


平成 22 年 7 月 7 日

超高磁場超高感度 NMR 装置利用による化合物のスクリーニング
利用成果報告書

公立大学法人横浜市立大学

機関名称	株式会社 東レリサーチセンター
部署名	生物科学研究部
代表者・印	主任研究員・川口 謙 
所在地	〒248-0036 神奈川県鎌倉市手広 6-10-1
連絡先	TEL : 0467-32-9977 FAX : 0467-32-0414 E-mail : Ken_Kawaguchi@trc.toray.co.jp
利用区分	() 成果非専有利用 (○) トライアルユース
研究題目 (利用課題名)	0.1%不純物のフロー-NMR による直接解析
研究目的及び内容 (課題の内容)	医薬品開発において 0.1%以上含まれる不純物の構造解析は必須である。そのために不純物を分取精製し構造解析を実施している。分取に時間がかかるため LC-NMR も利用しているが、0.1%不純物の直接観測はできないため、やはり不純物を分取して LC-NMR 測定を実施している。そのため効率が悪いが、分取せずに直接 NMR 観測できれば医薬品開発への貢献は大きい。また、たとえ直接観測が無理でも 1, 2 回の分取で可能になれば価値は大きい。そこでフロー型クライオプローブを利用し、HPLC 条件を最適化することによる LC-NMR での直接観測、もしくは少量分取での LC-NMR 測定を検討する。
利用した NMR	() 900MHz (○) 高感度フロー型クライオプローブ付 700MHz
研究 (利用) 期間	研究 (利用) 時期 : 平成 20 年 10 月 20 日～平成 22 年 3 月 31 日 研究 (利用) 期間 : 2 週 (総利用日数 3 日) ※ 当初計画から変更があった場合は、その理由を記入してください。 (変更理由) 景気悪化に伴う社内事情による研究時間の減少

研究(利用)成果・実績の概要

医薬品の分解物などに含まれる0.1%含量の不純物について、フロー型クライオプローブを利用し、LC-NMRで直接観測を行うことを目標とした。

モデル試料として、Diclofenac sodiumのアルカリ熱分解物を用いた。医薬品中の0.1%含量の不純物の選択は、モデル試料のHPLCプロファイルから、UVクロマトグラムで0.1%相当の不純物ピークを選び、そのピークに対してフロー型クライオプローブを利用し、LC-NMRでの直接観測を試みた。結果を以下に記載する。

・医薬品(Diclofenac sodium)中の0.1%含量の不純物(アルカリ熱分解物)について、フロー型クライオプローブを利用し、LC-NMRでの直接観測を試みた結果、低感度ながらも0.1%不純物の ^1H NMRスペクトルの観測に成功した。

・低感度ながらも ^1H NMRスペクトルを得ることができたので、さらに構造解析を進めるために、本成分についてLC/MS分析を試みた。その結果、このピークには2成分以上の不純物が含まれていることが分かり、得られた ^1H NMRスペクトルが混合物に由来することが明らかになったため、構造決定には至らなかった。 ^1H NMRスペクトルが得られた成分は、目的のHPLCピークが2成分以上の混合物であったことを考慮すると、実際は0.1%よりも低い含量であったことが予想された。このことから、0.1%未満の含有量の不純物についてLC-NMRによる ^1H NMR測定は十分可能であることが推測された。

<p>社会・経済への波及効果の見通し</p> <p>※ 利用成果に基づくイノベーション創出性などについて記入してください。また、「トライアルユース」については、利用成果に係る分野の発展性や新分野開拓の可能性などを記入してください。</p>	<p>医薬品開発において 0.1%以上含まれる不純物の構造解析は必須であり、その過程で最も時間と労力を要するのが、不純物の分取精製である。</p> <p>LC-NMR を用いて、混合物中の微量成分の NMR スペクトルを高感度で得ることができれば、分取精製の労力を大幅に削減できるため、この分のコスト削減効果は大きい。また、医薬品の開発スケジュールの短縮にも貢献できる。</p> <p>さらに、医薬品開発では、不純物の構造解析だけでなく、医薬品代謝物の構造解析も必須である。これについても、LC-NMR の高感度化はまったく同様に恩恵を与えることになり、波及効果も同様である。</p>
<p>公開延期の希望の有無</p> <p>※ 特許取得等の理由により公開の延期を希望する場合は、必ず事前に御相談ください。</p>	<p>() 有 (○) 無</p> <p>※ 「有」の場合、その理由を記入してください。</p>
<p>利用満足度 (複数選択不可)</p>	<p>() 大いに満足 (○) ほぼ満足 () やや不満 () 大いに不満</p> <p>※ ユーザーサポート等で必要と考えられることがあれば記入してください。</p> <p>HPLC の整備が不十分と思われました。例えば、カラムオープンも設置されていませんでした。 サポートの方には、一生懸命対応して下さい感謝しています。</p>

<p>施設利用に係る感想・改善等</p>	<p>上記にも書きましたが、HPLC カラムオープンの設置は必要と思われます。</p> <p>また、¹³C 核などの異種核が直接に測定できるクライオプローブの導入を希望します。</p> <p>居室に、作業用デスクや荷物を置くためのデスクがあれば良いと思いました。</p>
<p>「文部科学省の共用ナビ」に対する感想・改善等</p>	<p>1日当りの利用料金が設定されており、便利になりました。</p>
<p>今後の利用希望等</p>	<p>今回のテーマは、まだ構造解析まで至っていないので、試料調製をやり直すか、HPLC 条件を改善するなどして、同じテーマで利用したい。また、医薬品代謝物についても同様の利用希望がある。</p>
<p>その他（上記項目以外での御意見等）</p>	<p>フロー型クライオプローブを 800MHz 以上の装置にも設置してほしい。</p>

※ 本報告書については、印刷または必要な編集・加工を行った上で公開します。

※ 別途開催予定の利用成果報告会やシンポジウム等で、本報告書の内容についての資料作成や発表をお願いする場合があります。