

TSUBAME 共同利用 令和 5 年度 TSUBAME 利用 成果報告書

利用課題名 計算科学による Eudragit E PO の薬物可溶化メカニズムの評価

英文: Evaluation of Drug Solubilization Mechanism of Eudragit E PO 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 UniversityURL <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、ポリマーをはじめとする可溶化剤が広く用いられている。近年我々は、アミノアルキルメタクリレートコポリマーである Eudragit® E PO(EUD-E)が、pH 依存的な薬物可溶化作用を示すことを見出した。そこで我々は、小角X線散乱や溶液 ^1H NMR などの分析手法により、EUD-E が示す薬物可溶化作用の pH 依存性について機構解明を試みているが、分解能によりその評価が制限されている。そこで本課題では、EUD-E が示す pH 依存的な薬物可溶化作用の機構解明を目的として、分子動力学シミュレーションを用いて、EUD-E の液中構造及び薬物と EUD-E の相互作用を評価した。

英文抄録(100 words 程度)

Pharmaceutical solubilizers, such as polymers, are widely used to enhance the solubility of poorly water-soluble drugs. Recently, we found that Eudragit E PO (EUD-E), an aminoalkyl methacrylate copolymer, shows pH-dependent drug solubilization. We have attempted to clarify the mechanism of pH-dependent drug solubilization of EUD-E using analytical methods such as small-angle X-ray scattering and solution-state ^1H NMR, but these evaluations have been limited by their resolution. In this study, we evaluated the morphology of EUD-E and the interaction between EUD-E and drugs using molecular dynamics simulations to clarify the mechanism of the pH-dependent drug solubilization showed by EUD-E.

Keywords: ポリマー、モルフォロジー、薬物可溶化作用、MD シミュレーション

背景と目的

難溶性薬物の溶解性及び経口吸収性改善手法として、ポリマー等の可溶化剤が広く用いられている。アミノアルキルメタクリレートコポリマー Eudragit® E PO(EUD-E)(Fig. 1a)は、強い薬物可溶化作用を示すことからその応用が検討されており、近年我々は、EUD-E が酸性条件下と比較して中性条件下においてより強力なカルバマゼピン(CBZ)(Fig. 1b)可溶化作用を発揮することを見出した(Fig. 2)。

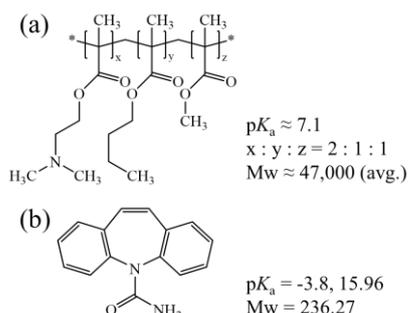
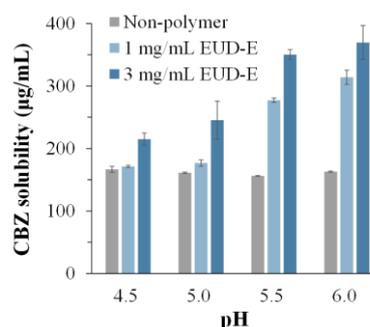


Fig. 1. Chemical structure of (a) EUD-E and (b) CBZ.

Fig. 2. CBZ equilibrium solubility at 25°C in EUD-E solution at different pH ($n = 3$, mean \pm S.D.).

我々はこれまで、小角 X 線散乱や溶液 ^1H NMR などの各種分析手法を用いた EUD-E の薬物可溶化メカニズム解明を試みている。しかし、単分子 EUD-E が形成するナノ構造体は数 nm 程度であり、その評価は分解能の点において制限されている。

そこで本研究では分子動力学(MD)シミュレーションによる EUD-E が示す pH 依存的な CBZ 可溶化作用のメカニズム解明を試みた。

概要

1. EUD-E 鎖のモデリング

EUD-E は 3 種類の側鎖からなるランダムコポリマーであるため、MD 計算の実行に向け分子構造を規格化した(Fig. 3)。図中に赤く示した 2 つのアミノ基について、プロトン化の有無を調整して 3 種類の EUD-E 鎖(分子量:4,378)を作成し、異なる pH 環境下を表現した。

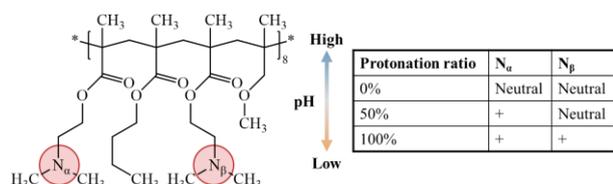


Fig. 3. Modeling scheme of EUD-E for MD simulation.

2. EUD-E の液中構造評価

1 分子の EUD-E を 1 辺約 112 Å の立方体セルの中央に配置し、水分子及び 40 mM に相当する Na⁺, Cl⁻ を加え、分子力学法を用いてエネルギー最小化したものを初期構造とした(Fig. 4a)。力場には OPLS-AA 及び TIP3P を用い、25°C (298 K) で 40 ns の平衡過程を設定し、NAMD プログラムにより MD 計算を実行した。

3. CBZ と EUD-E の相互作用評価

1 分子の EUD-E を 1 辺約 112 Å の立方体セルの中央に、15 分子の CBZ をセル中にランダムに配置し、水分子及び 40 mM に相当する Na⁺, Cl⁻ を加え、分子力学法を用いてエネルギー最小化したものを初期構造とした(Fig. 4b)。MD 計算条件は EUD-E 液中立体構造評価に用いた条件と同様とした。

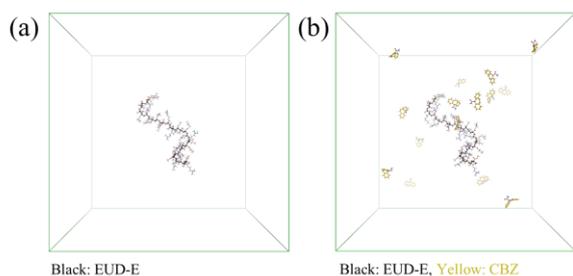


Fig. 4. Initial structures of (a) EUD-E solution and (b) CBZ/EUD-E solution. H₂O, Na⁺ and Cl⁻ are hidden for the convenience of observation.

結果および考察

1. EUD-E 液中構造

EUD-E 単独溶液の MD 計算の結果について、液中構造の詳細な評価を目的として、0.1 ns ごとに EUD-E の溶媒露出面積(ASA)を算出した(Fig. 5)。プロトン化

100%では ASA はおよそ一定の値を保ち、ポリマー鎖が広がったランダムコイル構造を維持した。一方、50%及び 0%では時間経過に伴い ASA が減少し、より小さな値で ASA が平衡に達した。このことから、EUD-E が分子内凝集したユニマーミセルを形成したことが示された。これらの結果より、溶液中において EUD-E は pH 上昇に伴い coil-to-globule 転移を起こすことが明らかとなった。

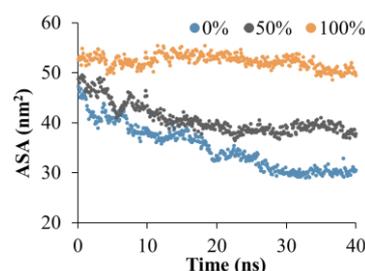


Fig. 5. Time evolution of accessible surface area (ASA) of EUD-E at different protonation ratio.

2. EUD-E の CBZ 可溶化作用

CBZ/EUD-E 混合溶液モデルの MD 計算の結果、EUD-E のプロトン化率が 100→50→0%へと減少するにつれて、最終構造において EUD-E 鎖周囲 4 Å に存在する CBZ 分子数が 2→5→9 分子と増加した。また、プロトン化率 0%の最終構造について拡張ヒュッケル法を用いた CBZ - EUD-E 間相互作用解析を行った結果、多くの CBZ は、分子中の芳香環を介して EUD-E のアルキル主鎖及び側鎖と CH-π 相互作用を形成したことが示された(Fig. 6)。

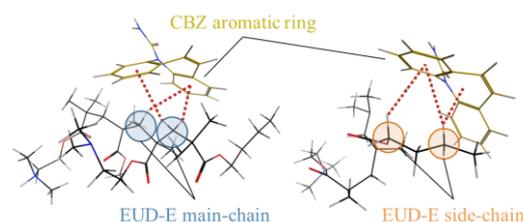


Fig. 6. Results of interaction analysis between CBZ and EUD-E by extended Hückel method.

まとめ

EUD-E は中性条件下においてユニマーミセルの形成に伴い疎水性の高い局所領域を形成した。そして、主に CH-π 相互作用を介し CBZ を保持することで、酸性条件と比較してより強い可溶化作用を発揮すると考察した。以上の結果より、MD 計算により EUD-E の薬物可溶化作用メカニズムを明らかとした。