

氏 名 夜 久 晃 治  
 学位(専攻分野) 博 士 (工 学)  
 学位記番号 論 工 博 第 3520 号  
 学位授与の日付 平 成 12 年 3 月 23 日  
 学位授与の要件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当  
 学位論文題目 STUDIES ON CHARACTERIZATION OF RETENTION AND SEPARATION  
 BEHAVIOR IN SUPERCRITICAL FLUID CHROMATOGRAPHY  
 超臨界流体クロマトグラフィーにおける保持の特性化と分離挙動に関する研究

論文調査委員 (主 査)  
 教 授 岡 崎 敏 教 授 大 嵐 幸 一 郎 助 教 授 森 下 富 士 夫

### 論 文 内 容 の 要 旨

本論文は超臨界流体を移動相とするクロマトグラフィーにおける保持挙動の特性化と医薬、特に光学異性体の分離におけるその特徴を考察した結果をまとめたもので、第1部2章、第2部4章からなっている。

序論では、本論文の研究の背景として、超臨界流体の物理的性質と分離分析への応用の可能性、超臨界流体クロマトグラフィー (SFC) に関するこれまでの研究の経緯と問題点が記述され、本論文の位置付けがなされている。また、序論の終りに、研究の概要がまとめられている。

第1部は SFC の保持挙動の特性化を扱っており、その第1章では研究の目的に合致する、密度プログラミングの可能な SFC 装置の設計と構築が記述されている。圧力と温度の精密な制御によって移動相密度を制御する SFC 装置の構造とその性能特性が論じられている。

第2章では SFC での保持挙動の特性化の方法が提案され、分離条件の違いによる保持特性の異同が論じられている。まず、保持値の正確な測定を可能とする条件についての考察から、カラム内での移動相密度の変化が小さい中空キャピラリーカラムの使用が望ましく、分配の自由エネルギー変化と線型関係にある保持指標の概念の導入が有利であることが明らかにされている。次に、保持特性の表現のために、タイプの異なる六つの溶質の保持指標値を要素とする保持ベクトルが定義され、移動相圧力、固定相の種類などが異なる分離条件での保持特性の異同が保持ベクトル間の角度やユークリッド距離を使って論じられている。特にガスクロマトグラフィーとの比較から、環状溶質と非環状溶質の保持挙動の違いに見られる SFC の特異性を明らかにしている。

第2部では、医薬品、特に、光学分割における SFC の分離挙動を論じている。その第1章では、液化二酸化炭素と有機溶媒の混合によって移動相の極性を広範囲に選択することができ、かつ、高性能分離を行うための充填カラムを備えた、二送液方式の新たな SFC 装置 (pSFC) を構築し、その性能を評価している。

第2章では、合成ステロイドの分離に pSFC を適用し、固定相、有機モディファイヤーの種類、温度、圧力など種々のファクターの分離に対する効果を考察し、それらの最適化を行うことによって、pSFC 法がこの分野で従来広く用いられている高性能液体クロマトグラフ (HPLC) 法に勝つことを実証している。

第3章ではセルロースポリマー系キラル固定相での医薬品のジルチアゼム異性体の分離を対象として、今日的に重要であり、かつ、極めて困難である光学異性体の分離分析の分野での pSFC 法の適用を試みている。分離に係る種々のファクターの効果と最適化を論じ、pSFC 法が特徴的な分離挙動と高い分離性能を示すことを明らかにし、迅速な光学純度測定法として実証的な応用性に富むことを実証している。

第4章では、ジルチアゼムおよびその 3-OH 体の光学異性体を対象として SFC 分離を熱力学的側面から考察している。分離に係るエンタルピー変化とエントロピー変化の光学異性体間の差と SFC 分離の特徴的な挙動との関係が明らかにされている。また、エントロピー効果が優勢となる分離条件は分離係数とカラム性能の両者の温度依存性が一致する点で有

利であることが実証され、SFC法のHPLC法に対する優越性に理論的根拠が与えられている。更に、SFC分離挙動とX線回折からの予測される分子構造の対応についても論じている。

最後に、結論として本論文で得られた成果について要約している。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は超臨界流体を移動相とするクロマトグラフィー（SFC）における保持挙動を特性化し、特に光学異性体の分離挙動の特徴を明らかにして、SFCを高い分離能をもつ迅速な分離分析法として確立することを目標に研究した結果をまとめたものであり、得られた主な成果は次の通りである。

1. クロマトグラフィーの保持挙動を特性化するための汎用性の高い、実際的方法として、六標準化合物の保持指標差を要素とするベクトルで表現する方法を提案し、SFCの分離条件の違いによる保持特性の違いを明らかにしている。特にガスクロマトグラフィーとの比較から、環状溶質と非環状溶質の保持挙動の違いに見られるSFCの特異性を明らかにしている。

2. 移動相の極性を広範囲に変えることができ、かつ、高性能分離を可能とするための充填カラムを備えた、二送液方式の簡便な新規SFC装置（pSFC）を構築し、その性能を評価した後、ステロイドの分離に適用し、種々の実験因子の効果を明らかにし、pSFC法がこの分野で従来広く用いられる高性能液体クロマトグラフ法に勝ることを実証している。

3. 医薬品のジルチアゼム異性体の分離を対象として、今日的に重要でありながら、極めて困難である光学異性体の分離分析の分野でpSFCが特徴的な分離挙動と高い分離性能を示すことを明らかにしている。

4. 光学異性体のSFC分離の熱力学的側面を評価し、考察している。エントロピー効果が優勢となる分離条件が有利であることを実証し、エントロピー優勢型の分離の実施においてpSFCの優位性を明らかにしている。また、SFC分離挙動とX線回折からの予測される分子構造が対応することを実証している。

以上要するに本論文は、超臨界流体を移動相とするクロマトグラフィーにおける特異的な分離挙動を明らかにし、新規の精密分離分析法としての可能性と応用性を実証したものであり、その成果は学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士（工学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成12年2月18日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。