特異値分解と数理計画法を用いた多成分混合系スペクトル解析手法

(東京理科大学院・薬¹,東京理科大学・薬²,国際医療福祉大学・薬³,大塚電子株式会社⁴) 〇田中 優太¹,竹内 一成²,飯島 羽²,八巻 康宏²,黒田 秀樹⁴,牧野 公子²,島田 洋輔²,後藤 了^{2,3}

Spectroscopic analysis of multi-component mixtures using singular value decomposition and optimization

(Graduate School of Pharmaceutical Science, Tokyo University of Science¹, Faculty of Pharmaceutical Science, Tokyo University of Science², International University of Health and Welfare ,Pharmaceutical Department³, Otsuka Electronics Co., Ltd.⁴) OTanaka Yuta¹, Takeuchi Issei², Iijima Tsubasa², Yamaki Yasuhiro², Kuroda Hideki⁴, Makino Kimiko², Shimada Yohsuke², Goto Satoru^{2,3}

難溶性薬物であるインドメタシン(IMD)は、サッカリン(SAC)と共結晶を形成して溶解度 が改善すると報告されている。これは製剤への応用の可能性を示唆すると共に、人工甘味料とし ても用いられるサッカリンとの同時摂取により、インドメタシンの薬効が意図せず変化する可能 性を示している。

本研究の目的は、IND-SAC 共結晶形成による溶解度変化機構の解明である。また、異なる結 晶型やアモルファスと同時に存在する共結晶の解析には非破壊的多成分混合系スペクトル解析手 法の開発が必要であり、これによって共結晶製剤の劣化の定量的評価も可能となる。

これまでの研究で、紫外可視吸光スペクトル(UV/Vis)、粉末 X 線回折(XRPD)、テラヘルツ 時間領域スペクトル分光(THz-TDS)について特異値分解を用いた解析手法を適用し、pH 指示 薬の種々の pH における組成変化[1]や、ニフェジピンーポリビニルピロリドン固体分散体中のニ フェジピンの経時的結晶化[2]を追跡した。

本解析手法では、各実験条件で測定した各々のスペクトルデータ(図1)を縦ベクトル $\vec{m_i}$ とし、 横に並べたものをサンプル行列M = ($\vec{m_1}, \vec{m_2}, \dots, \vec{m_n}$)としたものに特異値分解を適用し、混成基底 行列Ψ、特異値行列Σ、結合係数行列Λの3つの行列を得た(式1)。

$M = \Psi \Sigma \Lambda^T \cdots \exists 1$

行列 M は特異値分解により、3 つの行列に特異値分解を適用すると、各スペクトルデータ $\vec{m_i}$ は特異値分解により、 混成基底ベクトル $\vec{\psi_n}$ を共通の基底とする、特異値 σ_n と結合係数 λ_{in} の積の線形結合(式 2)に分解される。特異値は各基底の情報量の指標で、降順に並ぶ。

 $\overrightarrow{m_{i}} = \overrightarrow{\psi_{1}} \cdot \sigma_{1} \cdot \lambda_{i1} + \overrightarrow{\psi_{2}} \cdot \sigma_{2} \cdot \lambda_{i2} + \dots + \overrightarrow{\psi_{n}} \cdot \sigma_{n} \cdot \lambda_{in} \cdots \overrightarrow{r} 2$

特異値分解の計算には C++行列計算ライブラリ Eigen を用いた。

特異値分解の結果に、準ニュートン(L-BFGS-B)法を用いて、予測した濃度推移モデル関数に 単独成分スペクトルの基底と関数を決定する変数をパラメータとしてフィッティングし、各成分 単独スペクトル(図 2)と、各条件での組成(図 3)が得られた。L-BFGS-Bの計算には Python 科学技術計算ライブラリ SciPy を用いた。

pH 指示薬の UV/Vis への適用[1]では、二成分系であるメチルオレンジと三成分系であるチモ ールブルーについて、各成分の単独スペクトル、酸解離の平衡定数 pKa、及び各 pH での組成が 得られた。



ニフェジピンーポリビニルピロリドン固体分散体の XRPD と THz-TDS への適用[2]では、アモルファス状のニフェジピンが、時間経過により結晶化(結晶 A) する過程で、別の結晶型(結晶 B) を経由することがわかった。また、モデル関数へのフィッティングにより、反応速度定数と活性化エネルギーが得られた。XRPD と THz-TDS の結果はおおむね一致した。

当日は、アセトン蒸発法で得た IND-SAC の共結晶と、IND 単独結晶、SAC 単独結晶の混合 系について、フーリエ変換赤外分光(FT-IR)と XRPD に本解析法を適用し解析を試みた結果を 発表する。共結晶と2種の単独結晶のスペクトルを分離することで、FT-IR による分子間相互作 用の詳細な分析が可能となることが期待できる。



図 4. IND、SAC 混合系の FT-IR

図 5. IND、SAC 混合系の XRPD

[1] 田中、飯島、岡山、島田、後藤、第7回 分子科学討論会 2013 京都.
[2] 田中、竹内、飯島、八巻、黒田、牧野、島田、後藤、第8回 分子科学討論会 2014 東広島.

4B12

赤外分光法と多変量解析による水-エチレングリコール 混合溶液の不凍メカニズムの解明

(京大・化研) 〇下赤卓史, 長谷川健

Study of molecular mechanism of the antifreeze effect on an ethylene glycol aqueous solution using infrared spectroscopy and chemometrics

(ICR, Kyoto Univ.) OTakafumi Shimoaka and Takeshi Hasegawa

【序論】エチレングリコール(EG)は任意の割合で水に溶け、水の凝固点を低下させることから 不凍液として広く用いられている.この性質は、混合によりEG純液体や純水とは異なった成分が 生じることによると考えられるが、その分子論的メカニズムはわかっていない.混合溶液中では 各純液体とは異なる水素結合の形成や、EG分子のコンホメーション変化が起こっていると予想さ れるため、溶液中の分子構造や相互作用を調べることができる赤外分光法に多変量解析を組み合 わせ、水-EG混合溶液の濃度変化を調べた.

【実験】水ーEG混合溶液を、EGのモル分率 $x_{EG} = 0.0$ から1.0まで0.1ごとに調製し、赤外ATR法に より赤外スペクトルを測定した.スペクトルの成分数は、主成分解析 (PCA; principal component analysis)を利用して決定し、ALS (alternative-least-square)回帰法を用いて、各成分のスペクトル と量の変化を得た.

【結果と考察】水-EG 混合溶液の赤外スペクトルに観測された各バンドは,濃度変化に伴い連続 的でなだらかな変化を示した.スペクトルには数箇所の等吸収点が現れ,一見,純水と EG の 2 成分による変化を示唆したが,水の変角振動(δ(OH₂))バンド等がシフトを伴って変化しており, 純水と EG 以外の成分が関わっている可能性が示唆された.そこで,成分数を検討するため PCA

解析を行った. その結果, 水-EG 混合溶液の 赤外スペクトル変化には主に3成分が関与して いることがわかった.そこで、3 成分を仮定し た ALS 解析を行った. EG の濃度に依存する 3 成分の量変化を Fig. 1 に示す. EG の濃度増加 に伴い単調減少する成分(青線)、単調増加す る成分(赤線)に加えて、x_{EG}=0.3 で極大をも つ成分(緑線)の存在が示唆され, PCA 解析で 予測したように3成分で十分に説明できること がわかった. ALS 解析で得られた各成分のスペ クトルを Fig. 2 に示す. Fig. 1 の青線と赤線に 対応する2つのスペクトル(Fig. 2a および c) は、各スペクトルの下に示した純水と EG 純液 体の測定結果とよく一致する. 緑線で示した第 3の成分は水と EG 由来のバンドが両方現れて おり (Fig. 2b), '会合体'の形成を示唆する.



Fig. 1 Quantity change of the three constituents obtained by the ALS calculation as a function of x_{EG} .

Fig. 1 で会合体の存在量が最大となる $x_{EG} = 0.3$ は、凝固点降下が最も顕著な濃度とよく一致する ため[1]、不凍効果は会合体の存在と相関があると考えられる.

会合体中の水のδ(OH₂)バンドは純水に比べて高波数に現れ,会合体中の水-EG 間の水素結合 は純水中よりもさらに強いことがわかった.また,会合体の OH 伸縮振動バンドが,純水に比べ て低波数側にもバンド成分を持つことも、δ(OH₂)領域の結果を支持する.また,会合体の CH₂対 称および逆対称伸縮振動バンドは,EG 純液体に比べて,それぞれ 8 および 13 cm⁻¹高波数シフト している.一般的に,この振動バンドのシフトの原因として EG 分子のコンホメーション変化と 水酸基における水素結合変化のふたつの可能性が考えられるが,純液体中および水溶液中ともに, ほぼすべての EG 分子がゴーシュ配座をとることが知られており[2],コンホメーション変化は見 込めない.以前の研究で,メタノールの水和に伴うメチル基の CH 伸縮振動バンドの高波数シフ トの原因について調べ,メタノール純液体では水酸基のすべてが水素結合しているわけではない のに対し,水溶液中では水酸基が完全に水和されることで高波数シフトすることを明らかにした [3].この例と同様に,EG 純液体中では水素結合が不完全な水酸基が残っているのに対し,会合 体中では EG 分子が完全に水和されていると考えると,CH 伸縮振動バンドの高波数シフトをうま く説明できる.このように EG 分子が完全に水和され,かつ水-EG 間で強い水素結合を形成した 会合体の存在が,凝固点降下を引き起こすと考えられる.



Fig. 2 Decomposed spectra by the ALS method.

【文献】

[1] D. R. Cordray et al. Fluid Phase Equilibria, 117, 146-152 (1996)

- [2] K. G. R. Pachler et al J. mol. Struct. 6, 471-478 (1970)
- [3] T. Shimoaka et al J. Phys. Chem. A 114, 11971-11976 (2010)

界面構造の座標化による油水界面のイオン輸送の解析 (東北大院・理¹、京大 ESICB²) ○吉川 信明¹、王 聆鉴¹、森田 明弘^{1,2} Study of ion transport through water-oil interface by using proper coordinate of interfacial structures (Graduate School of Science, Tohoku Univ.¹, ESICB, Kyoto Univ.²) ○ Nobuaki Kikkawa, Lingjian Wang, Akihiro Morita

【序】 油水界面におけるイオン輸送では、実験的に測定される界面通過の反応速度定数 (TEA⁺ において~0.1cm/s) は拡散による反応速度定数(~100cm/s) よりも小さくなることが 知られている^[1]。この結果はイオンの界面通過に活性化障壁が存在することを強く示唆する が、MD 計算からはこの差を説明できる活性化障壁は見つけられていない^[2,3]。 この矛盾を解 消する糸口として、イオンが液体界面を通過する際に形成される water finger と呼ばれる水の 柱が注目され、MD 計算による water finger の発見以来^[4]、理論的^[8,9]、計算科学的^[2-7] 解析が 試みられている。

water finger が輸送に与える影響の理論的解析として、イオンの界面に対する位置と water finger の構造変化の2つを座標とした二次元の自由エネルギー曲面が仮定した研究が行われ てきた^[8,9]。しかしながら、この自由エネルギー曲面の実際の形状は知られておらず、理論解 析からは water finger の役割は仮定した曲面の形状によって異なるという玉虫色の結果しか 得られていない。 そこで我々はこの現状を改善するため、water finger の自由エネルギー面の 形状を MD 計算から明らかにすることを目的とし研究を行ってきた。

【方法】本解析を行う上で鍵を握るのは water finger の構造 変化を射影した座標の開発である。我々は近年この座標とし てグラフ理論を利用して計算したイオン周りの水和クラスタ ーと水界面との間の距離 w (図 1)を利用することを提案し た^[10]。 個の座標は図に示す通り大小によって water finger の 切断・形成を区別することができるものになっている。



自由エネルギーの計算はレプリカ交換アンブレラサンプ リング法を用いた。 バイアスポテンシャルとしては、

図1 水和クラスターと水界面との間の距離

$$U_{i}^{\text{bias}}(z,w) = \frac{k_{\text{B}}T}{2} \left[\frac{\left(z - z_{i}^{0}\right)^{2}}{\sigma_{z,i}^{2}} + \frac{\left(w - w_{i}^{0}\right)^{2}}{\sigma_{w,i}^{2}} \right] - U^{0}(z,w)$$

を用いた。 ここで z は界面垂直方向のイオンの位置であり、z < 0 のときはイオンが水相に存在する状態、z > 0 のときはイオンが疎水相に存在する状態を表す。また U^0 は(事前の)

短いシミュレーションから得られた自由エネルギー面の形状であり、サンプリング効率を向 上させる為に追加したものである。

【結果と考察】0.2V/nmの電圧を印加した水-dichloromethane 界面における Cl⁻の界面通過に ついての自由エネルギー計算の結果を図 2 に示す。 図の左側はイオンが水相中にいる状態、 右側は油相中にいる状態を表わしており、また、図の下側は water finger が形成した状態、上 側は water finger が切断した状態を表わしている。

結果からイオン輸送の活性化障壁はおよそ 11 kcal/mol と見積もられる。 この活性化障壁 の値は z 方向のみの自由エネルギー計算から得られた活性化障壁の値(およそ 7 kcal/mol) に比べ 4 kcal/mol 程大きくなっている。 これは活性化障壁が z 方向に対してほぼ水平な位 置に存在しており一次元の自由エネルギー計算では正しい活性化障壁を見積もれないことを 表わしている。 この両者の差はボルツマン因子に直すとおよそ 10⁻³ になり、実験と計算の 間の反応速度定数の値の違いに合致している。 このことは油水界面のイオン輸送は water finger の形成切断が律速となり拡散よりも遅くなることを強く示唆している。

(b) 20

当日は上記結果の議論に加え、可能ならば摩擦の影響等についても議論する。

【謝辞】 本研究は日本学術振興会特別研究員奨励費の支援を受けて行われた。

- [1] Z. Samec, Electrochim. Acta 84 (2012) 21
- [2] L. X. Dang, J. Phys. Chem. B 103 (1999) 8195
- [3] N. Kikkawa, T. Ishiyama, A. Morita, $\stackrel{\sim}{\underset{\geq}{\searrow}} 10$ Chem. Phys. Lett. 534 (2012) 19
- [4] I. Benjamin, Science 261 (1993) 1558
- [5] K. J. Schweighofer, I. Benjamin, J. Phys.Chem. 99 (1995) 9974
- [6] A. Gupta, et al., Phys. Rev. E 78 (2008) 041605

[7] M. Darvas, et. al, J. Phys. Chem. B 117(2013) 16148



図2 計算された自由エネルギー曲面. 等高線は 1kcal/mol 間隔であり、点線は谷線を表わす. 2 つのパスの間に活性化障壁が存在することが分 かる.

- [8] R. A. Marcus, J. Chem. Phys. 113 (2000)22
- [9] A. A. Kornyshev, M. Urbakh, et al., J. Chem. Phys. 117 (2002) 8

[10] N. Kikkawa, L. Wang, A. Morita, J. Am. Chem. Soc., 137(2015) 8022