

熱力学物性推算ソフトウェア

COSMOtherm改訂版C30-1301リリース

本年1月にCOSMOthermの改訂版C30-1301がリリースされました。COSMOthermは、COSMO-RS法に基づき蒸気圧・溶解度・相平衡などの平衡物性を推算するための熱力学物性推算ソフトウェアです。本稿では、改訂版で追加された共結晶スクリーニング機能やFlory-Hugginsの χ パラメーター推算機能など新機能について、応用事例と合わせて紹介します。

■改訂版のトピックス

今回の改訂版で注目される新機能は次の4つです。

- ・新しい水素結合相互作用の評価方法の採用
- ・共結晶スクリーニング機能
- ・溶解度に対する混合溶媒最適化機能
- ・Flory-Hugginsの χ パラメーター推算機能

このほか、COSMOthermの改訂に合わせて、分子表面電荷情報データベースCOSMObaseも改訂され、化合物数が約500種増えました。現在の収録総数は約7700化合物です。

以降では、前述の4つの新機能を紹介します。

■新しい水素結合相互作用の評価方法の採用

水素結合の簡単な定義として、“正電荷に分極した原子とローンペア間の結局的な相互作用”と考えることができます。これに基づき、一般的に水酸基には、1つのプロトン供与性と2つの受容性があると考えられます。しかし、この考え方と従来のCOSMO-RS法には違いがありました。従来のCOSMO-RS法では、水素結合の強さをドナーとアクセプターとなる分子表面の大きさに比例するとして評価していました。例えば、周辺の官能基に囲まれたローンペア(例:トリエチルアミンや2,6-ジメチルピリジン)は、そうでないローンペア(例:アンモニアやピリジン)に比べて、アクセプターとなる分子表面が小さく、水素結合が弱いと評価されます。

新しい評価方法では、従来の分子表面積に比例した評価を行わず、ドナーやアクセプターの数に比例した評価を行うようにしました。具体的には、ドナー・アクセプターとなる分子表面の電荷密度の極大点を求め、極大点の数と電荷量に基づき、水素結合エネルギーを計算します。この方法で、得られる水素結合エネルギーは、量子化学計算で計算される水素結合エネルギーを良く再現することが確認されています。¹⁾

新旧の方法で計算したジエチルアミン-メタノールのP-xy図を図1に示します。図1のように従来の計算方法(BP-TZVP-COSMO)に比べて、新しい評価方法(BP-TZVPD-FINE)を用いることで、より実測値に近い結果が得られることが確認できます。

なお、新しい評価方法を用いるためには、より正確な

分子表面電荷が必要になるため、通常のTZVP基底にdiffuse関数を加えたTZVPD基底と精密な表面グリッド(FINE)を用いたCOSMO法計算を行う必要があります。この計算方法は、現時点でTURBOMOLE 6.4でのみ使用できます。

■共結晶 (Cocrystal) スクリーニング機能

共結晶(Cocrystal)は、2種以上の化合物からなる複合体結晶で、水素結合やvan der Waals (VDW) 相互作用などのイオン結合以外の分子間相互作用で形成される結晶です。近年、共結晶が元の純物質の結晶と異なる物性を示すため、物性改善の方法、特に医薬品の溶解度改善の方法として期待されています。

2012年に発表されたCOSMOlogic社とPfizer社の共同研究において、COSMOthermで得られる混合熱に基づき、医薬品原料(API)に対して共結晶を形成しやすい共形成物(coformer)をスクリーニングできることが示されました。²⁾ COSMOthermで計算される混合熱は、分子間のクーロン相互作用・水素結合・VDW相互作用を考慮しており、混合熱が大きいほど分子間相互作用がより発熱的、あるいは安定化をもたらすことを示します。このため、混合熱が大きいほど、安定な共結晶構造が形成されると考えられます。

改訂版には、混合熱を用いた共結晶スクリーニング機能が追加され、与えられたAPIに対するすべてのcoformer候補化合物との混合熱を容易に計算できます。そして、結果からcoformerとして期待される化合物をランキングできます。

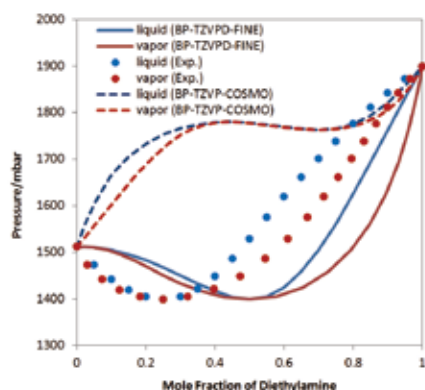


図1 ジエチルアミン-メタノール混合系のP-xy図

一例として、3-シアノフェノールと7種のcoformer候補の共結晶スクリーニングの結果を表1に示します。表1より、上位4化合物の混合熱が大きく、共結晶形成が期待されます。実際、1,2-ビス(4-ピリジル)エタン、トランス-1,2-ビス(4-ピリジル)エチレン、4-フェニルピリジンの3つの化合物との共結晶が実験で確認されています。

表1 3-シアノフェノールとCoformer候補の混合熱のランキング

Coformer	混合熱[kcal/mol]
1,2-ビス(4-ピリジル)エタン	-3.53
トランス-1,2-ビス(4-ピリジル)エチレン	-3.20
4,4'-ビピリジン	-3.05
4-フェニルピリジン	-2.10
1-ナフトール	-0.50
4,4'-ビフェノール	-0.30
1,3-ジヒドロキシベンゼン	-0.30

■溶解度に対する混合溶媒最適化機能

これまでの改訂やバージョンアップを経て、COSMOthermの溶解度推算機能には、塩や錯体に対応した機能、溶質のpKaと溶媒のpHを考慮する補正項、溶媒スクリーニング機能など、いろいろな機能が追加されました。今回の改訂では、最大溶解度を与える混合溶媒組成を探索する機能を追加し、混合溶媒の最適組成を探索できるようになりました。

従来、最大溶解度を与える混合組成を見出すためには、混合組成を網羅的に変化させたときの溶解度を計算する必要がありましたが、本機能を用いることで、効率的に最適組成を自動探索できます。探索は、組成に対する溶解度の微分値を求め、溶解度が増加するように組成を変化させることで行います。本機能の追加で、複雑な混合溶媒に対するスクリーニングも可能になりました。

■Flory-Hugginsのχパラメーター推算機能

Flory-Huggins理論のχパラメーターは、メソスケールシミュレーション[散逸粒子動力学法(DPD)、動的密度汎関数法(DDFT)]などで使用される高分子や低分子の分子・部分構造間の相互作用を表すパラメーターです。χパラメーターを用いて分子間相互作用を定量化し、DPDやDDFT計算により、高分子-低分子の相分離現象や凝集構造を予測することができます。

COSMO-RS法では、分子表面をセグメントに分割した後、セグメント間の相互作用の和として分子間相互作

用を評価します。この特徴を利用して、考慮するセグメントを限定することで、高分子や低分子の部分構造間の相互作用を評価し、活量係数を算出します。そして、Flory-Huggins理論の次式に基づき、χパラメーターを推算します。³⁾

$$\ln(\gamma_1) = \ln\left[1 - \left(1 - \frac{1}{r}\right)\varphi_2\right] + \left(1 - \frac{1}{r}\right)\varphi_2 + \chi\varphi_2^2$$

ここで、 γ_1 は、部分構造1の活量係数、 φ_2 は部分構造2の体積分率、 r は部分構造1と2の体積比です。

本機能では、任意の分子や部分構造間のχパラメーターの推算が可能です。また、χパラメーターの組成依存性や温度依存性も考慮できます。

一例として、ポリエチレンと8種の有機溶媒のχパラメーターの推算例を表2に示します。ここでは、逆相ガスクロマトグラフィーで測定された実測値と比較するために、温度を135℃、組成をポリエチレン:溶媒=1:0としたときのχパラメーターを求めました。⁴⁾表2のように推算値は、実測値とよく一致し(RMSE=0.16)、COSMOthermの推算値を実測値の代用としてメソスケールシミュレーション等で使用できると考えられます。

表2 ポリエチレンと有機溶媒のχパラメーター

溶媒	χ*
ベンゼン	0.39 (0.36)
1-ブタノール	1.39 (1.38)
フェノール	1.65 (1.5)
クロロホルム	0.53 (0.41)
シクロヘキサン	0.01 (0.18)
シクロヘキサノール	1.01 (1.22)
1-オクテン	0.15 (0.31)
2-ペンタノン	0.60 (0.88)

*括弧内は実測値

- 1) A. Klamt, J. Reinisch, F. Eckert, A. Hellweg, M. Diedenhofen, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **14**, 955 (2012).
- 2) Y. A. Abramov, C. Loschen, A. Klamt, *J. Pharm. Sci.* **101**, 3687 (2012).
- 3) J. M. Prausnitz, R. N. Lichtenthaler, E. G. de Azevedo, *Molecular Thermodynamics of Fluid-Phase Equilibria*, Prentice Hall New Jersey.
- 4) G. DiPaola-Baranyi, J. E. Guillet, H.-E. Jeberien, J. Klein, *Makromol. Chem.* **181**, 215 (1980).