/添加剤固体分散体に適用し、本手法の有効性・妥当性を検討する必要がある。将来的には、本手法を固体分散体の薬物と添加剤の最適組成のスクリーニング法として確立することが期待される。