

TSUBAME 共同利用 令和 2 年度 学術利用 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 Higashi Kenjirou

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 Science, 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いる。我々はこれまでに MD シミュレーションによる carbamazepine と新規添加剤である Rutin-G からなる固体分散体の調製・評価に成功した。本研究では、MD シミュレーションを用いて、各種薬物と Rutin-G からなる固体分散体の運動性評価を実施した。MD シミュレーションの運動性評価から得られた薬物と Rutin-G の相溶性は、DSC 測定により実験的に求めた相溶性の結果とよく一致していた。この結果より、MD シミュレーションによる運動性評価は、固体分散体の安定性評価法として有用であると考察した。

## 英文抄録(100 words 程度)

Nowadays, solid dispersions have been widely investigated to improve the solubility of poorly water-soluble drugs. We have succeeded in preparing and evaluating the solid dispersion consisting of carbamazepine(CBZ) and Rutin-G by MD simulation. In this study, the molecular mobility of the solid dispersions containing various drugs with Rutin-G was evaluated. The miscibility between drug and Rutin-G obtained from MD simulation was in good agreement with that obtained by DSC measurement. The evaluation of molecular mobility by MD simulation can be a useful method to evaluate the stability of solid dispersion.

Keywords: 非晶質, 固体分散体, 分子間相互作用, MD シミュレーション

## 背景と目的

近年、新規医薬品候補薬物の多くが水に溶けにくく、経口投与製剤として用いるにはその溶解性を改善することが必要である。これら難水溶性薬物の溶解性改善手法として固体分散体が挙げられる。固体分散体において、薬物は非晶質状態で存在しており、結晶状態より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。一方、薬物を添加剤に分散させることで、薬物の結晶化を抑制し、固体分散体の安定化に寄与している。

固体分散体のキャリアとして、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ため、最終的な製剤の体積が大きくなってしまう。我々の研究グループでは新規機能性食品添加剤である $\alpha$ -glucosyl rutin (Rutin-G)を固体分散体に用いるキャリアとして研究している。Rutin-G 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、示差走査熱量測定(DSC)により、様々な薬物と Rutin-G の固体分散体が形成されることが示されている。しかし、Rutin-G と安定な固体分散体を形成する薬物の特性については不明であり、その調製はトライ&エラーであった。本研究では MD シミュレーションを用いて、各種薬物と Rutin-G からなる固体分散体を調製し、それらの固体分散体の安定化メカニズムの解明を行った。

## 概要

## 1. 固体分散体の調製

ボルテックスミキサーを用いて、薬物及び Rutin-G をモル比 1:1 で 3 分間混合し、物理的混合物(PM)を得た。各 PM を乾燥し、グローブボックスを用いて、約 4 mg の AI クロメート処理した簡易密封パンに入れた。

HITACHI DSC7000X を用い、50 mL/min の N<sub>2</sub> 雰囲気下で固体分散体の調製および DSC 測定を行った。初めに 10°C/min で 200°C まで昇温し、3 min 間維持した。続いて 10°C/min にて -20°C まで冷却し固体分散体を調製した。そして、10°C/min で 200°C まで再昇温した。

## 2. 固体分散体の MD シミュレーション

4 つの薬物 (acetaminophen (ACT), bifonazole (BFZ), nifedipine (NIF), phenylbutazone (PBZ)) を用いた。薬物 50 分子と Rutin-G 50 分子をランダムに周期境界条件のセルに配置した。これをエネルギー最適化することで、初期構造を構築した。DSC 内で実施した条件を模した温度履歴にて MD シミュレーション実施し、各種薬物と Rutin-G からなる固体分散体を調製した。

### 結果および考察

DSC 内で調製した固体分散体の DSC 曲線を Fig. 1. に示した。ACT 及び BFZ 固体分散体の DSC 曲線において、単一のガラス転移点 ( $T_g$ ) が認められ、薬物及び Rutin-G 単独非晶質のガラス転移に由来するピークは観察されなかった。このことから、ACT 及び BFZ は Rutin-G と十分に混和していることが示された。一方、NIF 及び PBZ 固体分散体の DSC 曲線においては、低温側に薬物単独の  $T_g$  も観察され (data no shown)、さらに薬物の結晶化及び融解に由来するピークが認められた。このことから、これらの固体分散体中は薬物と Rutin-G が相分離し、NIF 及び PBZ と Rutin-G の混和性は低いと考えられた。

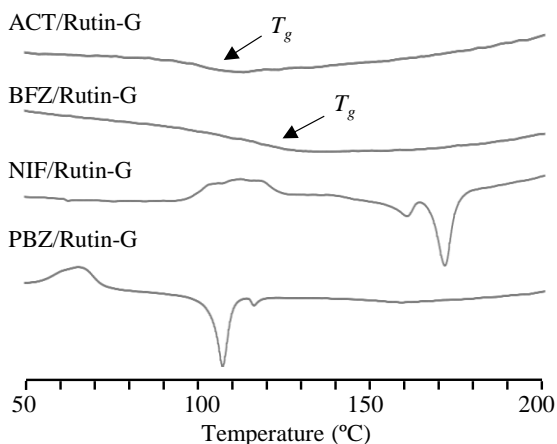


Fig. 1. DSC profiles of each solid dispersions.

MD シミュレーションで得られた各固体分散体では、いずれの薬物も、Rutin-G 中に分散していることが示された。より詳細に薬物と Rutin-G の混和性を評価する

ため、分子の運動性を表す指標として汎用される RMSD (平均二乗偏差) を用いた評価を行った。本研究では、固体分散体調製時の冷却における薬物と Rutin-G の RMSD をそれぞれ評価した。Fig. 2 に ACT 及び NIF の系についての結果を示す (BFZ と NIF の結果は省略する)。冷却開始直後の高温状態では、薬物と Rutin-G の高い分子運動により、RMSD 値は増加した。ACT 及び NIF の RMSD は 30 ns 付近で一定の値を示し、これは Rutin-G の RMSD が一定となるタイミングと一致した。すなわち、Rutin-G との混和性が高い ACT と BFZ では、Rutin-G の運動性抑制に応じてその運動性が抑制されたと考えられた。一方、NIF 及び PBZ の場合では、Rutin-G よりも遅いタイミングで RMSD が一定となった。これは、冷却過程で NIF 及び PBZ が Rutin-G と相分離しているためと推察した。

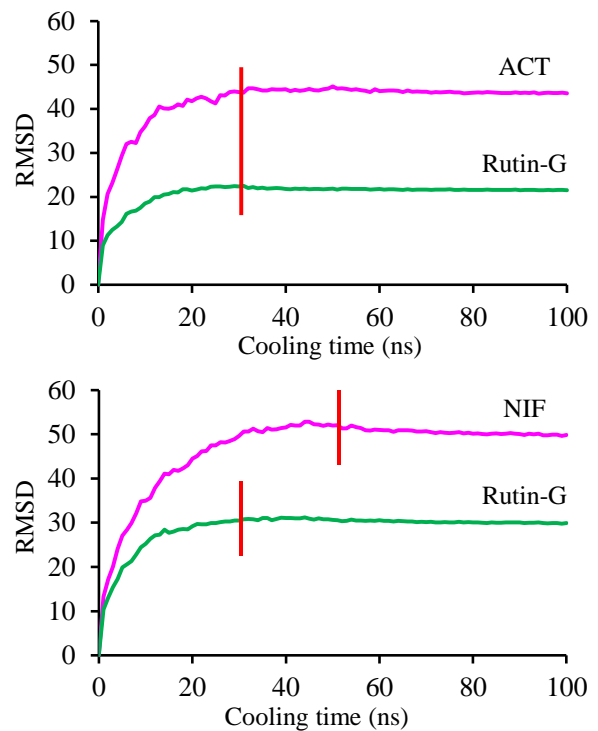


Fig. 2. ACT/Rutin-G and NIF/Rutin-G solid dispersions in MD simulation.

### まとめ、今後の課題

DSC 測定で予想された各種薬物と Rutin-G の混和性の結果は、MD シミュレーションの結果と一致しており、MD シミュレーションは固体分散体の安定性を評価する上で有効であると考えられた。

今後更に他の薬物についても同様の評価を行うことで、本手法の妥当性を検証する必要がある。また、固体分散体中の水が安定性に影響を及ぼすことから、今

後は水分子を含む固体分散体のシミュレーションに挑戦する。将来的には、シミュレーションを用いることで、新薬候補化合物に最適な固体分散体のキャリアや組成を速やかに見出すことが可能になると期待している。