

Molekulare Simulationen zur Prädiktion von relativen Löslichkeiten

Predicting the solubility of drug candidates

A. Mecklenfeld^{1,2}, G. Raabe¹, ¹Institut für Thermodynamik, TU Braunschweig, ²Zentrum für Pharmaverfahrenstechnik, TU Braunschweig

Kurzgefasst

- Prädiktion der Löslichkeiten von potentiellen Arzneiwirkstoffen
- Entwicklung von Methoden für effiziente ΔG_{Solv} -Simulationen
- Vergleich von Force Fields und Methoden zur Berechnung von Partialladungen
- Weiterentwicklung eines ausgewählten Force Field-Modells, um die Kompatibilität mit IPolQ-Mod Partialladungen zu verbessern

Das Projekt "Predicting the solubility of drug candidates" ist Teil des Promotionsprogrammes "Processing of poorly soluble drugs at small scale" des Zentrums für Pharmaverfahrenstechnik (PVZ) der TU Braunschweig. Innerhalb des Promotionsprogrammes arbeiten unterschiedliche Fachgruppen an einer Verbesserung der Synthese, Extraktion und Formulierung von potentiellen Arzneiwirkstoffen.

Die Löslichkeit eines Wirkstoffes ist eine wichtige Eigenschaft, deren frühzeitige Kenntnis die Entwicklungsdauer und -kosten eines Medikamentes reduzieren kann. Relative Löslichkeiten können anhand von freien Solvatisierungsenthalpien ΔG_{Solv} in molekularen Simulationen ermittelt werden. Molekulare Simulationen, etwa mit dem Programm GROMACS 2016.1 [1], ergänzen somit experimentelle Studien, da sie neben der Berechnung von Stoffeigenschaften auch einen Einblick in das Systemverhalten auf molekularem Niveau erlauben.

ΔG_{Solv} beschreibt den Phasenwechsel eines einzelnen Solvatmoleküls bei der Überführung aus einer Vakuum- in eine Lösungsmittelphase. Die freie Solvatisierungsenthalpie charakterisiert die Stärke der Wechselwirkungen zwischen Solvat und Lösungsmittel unter dem Einfluss entropischer Effekte.

Um den hohen rechentechnischen Aufwand zur Beschreibung von ΔG_{Solv} zu reduzieren, haben wir Methoden entwickelt, die effektive Simulationen mit statistisch genauen Ergebnissen erlauben [2].

Neben der statistischen Genauigkeit ist die Modellgüte von entscheidender Bedeutung, da sie die Genauigkeit von Stoffdatenvorhersagen prägt. Abhängig von den verwendeten molekularen Modellen [3–5] zur Beschreibung der Molekül-Wechselwirkungen

kann die berechnete freie Solvatisierungsenthalpie jedoch vom experimentellen Wert abweichen.

Verbreitete molekulare Modelle für organische Moleküle beschreiben intermolekulare Wechselwirkungen mit dem 12-6 Lennard-Jones Potential zur Darstellung von van der Waals und dispersiven Wechselwirkungen sowie dem Coulombschen Gesetz für elektrostatische Wechselwirkungen mit konstanten Partialladungen auf den Atomen. Studien in der Literatur [6,7] haben insbesondere den Einfluss der Partialladungen auf ΔG_{Solv} aufgezeigt. Mit konstanten Partialladungen kann die spontane Polarisation des Solvats durch umgebende Moleküle des Lösungsmittels jedoch nicht wiedergegeben werden, sodass diese weit verbreiteten Modelle wichtige physikalische Effekte nicht beschreiben. Für eine implizite Darstellung der Polarisierungseffekte wurde daher das IPolQ-Mod [8] Schema weiter untersucht.

In einer aktuellen Veröffentlichung [9] haben wir den Einfluss des General AMBER Force Fields (GAFF) [3] mit IPolQ-Mod und den Standard RESP-Partialladungen [10] auf ΔG_{Solv} verglichen. Die Übereinstimmung zwischen experimentellen Daten und Simulationsergebnissen weist deutliches Verbesserungspotential auf. Weiterhin ergeben sich entsprechend der jeweiligen Partialladungsberechnungsmethodik spezifische signifikante Abweichungen zwischen den simulierten ΔG_{Solv} -Ergebnissen und experimentellen Daten.

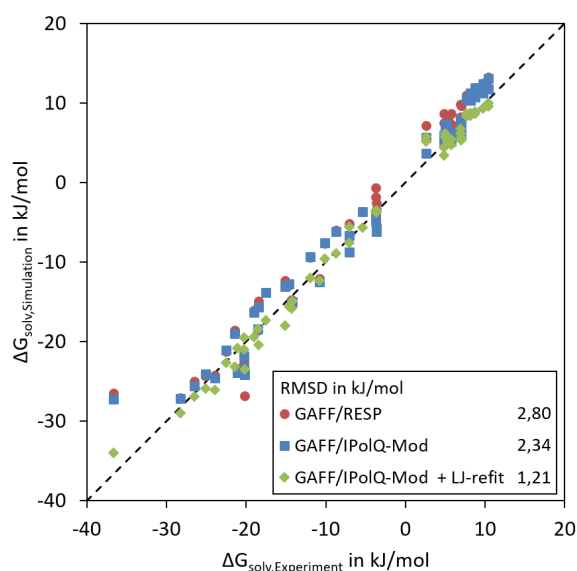


Abbildung 1: Vergleich von simulierten freien Solvatisierungsenthalpien mit Standard GAFF Parametern und RESP bzw. IPolQ-Mod Partialladungen sowie mit optimierten Lennard-Jones Parametern und IPolQ-Mod gegenüber experimentellen Daten.

Unser Ziel ist es, die ΔG_{solv} -Übereinstimmungen zwischen Experiment und Simulation für GAFF mit den physikalisch motivierten IPolQ-Mod Partialladungen zu verbessern. Dazu sollen neue Lennard-Jones Parameter für als relevant charakterisierte GAFF-Atomtypen bestimmt werden.

Im Fitting sollen neben freien Solvatisierungsenthalpien auch Reinstoffdichten in einem breiten Temperaturintervall berücksichtigt werden. Die Auswahl des Trainingdatensets berücksichtigt eine Vielzahl von unterschiedlichen chemischen Klassen für Solvat- und Lösungsmittelmoleküle.

Zur Minimierung einer definierten Zielfunktion wird der Downhill-Simplex Algorithmus [11] verwendet und Atomtypen einzeln nacheinander angepasst. Durch die sukzessive Optimierung können so die Abhängigkeiten zwischen den Atomtypen nachvollzogen werden und bei Bedarf weitere Freiheitsgrade definiert werden, um Unteranpassungen zu vermeiden.

In ersten Optimierungen wurden dabei die GAFF-spezifischen Atomtypen 'c3', 'ca', 'oh', 'c2' und 'os' angepasst. Die Simulationsergebnisse von freier Solvatisierungsenthalpie und Dichte sind in den Abbildungen 1 und 2 gemeinsam mit Standard GAFF Parametern mit RESP bzw. IPolQ-Mod Ladungen gegen experimentelle Daten aufgetragen. Anhand der in den Legenden angegebenen RMSD-Werte wird deutlich, wie das Parameterfitting die Genauigkeit der Stoffdatenvorhersagen verbessert.

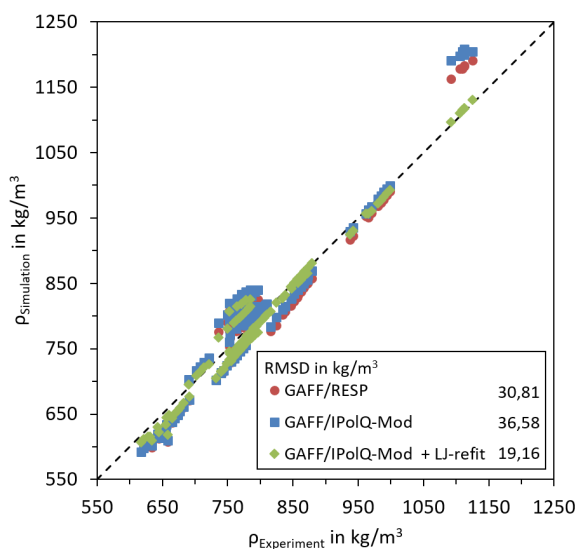


Abbildung 2: Vergleich von simulierten Reinstoffdichten mit Standard GAFF Parametern und RESP bzw. IPolQ-Mod Partialladungen sowie mit optimierten Lennard-Jones Parametern und IPolQ-Mod gegenüber experimentellen Daten.

Nach Abschluss der Optimierungen sollen die ermittelten Modellparameter ausführlich getestet werden. Dazu sollen umfangreiche Validierungssimulatio-

nen an Modellkomponenten, aber auch komplexen potentiellen Arzneiwirkstoffe mit einer Vielzahl von inneren Freiheitsgraden für ΔG_{solv} sowie Gemischdichten durchgeführt werden. Unsere Forschungen am HLRN sollen dazu beitragen, geeignete Lösungsmittel für Arzneiwirkstoffe frühzeitig bestimmen und die Entwicklungsdauer und -kosten von Medikamenten langfristig senken zu können.

WWW

<https://www.tu-braunschweig.de/forschung/zentren/pvz>

Weitere Informationen

- [1] Páll, S.; Abraham, M. J.; Kutzner, C.; Hess, B.; Lindahl, E. In *Solving Software Challenges for Exascale*; Markidis, S., Laure, E., Eds.; Lecture Notes in Computer Science; Springer International Publishing: Cham, 2015; pp 3–27.
- [2] Mecklenfeld, A.; Raabe, G. *Mol. Phys.* 2017, 115, 1322–1334.
- [3] Wang, J.; Wolf, R. M.; Caldwell, J. W.; Kollman, P. A.; Case, D. A. *J. Comput. Chem.* 2004, 25, 1157–1174.
- [4] Vanommeslaeghe, K.; Hatcher, E.; Acharya, C.; Kundu, S. et al. *J. Comput. Chem.* 2010, 31, 671–690.
- [5] Price, M. L. P.; Ostrovsky, D.; Jorgensen, W. L. *J. Comput. Chem.* 2001, 22, 1340–1352.
- [6] Mobley, D. L.; Dumont, E.; Chodera, J. D.; Dill, K. A. *J. Phys. Chem. B* 2007, 111, 2242–2254.
- [7] Ahmed, A.; Sandler, S. I. *J. Chem. Theory Comput.* 2013, 9, 2774–2785.
- [8] Muddana, H. S.; Sapra, N. V.; Fenley, A. T.; Gilson, M. K. *J. Comput. Aided Mol. Des.* 2014, 28, 277–287.
- [9] Mecklenfeld, A.; Raabe, G. *A. J. Chem. Theory Comput.* 2017, 13, 6266–6274.
- [10] Bayly, C. I.; Cieplak, P.; Cornell, W.; Kollman, P. A. *J. Phys. Chem.* 1993, 97, 10269–10280.
- [11] Nelder, J. A.; Mead, R. *Comput. J.* 1965, 7, 308–313.