

★医薬品中の不純物の分取と構造推定

Application No. CT003

プラノプロフェンの高純度化と不純物の構造推定 Preparative Purification of Pranoprofen and Structural Characterization of Related Impurities

医薬品製造において、高純度な原料及び標準品を用いることは不純物混入のリスク低減につながります。今回はプラノプロフェンについて分取LCを用いて不純物を単離し、高純度化を行いました。また得られた不純物はLC-Q-TOF-MSを用いて構造解析を実施しました。なお、プラノプロフェンの不純物分離条件は『[Application No. CT002 プラノプロフェンにおける不純物プロファイリングのための分離分析](#)』で報告しています。

Key words : プラノプロフェン、不純物、構造推定、分取精製
Column : USP category: L1

■ 分取LCによる単離

分取用にカラム及び流量をスケールアップし、不純物とプラノプロフェンを単離しました。得られたプラノプロフェン画分は精製し純度確認を行いました。不純物画分は高分解能質量分析計を用いて構造推定を実施しました。

[Analytical conditions]

Column : L-column2 ODS (C18, 5 μ m, 12 nm); 20 mm I.D. $\times$ 150 mm L.; Cat. No. 742520
Eluent : A:CH₃OH; B:10 mmol/L HCOOH Aqueous solution
A/B: 35/65 - 35/65 - 90/10 - 90/10 (0 min - 15 min - 33 min - 39 min)
Flow rate : 17 mL/min
Detection : 190 - 400 nm
Injection volume : 1000 μ L
System : Nexera Prep
Sample : 100 mg/mL in DMSO

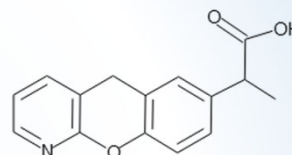


図1 プラノプロフェンの構造式

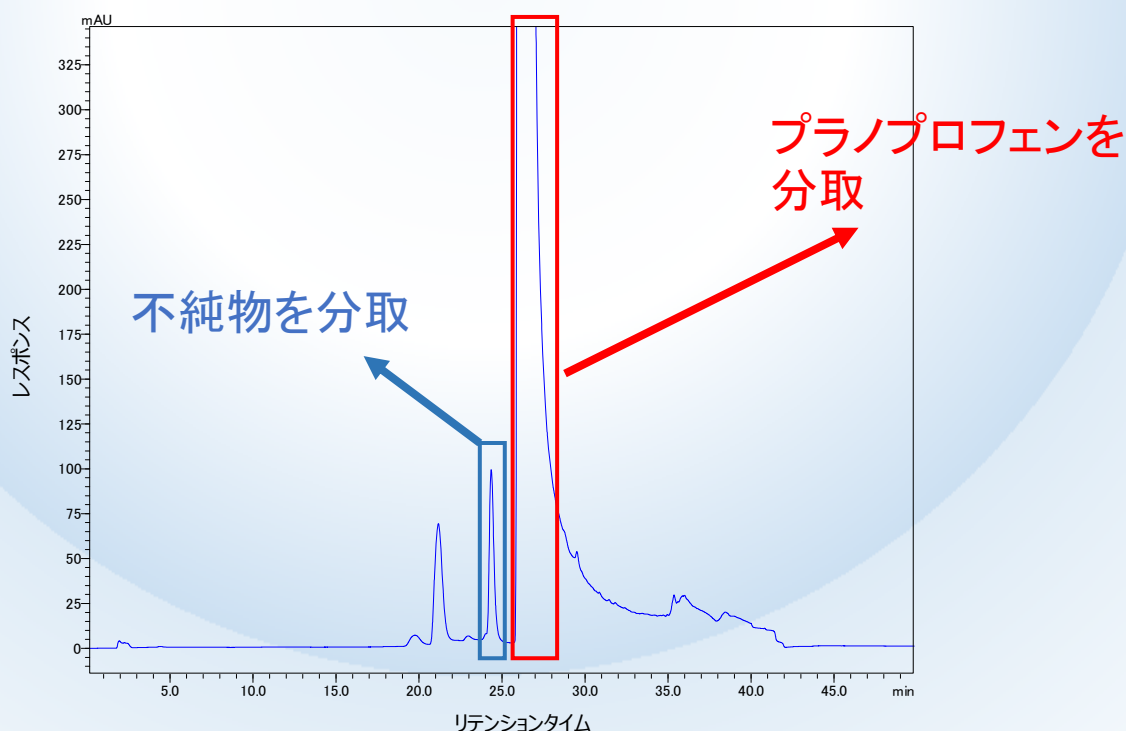


図2 プラノプロフェンのクロマトグラム (分取LC)

2026.09 OGT

■ プラノプロフェン画分の純度確認

HPLCの面積百分率により純度を確認しました。分取LCにより不純物を除去したことで純度96.9%から99.1%のプラノプロフェンを得ることができました。また、1回の注入で得られたプラノプロフェンの量は86.9 mgでした。ここでは『Application No. CT002』とは異なるHPLCを使用したところ保持時間が長くなりました。装置によって混合方法（高圧グラジエント又は低圧グラジエント、ミキサー容量）、オープン温度の制御方法、ホールドアップボリュームが異なるため、複数の装置で測定する際は、装置間の影響も確認しておく必要があります。なお、今回は装置変更による分離パターンへの影響はありませんでした。

[Analytical conditions]

Column : L-column2 ODS (C18, 2 μ m, 12 nm); 2.1 mm I.D. $\times$ 50 mm L.; Cat. No. 713140
 Eluent : A:CH₃OH; B:10 mmol/L HCOOH
 A/B: 35/65 - 35/65 - 90/10 - 90/10 (0 min - 5 min - 11 min - 13 min)
 Flow rate : 0.3 mL/min
 Temperature : 25°C
 Detection : 250 nm
 Injection volume : 2 μ L
 System : Agilent Infinity II 1260
 Sample : 1 mg/mL in 50%CH₃CN

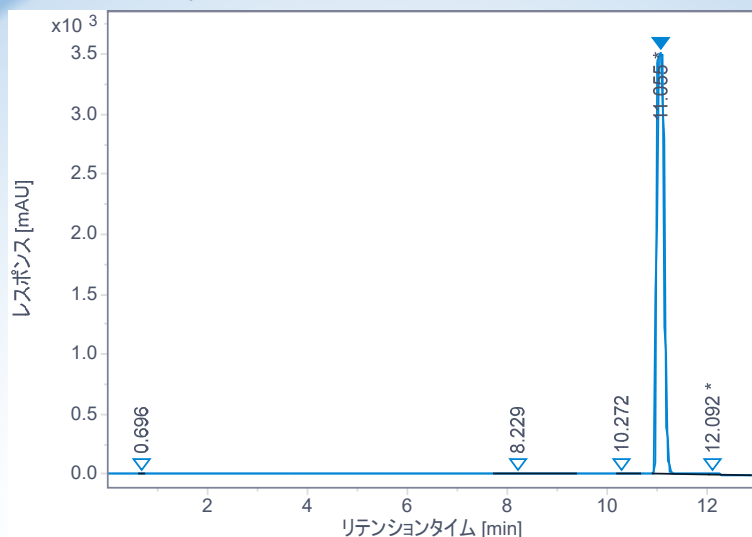


図3 精製したプラノプロフェンのクロマトグラム (HPLC)

■ 不純物画分の構造解析

不純物画分についてLC-Q-TOF-MSで測定し、プリカーサーイオン及びプロダクトイオンを確認しました。得られたイオンから分子式をシミュレーションしたところ、以下の分子式が推定されました（図4左）。プラノプロフェンは加速試験において、酸素付加体が生成し、エネルギーが加わるとき酸部分の脱離が生じることが報告されています（図4右）。推定分子式と照合したところ、プリカーサーイオンは酸素付加体と一致し、プロダクトイオンは脱ぎ酸体と一致しました。したがって、得られた不純物はプラノプロフェン酸素付加体と推定されました。

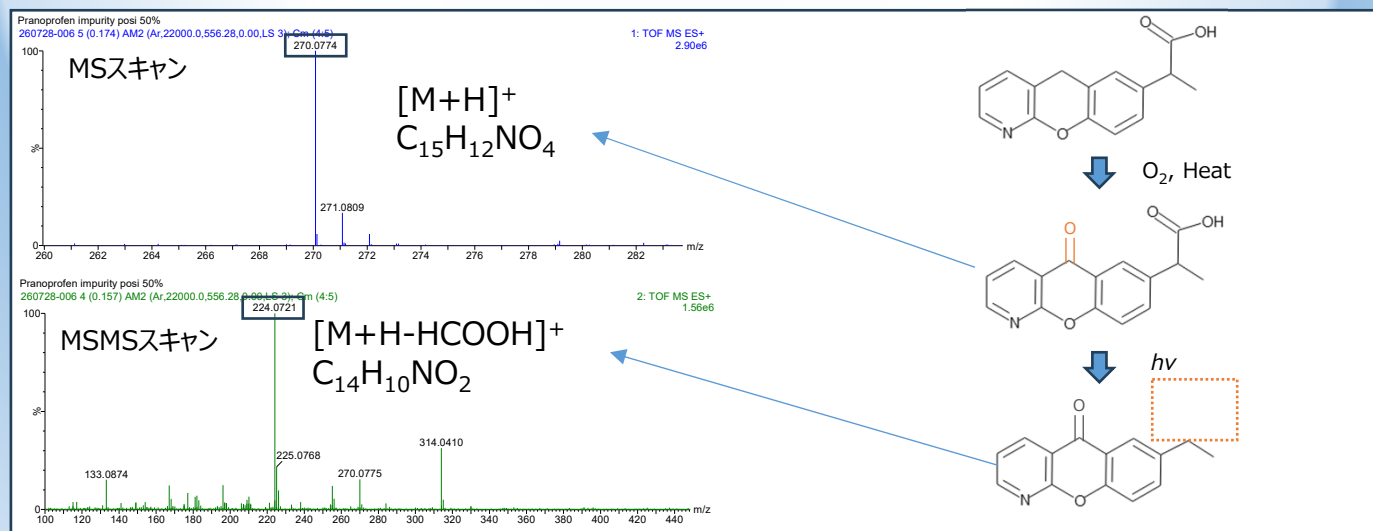


図4 プラノプロフェン不純物の構造推定



- HPLC分析メソッド開発支援：長年の分析経験に基づいた高い技術で、HPLC分析メソッドを開発及び改善します。
 - HPLCによる分取・精製：高精度な分離条件に基づく分取・精製を行います。
- その他、精製品に対する構造推定(Q-TOF-MS、NMR、FT-IR)、推定構造による毒性評価、作成したHPLCメソッドによるGLP試験など、お気軽にご相談ください。

2026.09 OGT