

BIOVIA COSMOtherm とそのオプションツール BIOVIA COSMOplex や BIOVIA COSMOperm を組み合わせて使用することで、ミセル、マイクロエマルジョン、分子膜等の自己組織化した液相状態のシミュレーションが行えます。また、BIOVIA COSMOperm には上皮透過予測モデルが搭載され、簡単に低分子の上皮透過性を予測することが出来ます。本紙では、低分子の分子膜内分布と透過性、および上皮透過性の予測事例を紹介します。

■分子膜内の分子分布と透過性予測

BIOVIA COSMOpermを用いて任意の分子膜内の低分子分布や透過性を予測することが出来ます。ここでは、分子膜 DPMC (ジミリスチルホスファチジルコリン) 内の低分子分布と透過性の予測例を示します。低分子として、エタノール、1-オクタノール、イブプロフェン、アスピリンを検討しています。図1に分子膜中の低分子分布(体積分布)を示します。横軸が分子膜の垂直方向の距離を示し、5~55 Åが分子膜で占める領域、それ以外が溶媒相(水相)です。図1のように分子による膜内分布の違いを評価できます。また、分子の透過性予測より、イブプロフェン > 1-オクタノール > アスピリン > エタノールの順に透過性の減少が示唆されました。

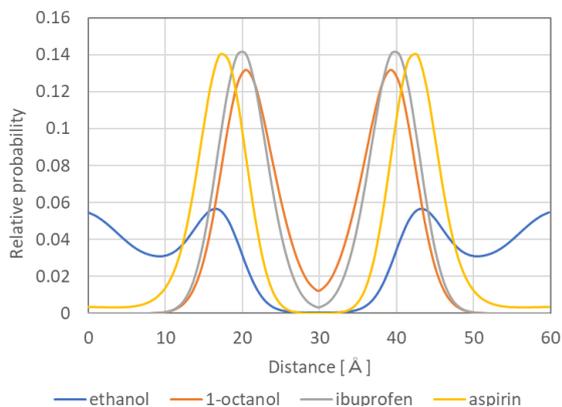


図1. 分子膜DPMC内の低分子分布

■上皮透過予測モデル

BIOVIA COSMOpermの上皮透過予測モデルは、図2のように溶液相、角質層、顆粒層、有棘層、基底層、および付属

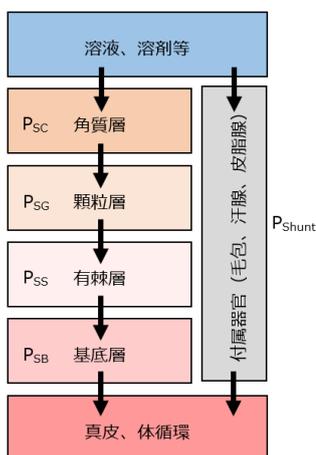


図2. 上皮透過予測モデルと各層・経路の透過係数(P_i)

表1. 検討対象の化合物

1,3-dihydroxybenzene	corticosterone	n-octanol
1,3,7-trimethylxanthine	cortisol	nicotinic acid
1,3,7-trimethylxanthine	cortisone	o-cresol
1,4-dihydroxybenzene	demerol	p-bromophenol
β-estradiol	estriol	p-chlorocresol
17α-hydroxyprogesterone	estrone	p-cresol
2-naphthol	fentanyl	phenol
3,4-dimethylphenol	hydromorphone	pregnenolone
4-chloro-3,5-dimethylphenol	m-cresol	progesterone
aldosterone	m-nitrophenol	sufentanil
benzene	mannitol	testosterone
codeine	methanol	thymol
cortexolone	morphine	water

器官で構成されるモデルです。

BIOVIA COSMOpermでは、各層や経路の透過係数 (P_{SC} , P_{SG} , P_{SS} , P_{SB}) を推算するとともに、上皮全体の透過係数 P_{skin} を算出します。その際、溶質のpKaや膜内のpHの考慮も可能です。

$$\frac{1}{P_{stratified-cell}} = \frac{1}{P_{SC}} + \frac{1}{P_{SG}} + \frac{1}{P_{SS}} + \frac{1}{P_{SB}}$$

$$P_{skin} = P_{stratified-cell} + P_{Shunt}$$

■低分子の上皮透過性予測

上皮透過予測モデルを用いて表1の39種の化合物の透過性を予測し、計算値と実測値を比較した結果を図3に示します。計算値と実測値の相関性 (R^2) と平均二乗誤差 (RMSE) は、それぞれ0.66と0.70で、概ね実測の傾向を再現できることを示しています。上皮透過予測モデルを用いて、簡単に低分子の皮膚透過性のスクリーニングが行えます。

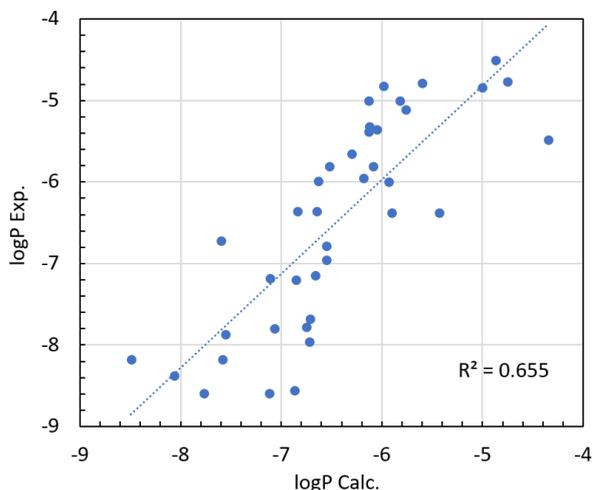


図3. 上皮透過性の計算値と実測値の比較