

# 博士論文要旨

## 新規 HPLC キラル固定相の開発とそのエナンチオ分離特性 の評価に関する研究

西岡 亮太

医薬品の開発において鏡像異性体比の正確な測定は重要な課題であり、キラル固定相を用いる HPLC 法が感度や精度に優れた分析法と位置付けられている。これまで多くのキラル固定相が実用化されてきたが、高度化とともに効率性が要求される産業界の研究開発ニーズに必ずしも応えられている訳ではない。例えば既存のキラル固定相では、直接分離が困難なキラル化合物が存在する事、キラル固定相は分析対象試料の構造に対する特異性が高く固定相の選択や分離メソッド開発に労力を要する事、等の問題点が残されている。このような背景から、私は新規キラル固定相の開発とエナンチオ分離特性を明らかにするための研究に長年従事し、以下の学術的・実用的成果を得た。

1. 化学（共有）結合形キラル固定相におけるスペーサーの効果を考察し、パークル形キラル固定相（CSP-1・CSP-2）とシクロデキストリン形キラル固定相（CSP-4）において、キラルセクターが同じであっても、スペーサー部分の化学構造の相違がエナンチオ分離特性に影響する事を示した。
2. キラル擬 18-クラウン-6-エーテル誘導体を、アミド結合を介してシリカゲルに共有結合させた新規キラル固定相（CSP-3）を設計した。共有結合とした事で移動相組成の制約がなくなり、疎水性の大きなアミン類にも分離対象が広がり順相系移動相も使用可能となった。

3. スペーサーに糖鎖を使用した新規シクロデキストリン形キラル固定相 (CSP-4) を設計し、従来のアルキル鎖スペーサーと比較して、ピーク形状や分離能が向上する事を確認した。シクロデキストリン水酸基の化学修飾によりエナンチオ分離特性が大きく異なる事を示し、その要因を考察した。水酸基をアセチル化したキラル固定相 (CSP-5) は多くのキラルアミンに対して優れたエナンチオ分離能を示した。
4. キラル第一級アミンの分離において、クラウンエーテル形キラル固定相 (CSP-3) とアセチル化シクロデキストリン形キラル固定相 (CSP-5) が、ゲスト化合物の置換基の違いに対して相補的なエナンチオ分離能を有する事を見出し、その要因をホストゲスト相互作用に基づいて説明した。
5. らせん状ポリフェニルアセチレン誘導体を新規キラル固定相 (CSP-6) に導入し、芳香族キラルアルコールに対して汎用的に優れたエナンチオ分離能を発揮する事を明らかにした。また、表面多孔性シリカ担体が適用できる事も示した。
6. 本研究で開発した新規キラル固定相が、多くのキラル医薬品の分離に適用できる事を示した。特にキラルアミンやアミノアルコールの多くが CSP-3 あるいは CSP-5 を用いて逆相系移動相で分離できる事を示した。
7. 様々なキラル固定相のエナンチオ分離特性の考察を基に、分離対象化合物の官能基依存的キラル固定相選択法を提示した。

開発したキラル固定相の多くは製品化に成功し市場供給されている。現在日本薬局方における光学純度試験法の多くは旋光度法であるが、精度に優れた HPLC キラル固定相法が分析法に採用される事が望まれる。医薬品の研究開発や品質管理分析における本研究成果の益々の活用が期待される。

## 論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	西岡 亮太 (大阪府)
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙 第401号
学位授与年月日	令和3年9月27日
学位授与の条件	学位規則第4条第2項該当者
学位論文の題名	新規 HPLC キラル固定相の開発とそのエナンチオ分離特性の評価に関する研究
論文審査委員	(主査) 江坂 幸宏
	(副査) 阿部 尚仁
	(副査) 土井 直樹

医薬品の開発・評価・管理において鏡像異性体の正確な分別定量技術は不可欠である。西岡氏は、高い選択性と実用性を兼ね備えた HPLC キラル固定相の開発を行った。パークル形、擬 18-クラウン-6-エーテル (18-crown-6) 形、シクロデキストリン (CD) 形、アセチル化シクロデキストリン形、らせん状ポリアセチレン形と多岐にわたるキラル認識構造を持つ固定相の開発に成功している。これらは、医薬品の重要な部分構造である芳香環を持ったアミン、アミノアルコール、アルコールのキラル分離において、優良かつ相補的な選択性を示した。また選択能発現におけるスペーサーの効果を調査し、特に CD 形に糖鎖構造スペーサーを導入して、フラボン類に対する顕著なキラル選択能を獲得した。一方アミン類の分離では、18-crown-6 形と CD 形の相互作用様式の差に着眼し、キラル選択性発現に関する重要な考察をした。また、キラル認識部位と担体を共有結合で連結して耐久性を高め、移動相組成の選択に自由度を与えた。以上本研究は、医薬品製造等で重要な役割を果たすキラル固定相開発に関する研究成果をまとめたものであり、理論的考察によってキラル固定相開発の戦略指標を与えている。本研究で開発した固定相の多くが市販されており、薬学を始め広範な分野での貢献が期待される。よって、博士（薬学）論文として十分に価値あるものと認める。