

TSUBAME 共同利用 令和 4 年度 TSUBAME 利用 成果報告書

利用課題名 計算化学による薬物とトリメチル化シクロデキストリンの相互作用評価
 英文: Evaluation of Interaction between Drug and Tri-Methyl Cyclodextrin
 by Computational Chemistry

利用課題責任者 東 顕二郎
 First name Surname Kenjiro 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)

難水溶性薬物の溶解性改善手法として、過飽和溶液の調製が広く研究されている。一方、過飽和溶液は熱力学的に不安定であるため、その安定化を目的として結晶化抑制剤が用いられている。シクロデキストリン類は薬物をその空洞内に包接することで、みかけ溶解度を改善する可溶化剤として知られている。近年我々はトリメチル化シクロデキストリンが可溶化作用に加えて、強い結晶化抑制作用を有することを見出した。本課題では、トリメチル化シクロデキストリンの結晶化抑制メカニズムを明らかにすることを目的として、計算化学(主に分子動力学シミュレーション)を用いて、過飽和溶液中の薬物とトリメチル化シクロデキストリンの相互作用を評価した。

英文抄録(100 words 程度)

The drug-supersaturation formulations are developed to overcome the solubility issue of poorly water-soluble drugs. However, the supersaturated drugs are subject to crystallization due to their thermodynamic instability. The addition of excipient that can inhibit drug crystallization and stabilize drug supersaturation is of high importance. Cyclodextrin (CD) and its derivatives are widely employed as solubilizers to increase drug apparent solubility through inclusion complex formation. Our group found a new function of permethylated CD as effective crystallization inhibitor. In this study, we aimed to investigate the crystallization inhibition mechanism of permethylated CD. The MD simulation was conducted to unravel the interaction mode between drug and permethylated CD.

Keywords: シクロデキストリン、過飽和製剤、結晶化抑制作用、MD シミュレーション

背景と目的

難溶性薬物の溶解性や経口吸収性改善技術として、薬物過飽和製剤が広く研究されている。薬物過飽和製剤は、経口投与時に、消化管において薬物過飽和状態を形成することにより、難溶性薬物の経口吸収性を改善する。しかし、過飽和状態は熱力学的に不安定であり、薬物の結晶化により、時間経過に伴い過飽和状態は失われる。そのため、薬物結晶化を抑制または遅延させ、より長時間薬物過飽和状態を維持することが、過飽和製剤を利用した吸収性改善には重要となる。

近年の研究において、環状オリゴ糖であるシクロデキストリン(CD)の誘導体の一部が薬物結晶化抑制作用を示すことが報告されている。CD は、生体適合性を有する添加剤として古くから医薬品、食品、化粧品など様々な分野で応用されており、内部の疎水性空洞内に薬物を包接することで可溶化作用を示すことが報告さ

れている。一方、CD 誘導体による薬物の結晶化抑制作用に関する研究は未だ十分な検討が行われていない。我々の先行研究において、12 種類の CD 誘導体による薬物結晶化抑制作用を評価した結果、疎水性の高いメチル化 CD がより強い薬物結晶化抑制作用を示すことを見出した (Fig. 1)。しかしながら、その結晶化抑制機構は不明であった。

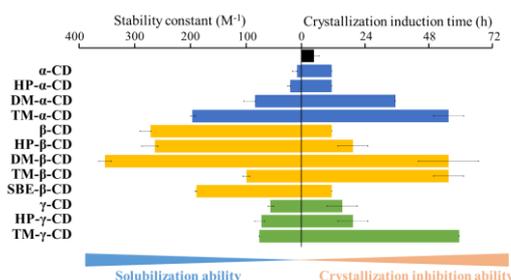


Fig. 1. Comparison of solubilization and crystallization inhibition ability of CD derivatives.

そこで、本研究では、モデル薬物としてクロルタリドン (CLT)を用い、分子動力学(MD)シミュレーションによる CD 誘導体の結晶化抑制メカニズム解明を試みた。

概要

MD シミュレーションによる薬物と CD 誘導体の相互作用評価

6 分子の CLT(Fig.2a)及び、1 分子の β -CD またはトリメチル- β -CD (TM- β -CD)(Fig. b)を 81.0 \AA^3 の体積の立方体セルに配置し、水分子を 18555 分子加え、エネルギーを極小化したものを初期構造とした(Fig. 3)。全ての分子について第一原理計算を行い、各原子の電荷を補正した。AMBER14: EHT 力場を用い、 25°C (298 K)で 50 ns の平衡過程を設定し、NAMD プログラムにより MD シミュレーションを実行した。

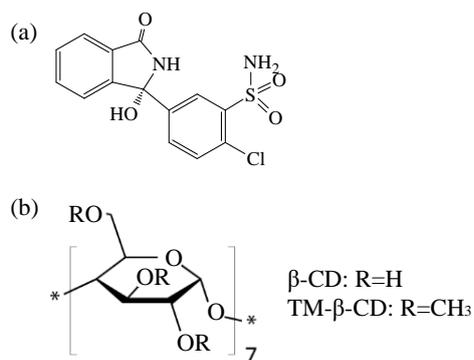


Fig. 2. Chemical structure of (a) CLT and (b) β -CD or TM- β -CD.

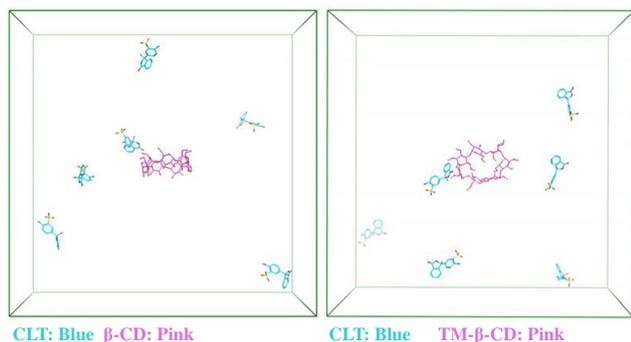


Fig. 3. Initial structures of CLT-supersaturated solution containing 1 molecule of β -CD (left) or TM- β -CD (right). The water molecules are hidden for the convenience of observation.

結果および考察

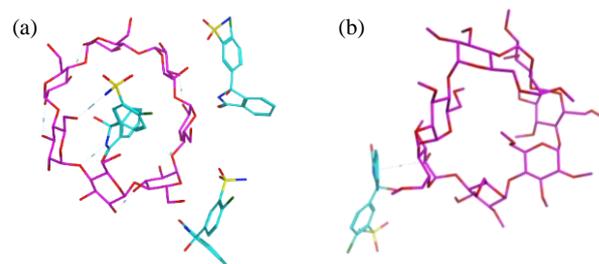


Fig. 4. Snapshots of (a) β -CD and (b) TM- β -CD with CLT molecules from MD simulation at 50 ns.

1. 可溶化作用

MD シミュレーションの結果、 β -CD は CLT 分子を空洞内に包接したのに対して、TM- β -CD は CLT 分子を空洞内に包接しなかった (Fig. 4)。実験的手法による可溶化作用試験の結果では、 β -CD は TM- β -CD と比較して強い CLT 可溶化作用を示しており、これは各 CD による CLT 包接能の違いによることが明らかとなっている。すなわち、MD シミュレーションの結果は実験的に求めた可溶化作用の強さを支持するものであり、CD 空洞内における薬物との相互作用が可溶化作用の主な駆動力であることが確認された。

2. 結晶化抑制作用

MD シミュレーションの結果、 β -CD 及び TM- β -CD はいずれも外側の官能基を介して CLT と相互作用を形成した(Fig. 4)。実験的手法による結晶化抑制作用試験の結果では、TM- β -CD は β -CD よりも強い CLT 結晶化抑制作用を示した。これは各 CD 空洞外の置換基と CLT の相互作用の強さの違いを反映しており、疎水性の高いメチル基が CLT と強く相互作用を形成するためと考えられている。すなわち、今回の MD シミュレーションの結果と実験的に求めた結晶化抑制作用の強さは一致しておらず、本 MD シミュレーション条件では各 CD による CLT 結晶化抑制作用を適切に評価できていないと考えられた。

まとめ、今後の課題

MD シミュレーションにより、各 CD の可溶化作用評価は達成できたが、結晶化作用評価は困難であった。今後は、薬物結晶化機構のうち核成長に焦点を絞り、MD シミュレーションを用いた検討を行う。具体的には、CLT 結晶界面への各 CD の吸着挙動を評価することで、各 CD の CLT 核成長抑制機構の解明を行う。