



界面活性剤の分子レベルの挙動解析 ～シミュレーション技術による 実製剤開発を目指して～

研究・開発機関 : マルホ株式会社
利用施設 : スーパーコンピュータ「富岳」
計算規模 : 約 100 万原子系の全原子分子動力学計算
利用ソフトウェア : GROMACS

Before

- 界面活性剤は多くのヘルスケア商品に使用され、構造に親水性と親油性の2つの部分を持ち、物質の界面（液体や固体の相が他の相と接している境界）の性質を変化させます。この分子特性は、製品の安定性や品質に影響する重要な因子です。
- これまでは界面活性剤分子がどのように集まってミセル（特定の条件下で自己集合して形成されるコロイド状の粒子）を形成するのか、その分子レベルの解明は十分ではありませんでした。

After

- スーパーコンピュータ「富岳」によって、大規模な分子動力学シミュレーションが可能になり、数多くの界面活性剤分子の挙動解析が可能になりました。
- 界面活性剤分子がミセルを形成する過程を再現することが可能になりました。今後、分子の動き方を詳しく解析することで、界面活性剤の様々な特性を明らかにすることが期待されます。

背景と目的

医薬品の開発では、薬の有効成分と添加剤を使用して形状を加工した「製剤」を作る必要があります。製剤の役割は大きく2つあり、「薬物を長期間安定な状態に保つこと」と「薬物を目的とする患部に送り届けること」です。そのような特性を持つ製剤を開発することは容易ではなく、数多くの添加剤の中から適切な種類を選び出し、その混合比率を細かく調節することが必要です。特に皮膚科外用剤を作る際は、開発の過程で数百もの製剤が作られ、薬物がどれだけ溶けやすいか、長期間安定かどうか、皮膚を透過して薬物を患部まで送り届けられるかなど様々な特性を評価するため、開発にかかるコストはとて大きいです。そこでシミュレーション技術を活用して、効率的に製剤を設計できるシステムの開発を目指しました^[1]。

これまで、人工知能や物理シミュレーションを用いて、製剤のいくつかの特性を予測するシステムを開発^[2-4]してきました。今回、未着手の物性値としてクリーム剤やローション剤などで多用されるミセル・エマルション・ベシクル（いずれも界面活性剤の会合体）の形成過程等の動きを検証しました。

製剤の開発で多用される非イオン性の界面活性剤を対象としますが、それらの分子の特性を理解するためには、分子の相互作用を原子レベルで理解することが重要です。そこで原子一つ一つの動きを計算できる「全原子分子動力学シミュレーション」を適用することにしました(図1)。

利用成果

1. 全原子分子動力学シミュレーションの計算方法とその結果

界面活性剤分子の動きを可視化するため、対象の領域内に水分子と界面活性剤分子をランダムに配置し、平衡化計算(初期構造を分子的安定状態に緩和する計算)を行い、その後、全原子分子動力学シミュレーションを行いました。

同シミュレーションの結果、ランダムに配置されていた分子同士が集まって、ミセルが形成される様子が確認されました^[5]。また、ミセル同士が結合して、大きなミセルが次々と形成される様子も確認されました(図2)。

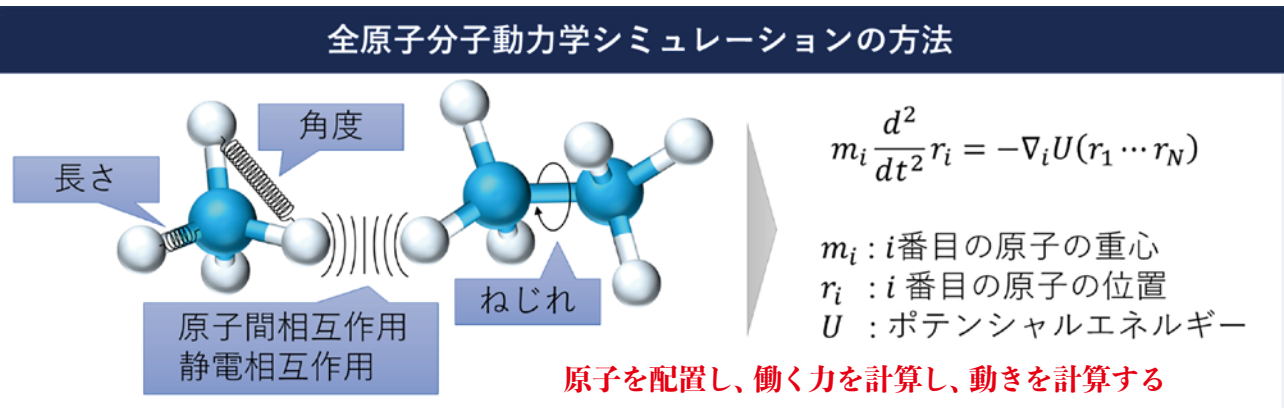


図1 全原子分子動力学シミュレーションの計算方法

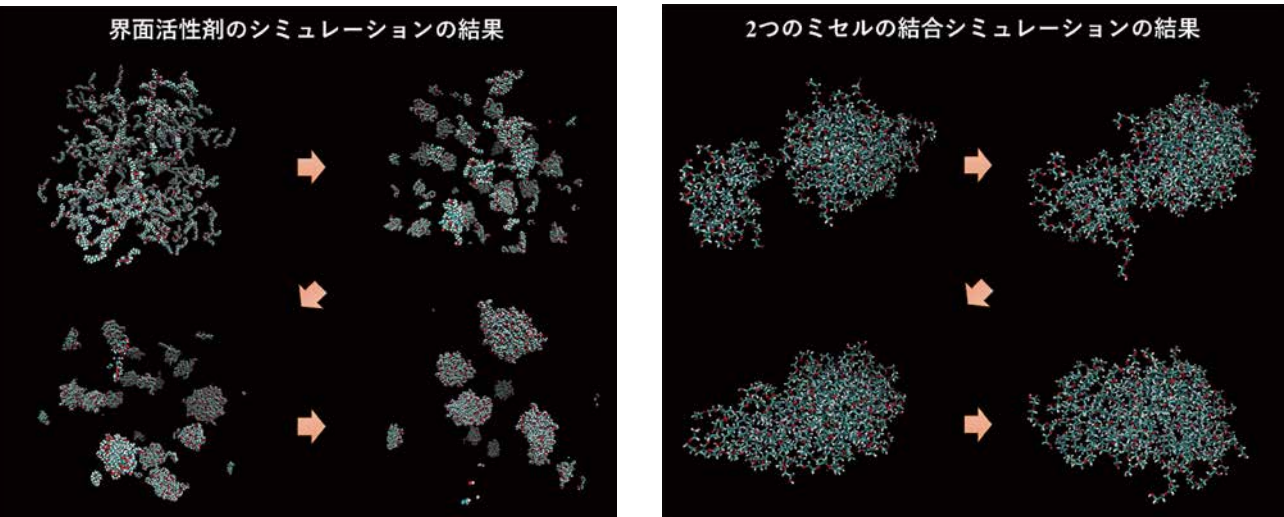


図2 界面活性剤の全原子分子動力学シミュレーションによるミセル形成の様子

2. 今後の展望

今回得られたシミュレーション結果を系統的に解析し、その経時変化を追うことで、界面活性剤の様々な分子特性を明らかにできる可能性があります。つまりクリーム剤やローション剤などの実製剤の特性を理解するための基礎となる計算結果が得られたと言えます。今後、本研究成果を基に分子特性の詳細な解析を行い、実製剤の開発を効率的に行えるシステムを開発する予定です。

出典 : [1] Baba H. Iwasaki K, et al., アンサンブル. 2022. 24(2), 104-108.
[2] Baba H. et al., Pharm Res, 2015, 32(7), 2360-71.
[3] Baba H. et al., Int J Pharm. 2017. 522(1-2), 222-233.
[4] Baba H. et al., J Comp Chem, 2022, 43(28), 1892-1900.
[5] Iwasaki K. Baba H. et al., 分子シミュレーション討論会, 2023.