

## 製剤研究のための準分子的な解決法

Sanofi-Synthelabo の David England 氏は、DPD（散逸粒子力学）を用いて、ポリマーをベースにした複雑な製剤の挙動を合理的に説明し、製剤の安定性の研究に見られる変化を理解するために役立ててきました。

このような変化は、患者に投与する場合の適合性に影響を与えるため、解明する必要があります。

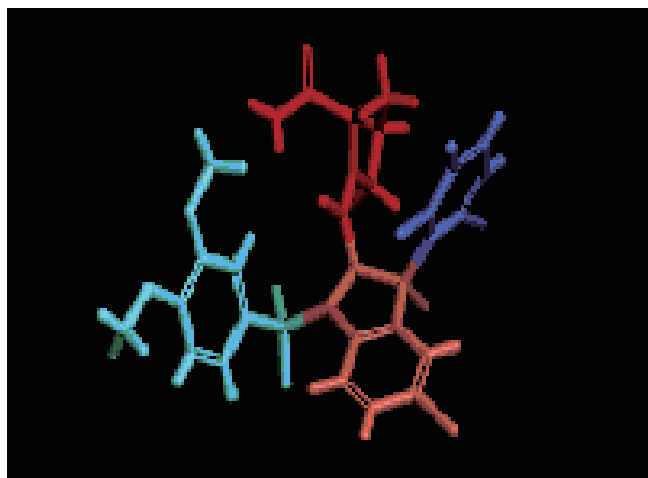
患者に投与できない薬の候補は早い段階で除外することができます。

品質を改良し、薬の開発をさらに効率的にします。

「Sanofi-Synthelabo でのモデリング - David England 氏 (Physical Chemistry R&D Projects Manager) のインタビュー」も参照してください。

製剤のすべての特性は、製剤が投与中にどのように作用するのか、また保管期間中にどのように変化するのかを理解する上で、重要になります。しかし、そのような特性に関する研究結果は、合理的に説明するのが難しい場合があります。これはポリマーをベースにした製剤設計、すなわちメゾスコピックスケール (10-1000 nm) で結晶化度が変化する場合 (たとえば polyethylene oxide のラメラ相の形成) や相分離が生じる場合 (たとえば半固体の製剤設計) には特に言えることです。このような変化は、製品の外観に影響を与えるか、あるいはマトリクスからの薬の結晶化を引き起こす可能性があります。分子モデリングを物理化学的分析に基づく研究と組み合わせると、これらの変化を理解する場合に重要な役割を果たしてくれます。

混合物である polyethylene glycol (PEG400), ethylene oxide-propylene oxide-ethylene oxide (Poloxamer407) のトリブロックコポリマー、および Polysorbate20 から構成される製剤の設計では、原子論的シミュレーションを用いて、系のさまざまな化学種について混合エネルギーを計算していました。そしてこれらの分子のそれぞれについて大まかなモデルが開発されると、短い範囲のソフトポテンシャルを用いて相互作用の時間の発展を理解するために、DPD (散逸粒子力学) が用いられるようになりました。ここで、このポテンシャルは、問題になっている一対のビーズの混合エネルギーに比例します。



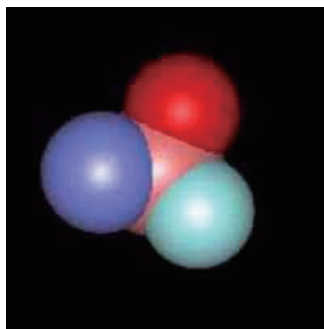
ここでは、大まかなシミュレーションを行うために、色分けによってどのようにして薬の分子を単純化するかを示しています。

## Organization

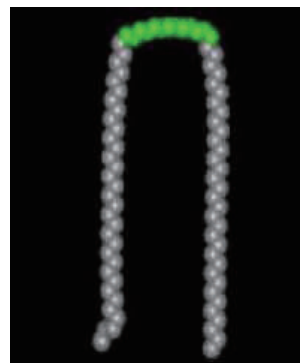
Sanofi-Synthelabo

## Products

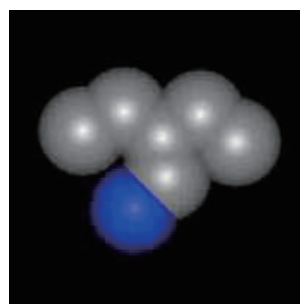
BIOVIA Materials Studio DPD



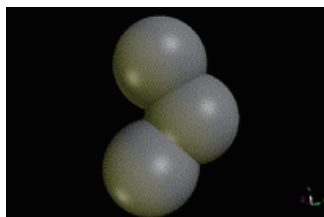
大まかなレベルでは、分子は単にビーズが集まったものです。さまざまな色によって、薬が種々のタイプのビーズから構成されていることが示されます。これらのビーズは、製剤の他の成分との間にさまざまな相互作用を生じます。ビーズ同士の相互作用は、簡素化された力場を作成するために、基礎構造における相互作用を原子論的にシミュレーションすることによって計算できます。



Poloxamer407。ethylene oxide 鎖(グレー)が、中心にある propylene oxide (グリーン)のブロックに付加されています。



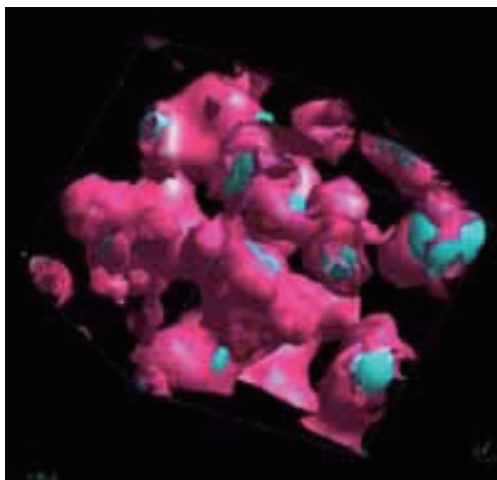
Polysorbate20。大部分を ethylene oxide 成分(グレービーズ)が占めている枝分かれ分子ですが、1つの枝はエステル基(ブルービーズ)で覆われています。



PEG400。それぞれが3つのモノマー単位と同等である3つのビーズとして、モデル化することができます。

このアプローチは、製剤内部のすべての成分を大まかに表すために用いる必要があります。

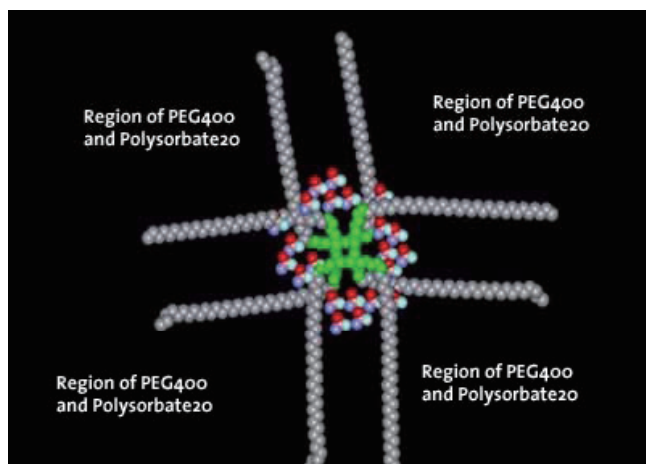
成分は、シミュレーションを開発するために製剤に用いられた割合で混合でき、シミュレーションによって何千もの分子の相互作用を分析します。DPD シミュレーションは、以下の組成をもつ均一混合物から始まりました。



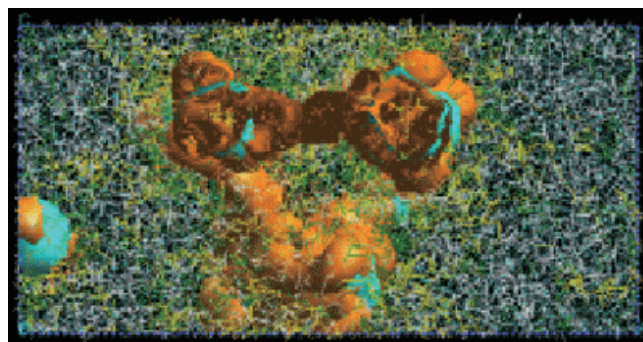
ランダムに混合されたモデルから始めると、系は平衡後に自己組織化します。これは、シミュレーションのエンドポイントからのスナップショットです。ピンクの表面は、薬の密度が最大値の半分まで落ちる点を結んでいます。ブルーの表面は、poloxamer の polypropylene oxide ブロックについて同様の点を結んでいます。

分子	濃度
薬	18
PEG400	46
Poloxamer407	18
Polysorbate20	18

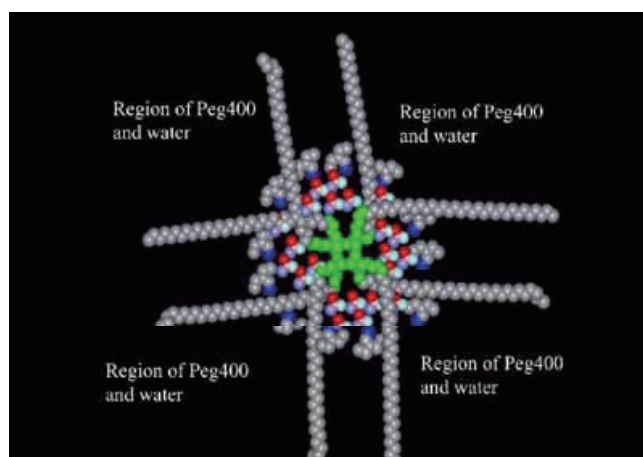
注目しなければならないのは、これが動力学系による単なる1枚のスナップショットであることです。これらの分析結果によって、高 propylene oxide 領域の周りに薬の外郭構造が形成されていることがわかります。これは薬の疎水性によって生じます。上記のシミュレーション画像は、以下の図式によって合理的に説明できます。



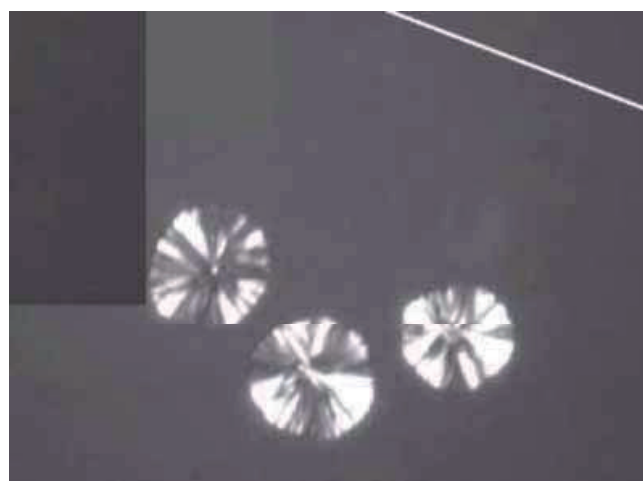
ミセル型の物体が、ethylene oxide 鎖で構成される冠によって形成されます。中心はpropylene oxide で、薬の層に囲まれています。マトリクスは PEG400 と Polysorbate20 です。



シミュレーションは、次段階の溶解のシミュレーションに進むことができます。前もって形成された製剤と水が相互作用をすることができる場合は、界面活性特性をもつ Polysorbate20 (グリーン) が中心の表面を覆います

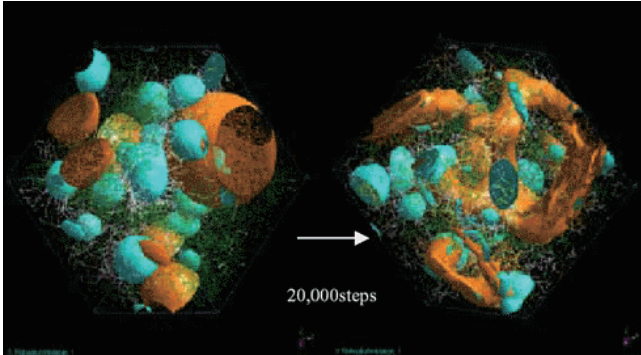


溶解システムについての簡略化した説明図



製剤の安定性の研究において、上記の製剤を冷却中に激しく攪拌して製造すると、透明な製品が生成されることがわかりました。しかし、緩やかに攪拌するだけの場合は、白い製品が生成され、約6か月以上経過すると外観が透明になりました。冷却中の製剤をイメージすることによって、不透明になる原因が製剤中のポリマー成分の結晶化にあることがわかります。

Spherulite の構造は、一般的に polyethers, PEG, および Poloxamer の結晶化によって作られるものです。DPD もまたこの挙動を合理的に説明するために用いられました。処理によって、DPD シミュレーションの中で再現されました。(1) 完全に混合した状態(上記で説明したように、激しく攪拌された系を表す)、(2) 個々の成分についてある程度の相分離を生じている状態。(2) のシミュレーションの早い段階は以下のように示されますが、長いシミュレーションを行った後でも、ポリマーによって薬が不完全なぬれを生じているのが見られるだけです。



ミセル型の物体が, ethylene oxide 鎖で構成される冠によって形成されます。  
中心はpropylene oxide で, 薬の層に囲まれています。マトリクスは PEG400 と Polysorbate20 です。

オレンジの領域は薬が豊富な領域で、ブルーは poloxamer polypropylene oxide の領域です。これらの領域の分離は、DPD 時間で長期にわたっており、これによってポリマー成分の結晶化が促進されることを示しています。この分離状態によって成分の結晶化が促進されるために、的に熱力学的に安定な形状に発展し、長い間には製剤の外観が変化するということは不思議ではありません。

## 結論

DPD シミュレーションは、ポリマーをベースにした複雑な製剤の挙動を合理的に説明するために用いられ、さらに製剤の安定性の研究に見られる変化を理解するためにも役立てられました。その結果、患者に投与する場合の適合性についての影響を見極めることができるようになりました。