

超高速MAS¹⁴N固体NMRによる医薬品製剤の水素結合ネットワークの解析

関連製品：核磁気共鳴装置(NM)

医薬品製剤開発において、原薬(active pharmaceutical ingredient(API))とcoformerの結合形態の解析は、その物性面においてだけでなく、知的財産的な見地からも非常に重要です。イオン結合によってAPIとcoformerが結合する塩と、非イオン結合を介する共結晶を区別するには、超高速MAS高分解能¹⁴N固体NMRを用いた、水素核をプローブとする水素結合ネットワークの解析が有効です。

例として2種類の原薬、Theophylline(THEO)とPrydoxine(Pyr)H⁺Cl⁻間の複合結晶解析について紹介します。¹

この複合結晶は、THEOが1つのNH、Pyr H⁺Cl⁻は1つのNHと3つのOH、両者で計5つのHドナーを有するため、複雑な水素結合ネットワークをもつことが予想されます。(Fig.1)実際に単結晶X線を用いても、そのネットワークの詳細は分かりませんでした。ここで用いたのがタイプとDタイプ、2種類の¹⁴N-¹H HMQC測定です。²⁴J-HMQCは¹⁴Nを回転同期しながら間接的に観測するシンプルな測定法で、磁化移動はカップリングと残余双極子結合(RDS)によって起こり、主に¹⁴N-¹Hの共有結合情報が得られます。一方D-HMQCは、回転によって消失してしまう¹⁴N-¹H異種核間双極子結合をSR4パルス系列によって復活させることで、空間的に近接した¹⁴N-¹H相関情報を検出します。両測定結果を比較することにより、¹⁴N-¹Hの結合形態、すなわち塩か共結晶を区別できます。

Fig.2aに¹⁴N-¹H J-HMQC、Fig.2bに¹⁴N-¹H D-HMQCスペクトルを示します。¹⁴N-¹H J-HMQCではTHEOのN7'-H7'、Pyr H⁺Cl⁻のN1-H1に相関が見えていることから、N7'-H7'、N1-H1の共有結合は複合結晶中でも維持されていることがわかります。これは、両化合物間ではHの移動が起こらず塩を形成していることを示しています。一方¹⁴N-¹H D-HMQCからは空間的に近接している¹Hと¹⁴Nのペアが得られます。さらに、¹H同士の近接情報が得られる¹H DQMAS(Fig.2c)を組み合わせることでFig.3の様な結合ネットワークを描くことが出来ます。この構造は単結晶X線をベースに水素位置を最適化させたDFT計算結果と非常によく一致しており、このNMRから得られた水素結合ネットワーク構造の確かさを保証しています。

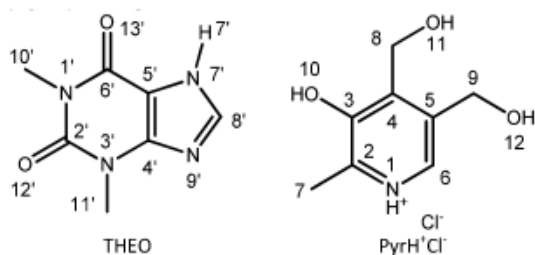


Fig.1 Theophylline(THEO)とPridoxine(Pyr)H⁺Cl⁻の化学構造

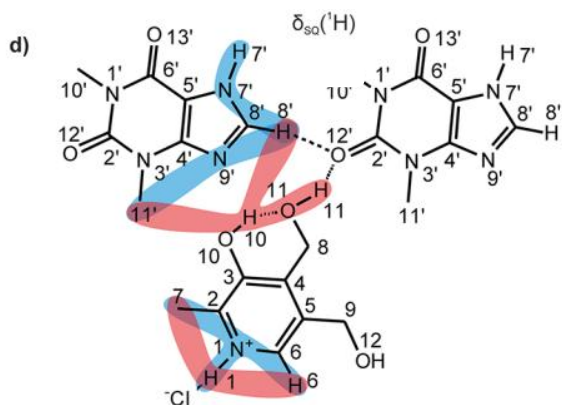


Fig.3 THEO/(Pyr)H⁺Cl⁻複合体の、¹⁴N-¹H HMQCによって得られた¹⁴N-¹H近接情報(青)、および¹H-¹H DQMASによって得られた¹H-¹H近接情報(赤)。Ref.1より引用(Copyright at 2018 American Chemical Society)

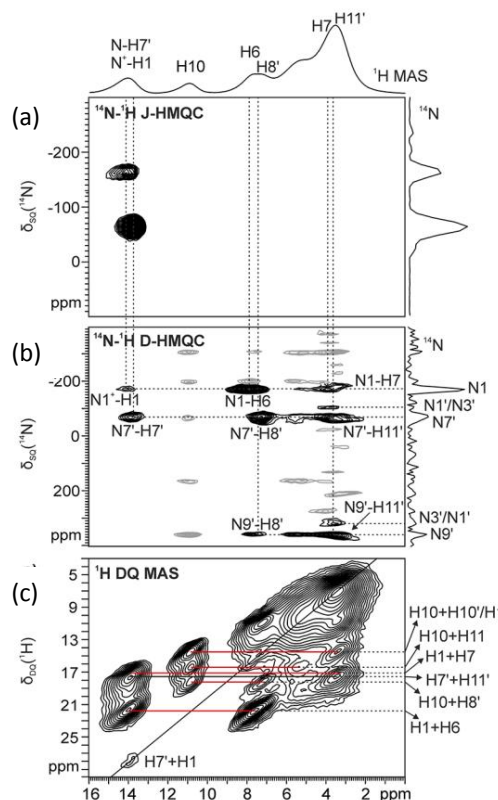


Fig.2 (THEO)/(Pyr)H⁺Cl⁻複合体の(a)¹⁴N-¹H J-HMQC、(b)¹⁴N-¹H D-HMQC、(c)¹H-¹H DQMASスペクトル。Ref.1より引用(Copyright at 2018 American Chemical Society)

参考文献

- 1) F. Rossi, P. C. Vioglio, S. Bordignon, V. Giorgio, C. Nervi, E. Priola, R. Gobetto, K. Yazawa, and M.R.Chierotti, *Cryst. Growth Des.*, **2018**, *18* (4), 2225–2233
- 2) S. Cavadini, A. Lupulescu, S. Antonijevic, and G. Bodenhausen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7706
- 3) Z. Gan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6040
- 4) Y.Nishiyama, Y. Endo, T. Nemoto, H. Utsumi, K. Yamauchi, K. Hioka, and T. Asakura, *J. Magn. Reson.* 2011, **208**, 44-48

使用装置 JNM-ECZ600R, 1mm HXMAS probe, 0.75mm HXMAS

Copyright © 2018 JEOL Ltd.

このカタログに掲載した商品は、外国為替及び外国貿易法の安全輸出管理の規制品に該当する場合がありますので、輸出するとき、または日本国外に持ち出すときは当社までお問い合わせ下さい。

