

# 定量NMRクラブ 設立趣旨説明

## 計量分野での動向

齋藤 剛

産業技術総合研究所

# NMIJ計測クラブ

計測はすべての技術の基礎です。

測れないものは作れません。

だから計測は何でも、何処でもできると誰もが信じています。でも本当でしょうか？

先端技術の開発に必要な計測はできるのでしょうか？

測れなくて困ったことはありませんか？

**一緒に考えてみませんか。**

<http://www.nmij.jp/~nmijclub/index.html> より

# NMIJ計測クラブ

## 周波数・長さ・幾何学量分野

光コムクラブ  
周波数クラブ  
長さクラブ  
CMMユーザーズクラブ  
非接触三次元測定機測定ア  
セスメントクラブ（有料）

## 力・圧力・真空分野

力・トルク計測クラブ  
圧力真空クラブ

## 音響・振動分野

超音波音場計測クラブ  
振動計測クラブ

## 温度・湿度分野

温度湿度クラブ

## 流量分野

流量計測クラブ

## 物性・材料分野

固体熱物性クラブ  
流体物性クラブ  
ナノ材料クラブ  
高分子計測クラブ  
微粒子計測クラブ

## 電磁気・電磁波分野

直流低周波電気標準クラブ  
高周波クラブ  
電磁界クラブ

## 光放射分野

光放射計測クラブ

## 放射線・放射能分野

放射線・放射能・中性子計  
測クラブ

## 無機分析・有機分析分野

pHクラブ  
無機分析クラブ  
標準ガスクラブ  
臨床検査標準化クラブ  
**定量NMRクラブ**

## 不確かさ・計量文書分野

不確かさクラブ  
計量規格文書クラブ

## 法定計量分野

法定計量クラブ

## ソフトウェア分野

計量器ソフトウェアクラブ

定量NMRクラブは、30番目のクラブとして今年度設立されました。

# 定量NMRクラブ

- 定量NMRクラブは、誰でも参加できます。
- 核磁気共鳴（NMR）を利用した有機化合物の定量分析を、汎用的かつ精度の高い技術として普及させることを目標に勉強会や意見交換会、技術交流等を行います。
- NMRを利用した計量・計測の最新情報が欲しい、抱えている問題を解決したい、技術ノウハウを増やしたい等々とお考えの方々を歓迎いたします。

# 定量NMRクラブ

定量NMRクラブでは、以下のような活動を予定しています。

- 定量NMR測定に関する基礎セミナー
- 定量NMR測定の実例紹介
- 定量NMRにおける国内外の動向紹介
- 定量NMRによる共同測定

本日のパネルディスカッションで、定量NMRクラブで取り上げるべき内容の議論を行いたい。

# 計量分野での動向

- 有機化合物の定量分析
- 国際的な動向
  - 国際度量衡委員会（CIPM）の諮問委員会の一つである物質質量諮問委員会（CCQM）有機分析作業部会（OAWG）における定量NMR
- 国内での我々の活動
  - NMIJの活動の中での定量NMR

# 有機化合物の純度評価

## – 面積百分率法

- クロマトグラフィーを利用した簡易的かつ汎用的な定量法
- クロマトグラムすべてのピーク強度が、それぞれの成分の存在量に比例すると仮定した評価
- 検出されない物質や、物質毎の検出感度の差による不確かさが大きい

## – 差数法

- 試料中に含まれる不純物をすべて定量評価して100 %から差し引く定量法
- 不純物の見落としが無いことが前提
- 不純物を定量する為の基準物質が必要
- 不純物の定性と定量が必要であり、多大なリソースが必要

# 有機化合物の純度評価

## － 凝固点降下法

- ・ 総不純物量を凝固点降下を利用して評価
- ・ 高純度化合物のみに適用可能
- ・ 評価する化合物が結晶化することが必要条件
- ・ 純度評価に基準物質は不要（温度など異なる基準を利用）
- ・ モル分率が得られるが、質量分率は不純物情報が無いと変換ができない

## － 滴定法

- ・ 化学量論的な反応を利用して行う定量分析
- ・ 定量評価には基準物質が必要
- ・ 化学量論的に反応する官能基が必要条件
- ・ 対イオン等の評価は別に行う事が必要



# 実用的な有機化合物の定量分析

- 絶対検量線法
- 内標準法
- 標準添加法
- 同位体希釈分析
- 面積百分率法

純度が精確に評価された試料を用いて調製した標準液等を利用した評価が必要

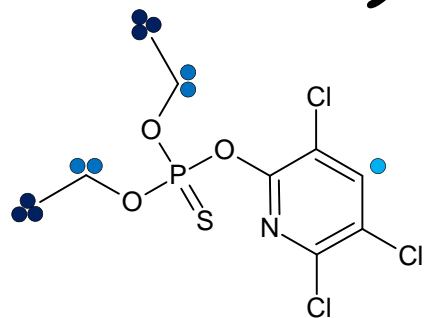
標準物質が入手困難である、マトリックスからの抽出効率等の問題が大きい、分析のそのものの精度が低い、等の理由から基準となる物質や信号強度の評価は重視されていないのが現状

# 有機化合物の定量分析（定量NMR）

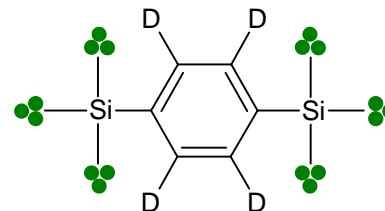
## － 定量NMR法

- 溶液NMRの信号面積と核の数の比を利用
- 溶液NMR測定を行える化合物であることが必要
- 主成分を異なる基準物質（信号）で評価する定量法
- 同じ物質を、異なる核種（ $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ 等）を利用した評価が可能
- 定量評価に基準物質は核種毎に必要
- 定量のアプローチは、含量の高低に関係せず同じ
- 非破壊測定法
- 感度やダイナミックレンジに制限がある

# 共鳴信号の面積と核の数



クロルピリフォス

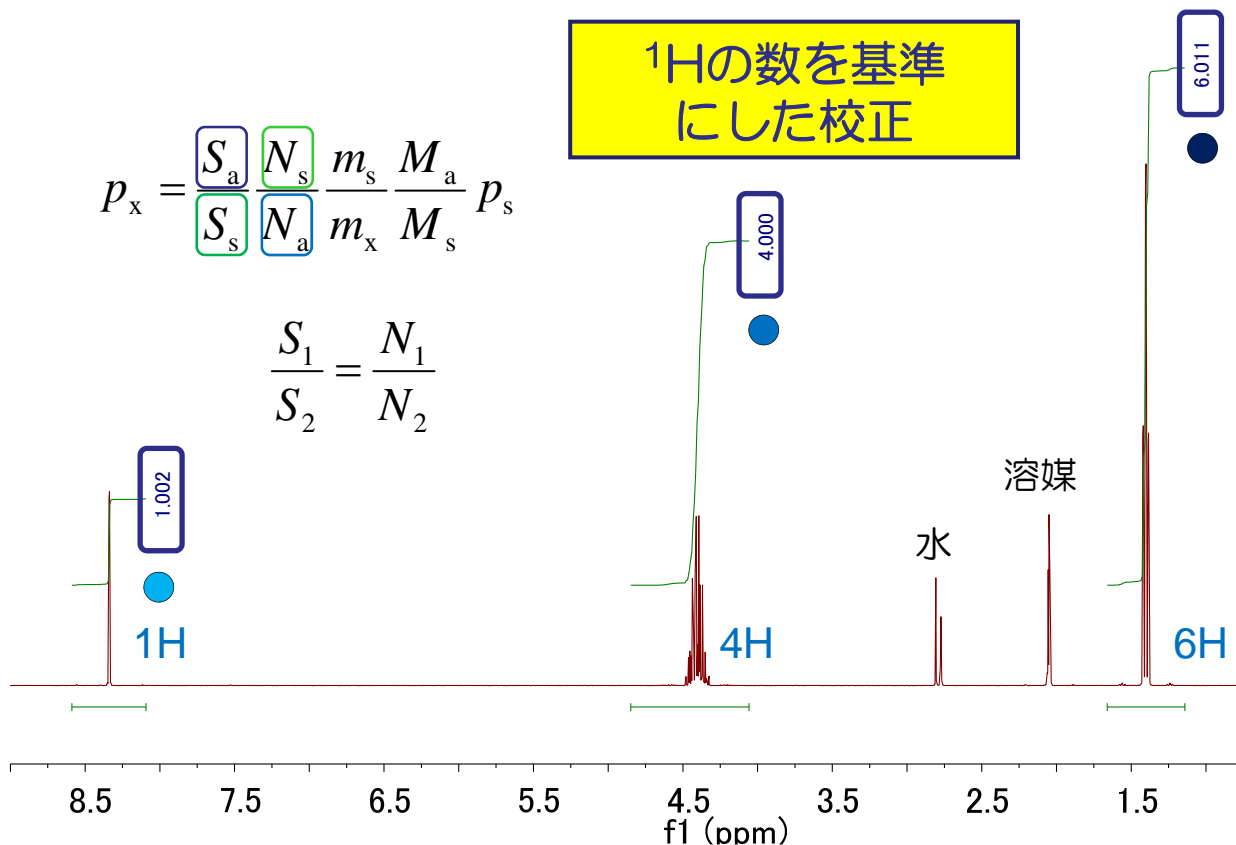


内標準物質  
1,4-bis(trimethylsilyl)  
benzene- $d_4$

1Hの数を基準にした校正

$$p_x = \frac{S_a}{S_s} \frac{N_s}{N_a} \frac{m_s}{m_x} \frac{M_a}{M_s} p_s$$

$$\frac{S_1}{S_2} = \frac{N_1}{N_2}$$



Parameter	Value
Spectrometer	ECS 400
Solvent	Acetone-d6
Temperature	25 °C
Scans	32
Receiver Gain	40
Relaxation Delay	60 s
Pulse Width	10 us
Acquisition Time	4.0 s
Spectrometer Frequency	398.78
Data points	159513

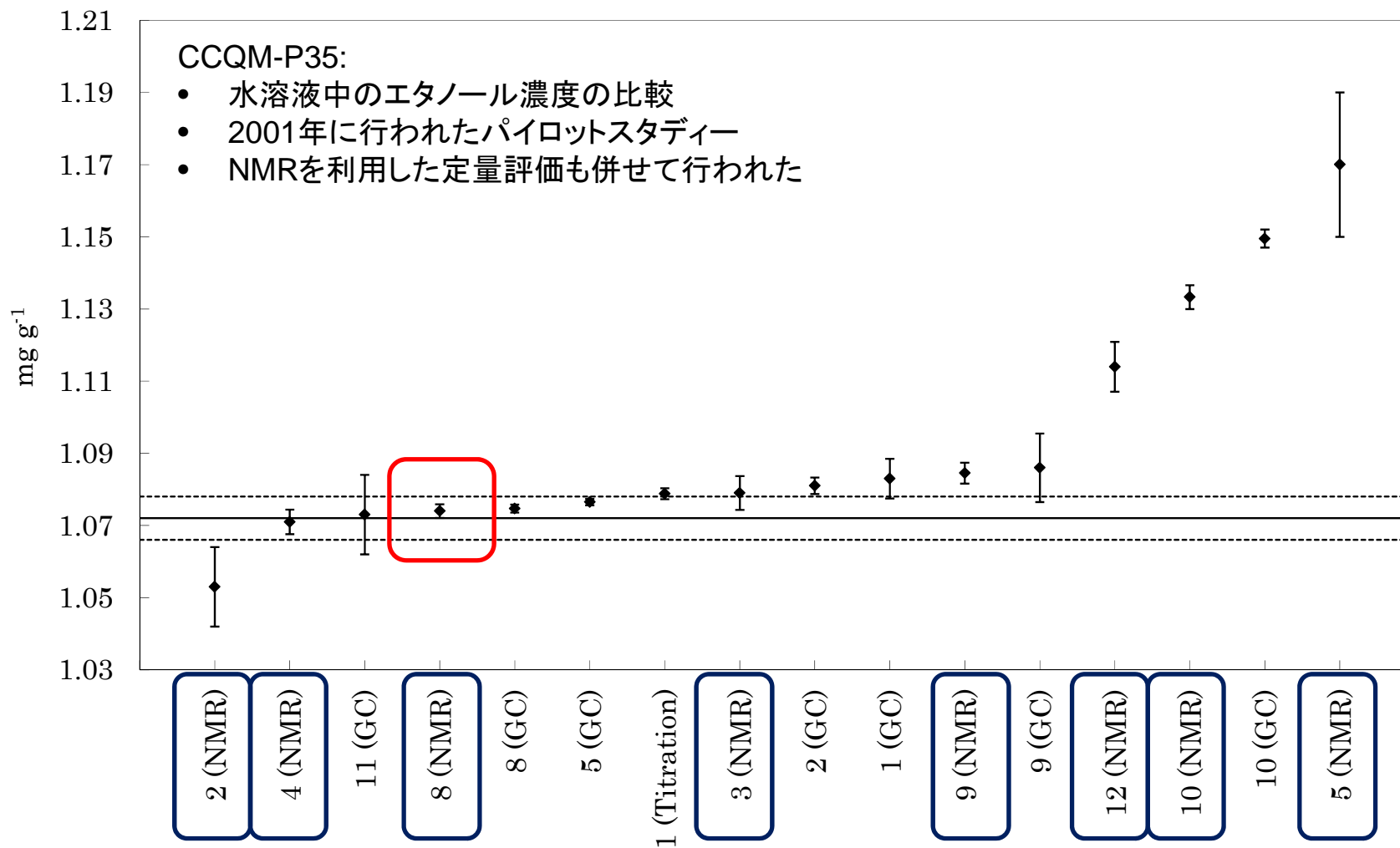
# CCQMにおけるNMR

- 差数法等、既存のSIトレーサブルな純度評価の難しさ
- 共鳴信号の面積と核の数の関係
  - 核の数の比較、すなわちモル (SI) に直結する比較測定
  - 他の物質を基準にした定量が可能
- 主成分を評価する定量法
  - 不純物を見落とすリスクが無い
  - 類似構造の不純物には注意が必要
- 混合物の信号強度を独立に評価できれば一斉定量が可能
- 適用範囲の広さ
  - $^1\text{H}$ 、 $^{19}\text{F}$ 、 $^{31}\text{P}$ 等がある化合物のメインからマイナー成分まで、同じアプローチで定量が可能

# NMRで参加したCCQM国際比較

- CCQM-P3 (NMR, 1998)
- CCQM-P3.2 (NMR, 1999)
- CCQM-P35 (水溶液中のイタノール濃度, 2001)
- CCQM-P35a (水溶液中のイタノール濃度、CCQM-K27の付属, 2002)
- CCQM-P20a (塩化トリブ 𠵼ス の純度, 2001)
- CCQM-P20b (o-キソソの純度, 2002)
- CCQM-P20c (アラジソの純度, 2004)
- CCQM-P20d (クオルビ° リフォスの純度, 2004)

# CCQM国際比較とNMR



齋藤他 分析化学, Vol 52, No 11, pp 1029-1036 (2003)

# CCQMにおけるNMR

- CCQM OAWGで定量NMRの優位性に関する発表（2008）
- CCQM-K55a（ $17\beta$ イストラゾールの純度, 2008-2009）
- CCQM OAWGで定量NMRに関するシンポジウム開催（2009）  
“Metrological Use of NMR for Organic Purity Analysis/assessment  
Within the NMI Community”
- CCQM-K55b（アルドリツの純度, 2010）
- CCQM-K55c（L-バリツの純度, 2011）

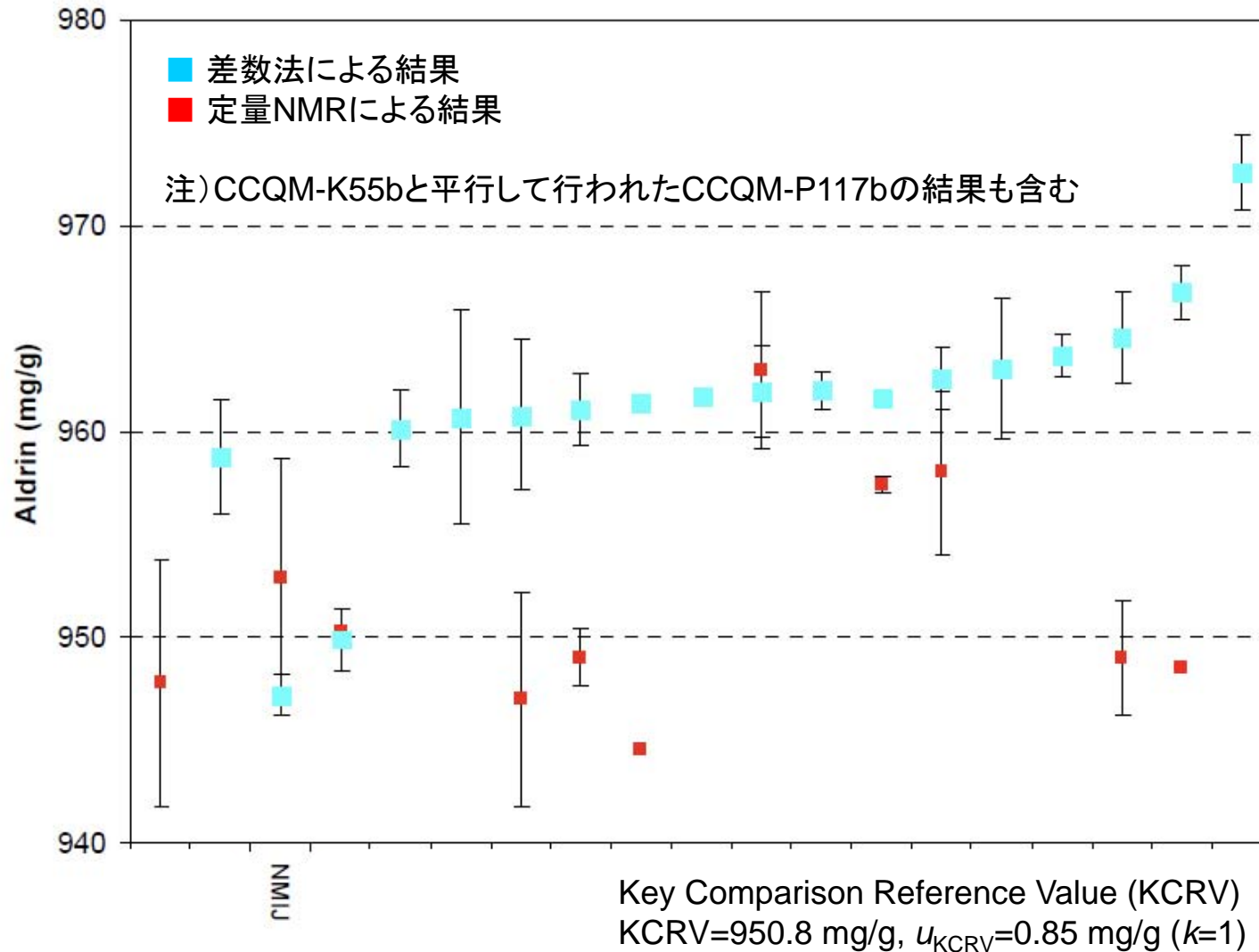
NMRを利用した評価を行った国家計量機関：

K55a 参加12機関中3機関

K55b 参加19機関中8機関

K55c 参加20機関中9機関

# CCQM-K55b





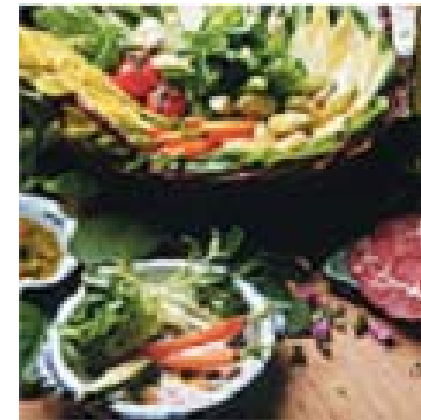
# 標準物質の必要性

水道法（2003年改正）

残留農薬に関するポジティブリスト  
制度（2006年施行）



- 規制対象物質の量を正しく評価する事が必要
- これらの定量には、一般的にクロマトグラフ法が適用されている
- クロマトグラフ法では、正確な定量には同じ物質の標準が必要
- 規制対象の農薬は約800種

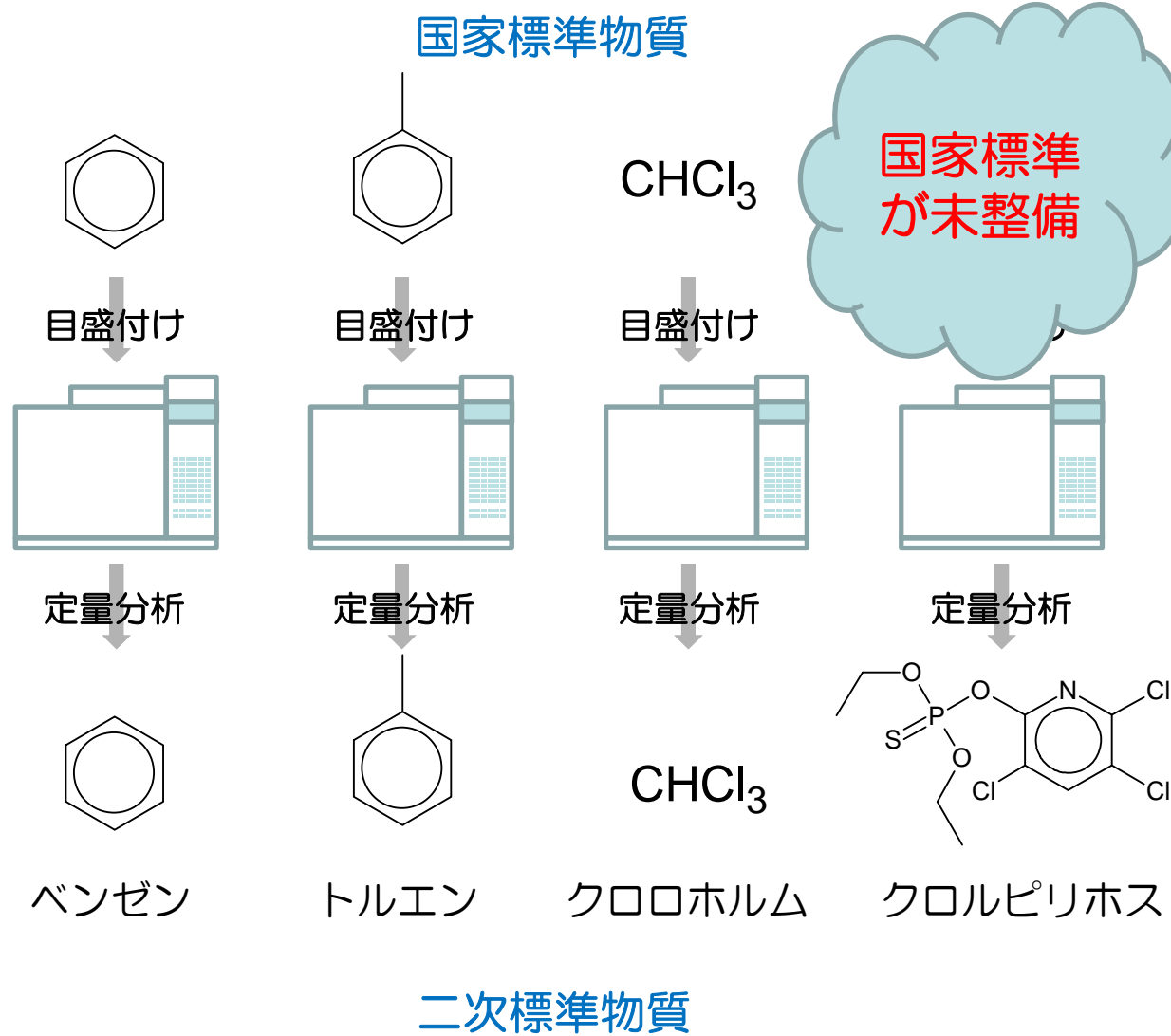
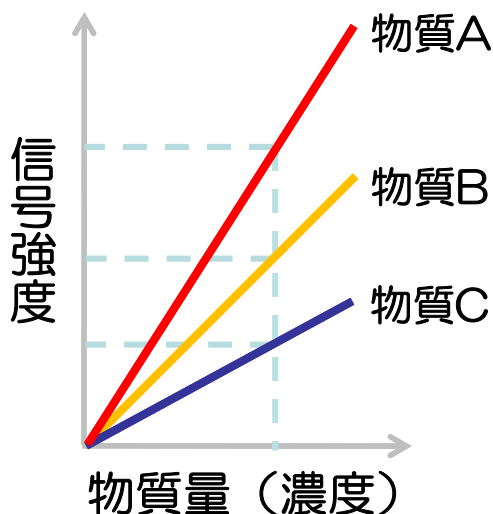


装置校正に利用する高純度標準物質が大量品目必要  
効率的に標準物質を整備することが必要

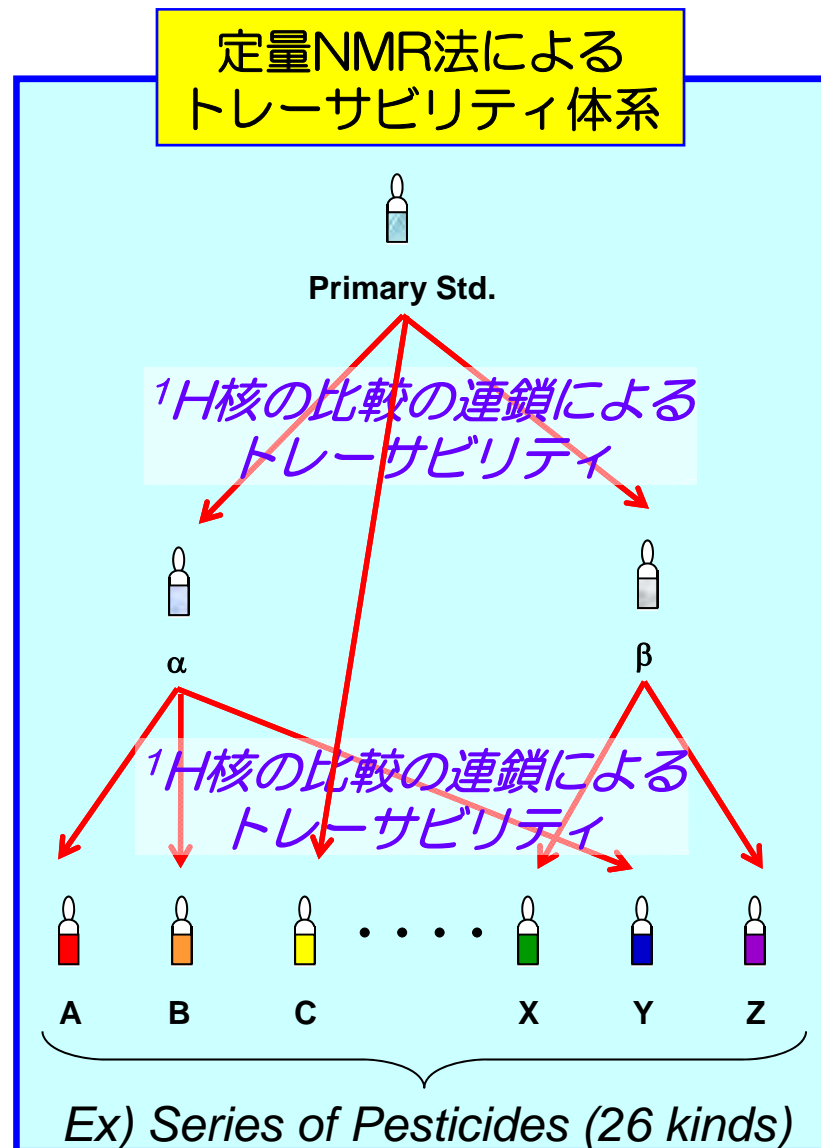
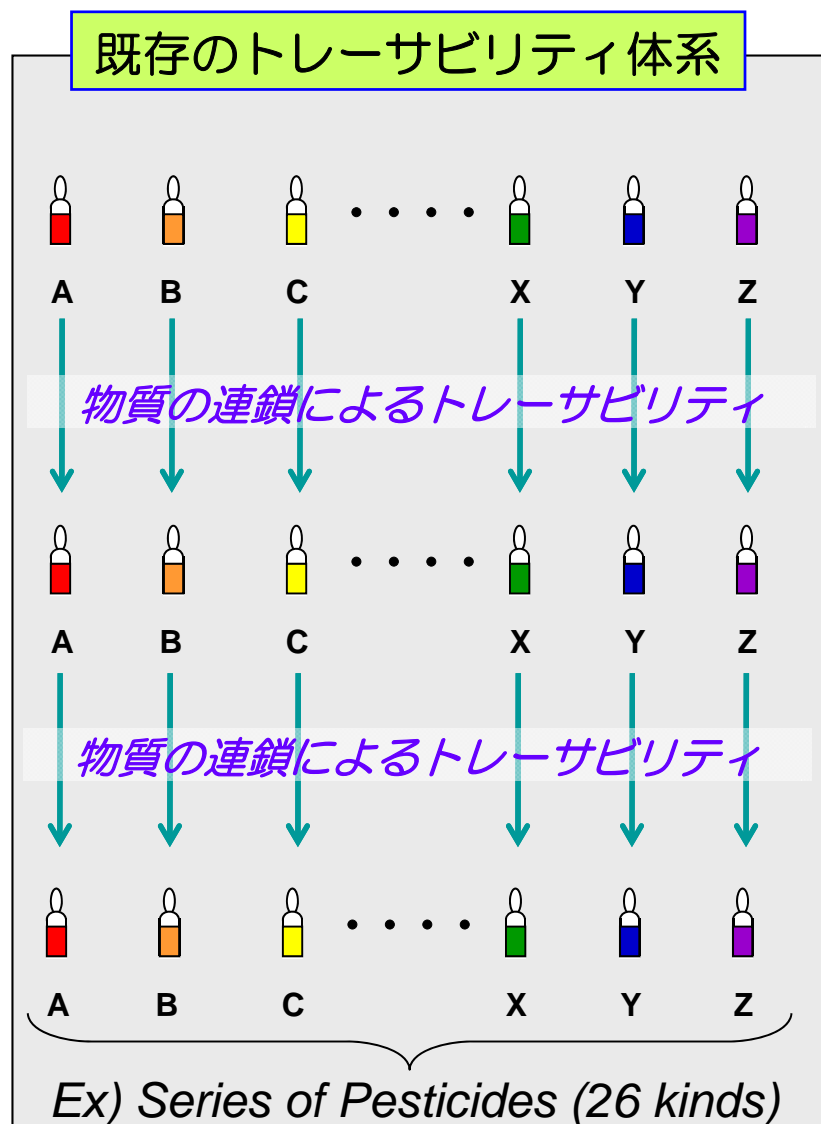
# 有機標準物質で使われている校正技術

屈折率や吸光度など分子構造に依存した校正技術

クロマトグラフ法等による同じ物質の比較校正



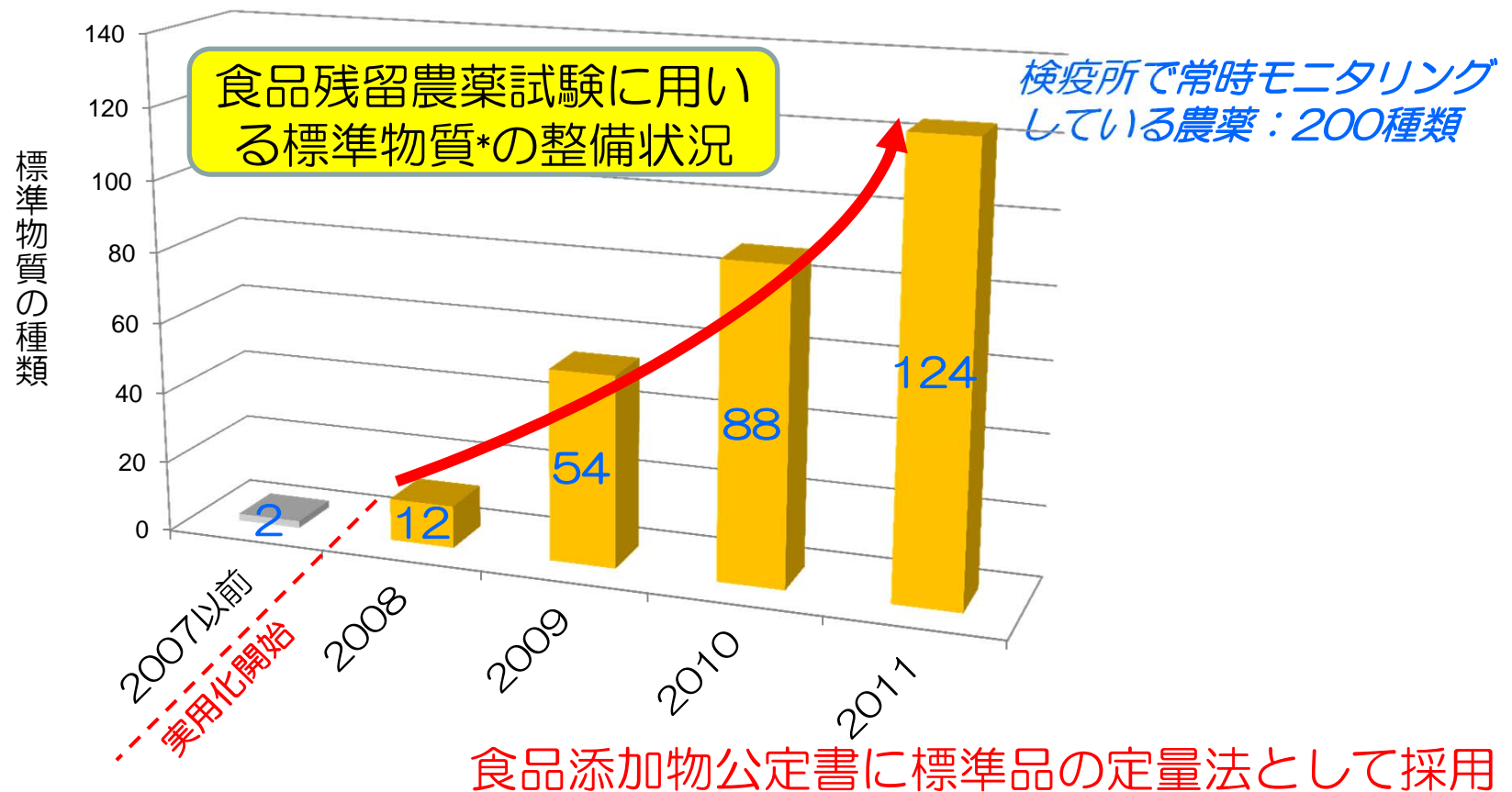
# 革新的計量トレーサビリティー体系の確立



# 本技術が社会にもたらしたもの

標準物質の迅速な充実

○検疫上等における食品残留農薬試験の信頼性確保による**食品の安全性向上**



\*計量トレーサビリティの確保された標準物質

# まとめ

- NMRと差数法を比較して、差数法が高い値を示したとき、不純物の評価が不足している可能性が示唆される
- CCQMでは定量NMRは純度評価で注目を集めている
- 定量NMRの精度等を評価するためのCCQM国際比較を計画中
- 評価する物質が主成分であっても、それ以外の成分であっても、定量NMRはアプローチが変わらない方法
  
- NMRのピーク面積と共鳴する $^1\text{H}$ 核の数の比例関係を利用して $^1\text{H}$ 核の連鎖によるトレーサビリティ体系を構築することで、国家標準にトレーサブルな標準物質の整備を加速
- これまでの10倍以上の早さでトレーサビリティの確保された標準物質を市場に供給