POLYMORPH PREDICTOR

データシート

Polymorph Predictor™は化合物の構造から直接その多形を予測します。結晶多形とは化学的には同一でも結晶学的には異なった複数の形に結晶化することです。結晶状態の材料は多くの工業、例えば医薬、農薬、顔料、染料、火薬、特殊化学品などの分野で広く使われるものです。多形体は貯蔵有効期間、生体利用率、溶解度、形態、蒸気圧、密度、色、衝撃感受性などのキーとなる重要な性質で異なった挙動を示します。従って、固体状態での物性の違いと同時に、何種類の多形が可能かを知ることが重要になります。

解決すべき課題

望ましい物性に対し、ある特定の結晶構造が決定されると、次に研究者は望ましくない多形が出来ないように結晶化や配合条件を制御しなければなりません。このために各多形の構造的な特徴を完全に把握しておく必要があります。この知見は特許化や化合物登録にとっても重要な情報となります。

結晶構造を決定する最も一般的な方法は単結晶X-線回折用の高品質の結晶を成長させることです。しかし、十分な大きさの単結晶を作ることは非常に難しいことが多く、不可能なこともあります。その上、全ての可能な多形体が実験的に見つかるとは言いきれません。この為、非対称単位の構成情報そのものから、有力な安定又は準安定な結晶充填状態の予測を支援する手法は非常に重要なものとなります。

POLYMORPH PREDICTORの動作

Polymorph Predictorは、主に炭素・窒素・酸素・水素[1,2,3]から構成された非イオン性またはイオン性で完全剛体な分子の多形予測のために開発されました。この方法では、全ての妥当な空間群での可能な充填配置を発生させ、格子エネルギーの最小値を探索して行きます。

Polymorph Predictorでは次のような手順を採用しています：

- 迅速で信頼性のあるMonte Carlo simulated annealing process (MC-SA) 法により格子エネルギーの超曲面を探索し、可能な結晶充填候補を探します。典型的な例では数千の候補構造を生成します。
- 状況に応じて、これらの可能な構造は充填の類似性に基づいてユニークなグループに分類されます。
- それぞれのユニーク構造は、全ての構造自由度に関して最適化されます。
- 最適化後の構造は再分類され、重複する構造が削除されます。
- 最終構造が格子エネルギーによって順位付けされます。

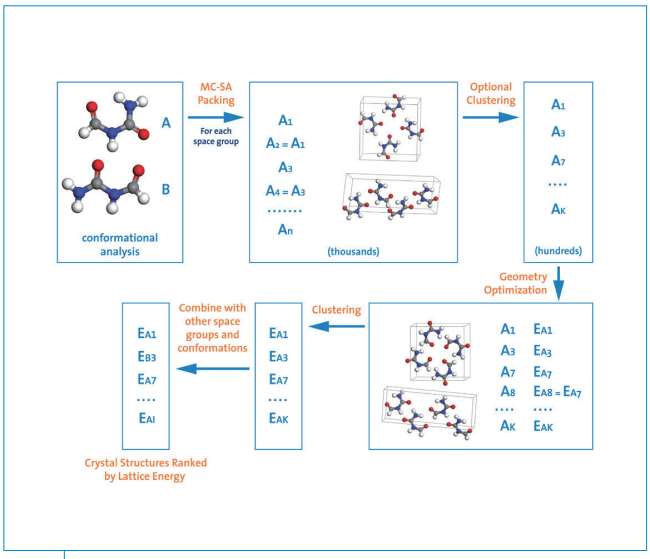
結果として生じた低エネルギーの結晶構造は、多形体の候補となります。BIOVIA Materials StudioのReflexモジュールを用いて、これらの結晶についてシミュレートした粉末図形と実験的な粉末データとを比較検証することもが出来ます。さらに、Rietveld精密化により、実験的な粉末データとの一致を最適化することも出来ます。

BIOVIA MATERIALS STUDIOの優位点

Polymorph PredictorはBIOVIA Materials Studioのモデリングおよびシミュレーションプログラムパッケージの中で操作します。Materials Visualizerの統合されたモデル構築と編集ツールは、不整単位や結晶性固体構造（例えば医薬・顔料・金属酸化物・ゼオライト）の形での分子構造の構築・可視化・操操作を可能にします。

Polymorph Predictorによって予測された候補結晶構造は、BIOVIA Materials Studioの新しいスプレッドシート状の表（Study table）を用いて分析することが出来ます。Study tableは強力な並べ替えや作図機能を備え、構造と結晶特性（例えば、空間群・格子パラメータ・密度・各構造のエネルギー）をわかりやすく関連付けます。また、この柔軟性に富んだ使い勝手の良い方法によって、定量的構造-物性相関モデルの作成のための構造特性を更に推算することも可能です。

候補結晶構造を更に分子力場計算ツール（Discover,Forcite, COMPASS）や量子力学計算ツール(VAMP,DMol³,CASTEP)を用いて最適化することができます。結果は他の研究者と共有することや、標準的なワープロ、スプレッドシート、プレゼンテーション用のパッケージプログラムにコピーすることも簡単にできます。



Polymorph Predictor のワークフロ

POLYMORPH PREDICTOR解析の流れ

Polymorph Predictorの最終目標は、空間群、格子パラメータおよび非対称単位内の内容によって決まる結晶という環境下での、分子の全ての可能な充填配置に関する高次元ポテンシャルエネルギー表面での極小値を探すことです。（ワークフロー参照）

POLYMORPH PREDICTOR活用の利点

結晶多形現象は、多くの企業がその制御と利用技術の確立に盛んに挑戦しつつある課題として知られてきました。製品開発の最終期に望ましくない多形体が出現したりすると多大の損失を伴う開発遅延をもたらします。多形性を制御するためには、それらの結晶構造がどのように異なっているかを知ることが研究者にとって重要なことになります。多形相に関する知見は特許の出願および登録のためにも重要です。

Polymorph Predictorは結晶材料の全ての可能な充填配置を、その分子構造から探索します。いったん異なる結晶構造が見つかると、多形のそれぞれに特徴的な性質の説明に役立つ分析（異なる面の表面化学の解析を含めて）を更に進めることが出来ます。

研究者は使いやすいグラフィカルユーザーインターフェースを通じて各ステップのパラメータを設定することが出来ます。必要な入力情報は非対称単位の中に含まれる分子構造です。これらの分子の初期コンフォメーションは既存の結晶構造から読み込んだり、Materials Visualizerの描画ツールや分子動力学計算 (Discover) によるコンフォメーション解析で作成することができます。

Polymorph Predicto r の活用には次の二つの方法があります。

1. 粉末X線回折の実験データがある場合には、試験的に作成された構造リストの中からPowder Comparison機能を使って正しい結晶構造を同定するために補助的に利用したり、ReflexのRietveld法を使って得られた構造パラメータの精度を上げるために使うことができます。
2. 粉末X線回折の実験データがない場合には、第一原理による多形予測が可能です。

Polymorph Predictorは単独で使うことも出来ますが、他のBIOVIA Materials Studioのモジュールとともに洗練された構造解析の第一段階として使うことも出来ます。Materials Visualizerは各構造の充填配置や水素結合の検証にも使えます。結晶の形状と成長を制御するために、表面化学を解析することも出来ます。さらに、中～高精度の粉末X線回折の実験データがある場合は、塩や溶媒和物、柔軟性の高い化合物などの解析に適しているReflex Plusを粉末データからの直接的構造決定に利用することが出来ます。

Polymorph Predictorは、BIOVIA Materials Studioのほかの結晶関連ツールとの組み合わせにより、商業面にも非常に関係の深い諸問題に対して計算機化学と分子モデリングのパワーを集中化するものです。その技術は他の既存の方法[4,5]と比較して十分に評価検証された強力なものです。

特徴

設定

- 初期分子構造は他の情報源やMaterials Visualizer内の3D Sketcherを使って作成したものを簡単に取り込むことが出来ます。
- 動力学シミュレーションにより、初期構造として使うエネルギー的に安定なコンフォメーションを見つけることが可能です。
- 原子電荷と分子構造の計算には量子力学法だけでなく多様な力場がで選択でき、自由自在なエネルギー計算を可能にします。
- 非対称単位に複数の分子が含まれる結晶も取り扱うことができます。
- 多様なデフォルト設定により簡単な操作性を実現する一方で、上級ユーザーは必要に応じて個々のシミュレーションパラメータを調整できます。
- 報告されている有機結晶構造の85%以上をカバーする最頻出10種類の空間群をデフォルト設定として含んでいると共に、さらに全ての空間群を検討することも可能です。

計算

- 全てのPolymorph Predictorの計算はバックグラウンドで走り、その間に他の研究者がBIOVIA Materials Studioのクライアントを使用することが出来ます。
- 全てのPolymorph Predictorの計算はリモート計算サーバ上で実行することが出来ます。

結果

- 各空間群のシミュレーション結果はtrajectory fileに保存され、更に解析を進めることが出来ます。

解析

- 解析はStudy table（Spreadsheet 類似の表）を使いながら行うことが出来ます。
- 様々なtrajectories file（例えば、異なる空間群に関するもの）をstudy tableに取り込み、一気に解析することが出来ます。
- Trajectory fileがそれぞれ読み込まれると、空間群・エネルギー・セルパラメータなどの種々の特性が自動的にstudy tableに入力されます。
- 結晶構造もそれぞれstudy tableに取り込まれ、それぞれの特性とともに単独で表示したり並べて表示したりできます。
- Powder Comparison解析機能により、作成構造ごとに計算された粉末パターンを、粉末X線回折の実験データと定量的に比較することが自動的にできます。
- Crystal Similarity Measure解析機能は、実験的に決定された結晶構造と作成された構造との自動的定量的比較を可能にします。
- Powder ComparisonやCrystal Similarity Measureを含む種々の特性計算は、study table中の全て、あるいは一部グループの結晶について実行することが出来ます。
- Study table中の結晶構造は、一つあるいは複数の特性（例えば、全エネルギーまたは密度など）に従って並べ替えできます。
- ユーザーが特定した部分グループをstudy tableから新たなtableへ移すことが出来ます。
- Study tableの全てあるいは一部をMicrosoft ExcelやMicrosoft Wordにコピー＆ペーストすることが出来ます。
- 柔軟性のあるグラフ作図機能により、それぞれの特性の分布や2種の特性の相互の分布を作図したり、選択した部分セットでの作図ができます。
- チャートとstudy tableは会話的に操作することが出来ます。

参考文献

1. "Computer Simulation to Predict Possible Crystal Polymorphs" P.Verwer and F.J.J. Leusen, in Reviews in Computational Chemistry, K.B. 1. Lipkowitz and D.B. Boyd, Eds.,Wiley-VCH: New York, Volume 12, pp. 327-365 (1998).
2. "Computational Approaches to Crystal Structure and Polymorph Prediction" F.J.J. Leusen, S. Wilke, P. Verwer, and G.E. Engel, , in 2. Implications of Molecular and Materials Structure for New Technologies, NATO Science Series E, J.A.K. Howard, F.H. Allen, and G.P. Shields, Eds., Kluwer Academic:Dordrecht, The Netherlands, Volume 360, pp. 303-314 (1999).
3. "Crystal structure prediction of diastereomeric salts: a step toward rationalization of racemate resolu- tion" F.J.J. Leusen, Cryst. Growth & 3. Design, 3(2), 189-192 (2003).
4. "A test of crystal structure prediction of small organic molecules" J.P.M. Lommerse, W.D.S. Motherwell,H.L. Ammon,J.D.Dunitz, A. 4. Gavezzotti, D.W.M. Hofmann, F.J.J. Leusen, W.T.M. Mooij, S.L. Price, B. Schweizer, M.U. Schmidt, B.P. van Eijck, P. Verwer, and D.E. Williams, Acta Crystallogr., Sect. B, 56, 697-714 (2000).
5. "Crystal structure prediction of small organic mol- ecules: a second blind test" W. D. Sam Motherwell, H. L. Ammon, J. D. Dunitz, 5. A.Dzyabchenko,P.Erk, A. Gavezzotti,D. W.M.Hofmann,F.J.J.Leusen, J. P. M. Lommerse, W.T.M.Mooij,S.L.Price,H.Scheraga, B. Schweizer, M. U. Schmidt, B. P. van Eijck, P. Verwer, and D. E. Williams, Acta Crystallogr., Sect. B, 58, 647-661 (2002).

お問い合わせ先

DAIKIN COMTEC communication technology

ダイキン工業株式会社　電子システム事業部　営業部　SCグループ
〒108-0075　東京都港区港南2-18-1 JR品川イーストビル
TEL：03-6716-0460　E-Mail : info-sc.comtec@daikin.co.jp
URL：http://www.comtec.daikin.co.jp/SC/

ダッソー・システムズの**3D**エクスペリエンス・プラットフォームでは、12の業界を対象に各ブランド製品を強力に統合し、各業界で必要とされるさまざまなインダストリー・ソリューション・エクスペリエンスを提供しています。

ダッソー・システムズは、**3D**エクスペリエンス企業として、企業や個人にバーチャル・ユニバースを提供することで、持続可能なイノベーションを提唱します。世界をリードするダッソー・システムズのソリューション群は製品設計、生産、保守に変革をもたらしています。ダッソー・システムズのコラボレーティブ・ソリューションはソーシャル・イノベーションを促進し、現実世界をより良いものとするためにバーチャル世界の可能性を押し広げています。ダッソー・システムズ・グループは140カ国以上、あらゆる規模、業種の約19万社のお客様に価値を提供しています。より詳細な情報は、**www.3ds.com**（英語）、**www.3ds.com/ja**　（日本語）をご参照ください。

3DEXPERIENCE®

©2014 Dassault Systèmes. All rights reserved. **3DEXPERIENCE**, CATIA, SOLIDWORKS, ENOVIA, DELMIA, SIMULIA, GEOVIA, EXALEAD, 3D VIA, 3DSWYM, BIOVIA, および NETVIBES はアメリカ合衆国、またはその他の国における、ダッソー・システムズまたはその子会社の登録商標または商標です。その他のブランド名や製品名は、各所有者の商標です。ダッソー・システムズまたはその子会社の商標を使用する際には、書面による明示の承認が必要です。

DASSAULT SYSTEMES | The 3DEXPERIENCE® Company

Dassault Systèmes Corporate
Dassault Systèmes
10, rue Marcel Dassault
CS 40501
78946 Vélizy-Villacoublay
Cedex France

BIOVIA Asia Pacific
ダッソー・システムズ・バイオビア株式会社
141-6020
東京都品川区大崎 2-1-1
ThinkPark Tower

BIOVIA Americas
BIOVIA
5005 Wateridge Vista Dr.,
San Diego, CA
92121 USA