

茶葉タンニンと薬物との複合体形成に関する非経験的分子軌道法による検討

福岡大学薬学部 氏名 池田 浩人

目的: 統合失調症治療薬であるrisperidone (RISP) 内用液は服用時、水やジュースなどで希釈するよう指導されるが、茶葉抽出飲料で希釈するとき希釈溶液中のRISP含量が低下することが知られている。この原因はRISPと茶葉抽出飲料に含まれる(-)-epigallocatechine gallate (EGCg)との不溶性複合体 (R-E)形成に起因しており、RISPとEGCgの混合溶液中にシクロデキストリン類 (CD) を添加するとR-E形成が阻止されることをすでに実験的に確認した。CDのR-E形成阻止のメカニズムをGaussian03 (PM3法) で検討した。

内容: 本研究ではEGCgの各環 (A 環およびC 環、B 環、B' 環) がCDの2級水酸基側から接近する3種のモデルを (Fig.) 構築した。計算に用いたCDは α CD、 β CD、 γ CDである。上記3種類の包接モデルを3種類のCDについて10種類ずつ作成し初期構造とした。90種の初期構造を気相中で構造最適化し、さらにCONFLEXによる配座解析を行った。配座解析によって発生した数百種類の配座のうち、最小エネルギーレベルから+40 kJ/molまでのエネルギーレベルにある配座について、気相中で構造最適化し、さらに水中における構造最適化を行った。

結果: 1) α CDは、EGCgのいずれの環も包接できない。2) β CDは、EGCgのいずれの環も包接できるが、特にB'環を包接した構造が最安定である。3) γ CDは、EGCgのA環およびC環あるいはB'環を包接した構造が安定であるが、特にA環およびC環を包接した構造が最安定である。以上の事が判明し、実験結果を支持した。

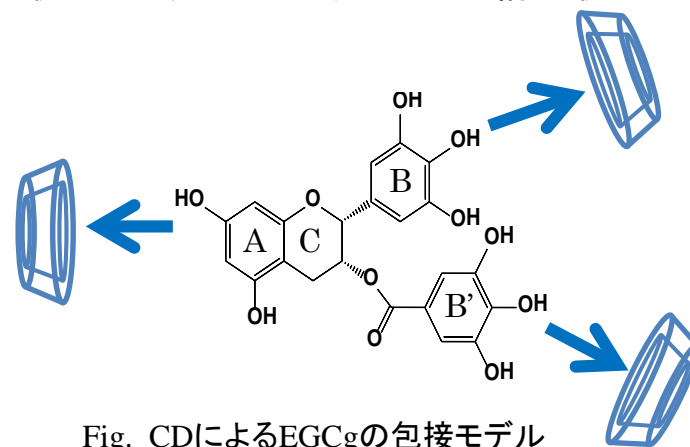


Fig. CDによるEGCgの包接モデル