

キグチャ アキヒト

氏 名（本籍）	木口屋 祥仁（奈良県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	論博第 53 号
学位授与年月日	2024 年 9 月 20 日
学位授与の条件	学位規程第 3 条第 2 項該当者
学位論文の題名	固体医薬品の各種評価に対する固体 UV/vis 吸収スペクトルの有用性に関する研究
論文審査委員	主 査 教 授 坂根 稔康 副 査 教 授 大河原 賢一 副 査 教 授 田中 将史 副 査 准教授 都出 千里

論文内容の要旨

緒言

医薬品の化学構造や品質を評価するために、様々な分光学的手法が用いられている。赤外（infrared, IR）分光法やラマン分光法は、主に化合物の官能基の情報が得られ、結晶構造の違いに起因する相互作用様式の違いを検出できる。また、核磁気共鳴（nuclear magnetic resonance, NMR）分光法は、構成元素の化学的な環境に関する情報が得られ、各種相関を確認できるため、未知不純物の構造解析の強力なツールとなっている。これらの分光学的手法は、それぞれの特徴を活かして、定量分析や結晶多形の識別などの様々な用途に活用されており、幅広く研究がなされている¹⁻⁶⁾。

紫外可視（Ultraviolet-visible, UV/vis）分光法は、医薬品をはじめとする多くの化合物の定量評価に汎用されている。本手法により、化合物の共役構造の有無に関する情報が得られるが、有機化合物は共役構造を有していることが多いため、UV/vis 分光法は医薬品関連の構造解析の有用なツールとは言い難い。このような状況を背景に、他の分光学的手法と比較して、化合物の物理的・化学的特性評価に対する UV/vis 分光法の応用に関する研究は十分にはなされていないのが現状である。一方で、化学反応による化合物の共役構造の変化に伴い、UV/vis 吸収スペクトルは変化する。また、化合物の化学反応は、熱、光などの外的要因により、基底状態から励起状態に遷移することで誘発される。UV/vis 分光法は、化合物の基底状態から励起状態への変化を捉えることができるため、異なる化学構造を有する化合物の識別に有用であると考えられる。

そこで本研究では、IR 分光法、ラマン分光法及び NMR 分光法などが活用される事例に対する UV/vis 分光法の活用の可能性を評価するとともに、UV/vis 分光法に特有の活用方法について、種々の検討を行った。また、化合物の UV/vis 吸収に関する情報を得る方法としては、溶液状態での測定が一般的であるが、溶解すると固体構造が消失し、固体構造の相違を検出できないことから、化合物固体表面の反射光を測定対象とする固体 UV/vis 吸収スペクトル測定法を利用した。

第1章 固体 UV/vis 吸収スペクトルを用いた塩・共結晶の識別

一般に、医薬品の有効成分である原薬の形態は、様々な物理的・化学的特性に基づき決定される。近年、創出される医薬品の候補化合物は、化学構造の複雑化に伴う分子量及び脂溶性の増大に起因した難水溶化が進んでおり、化合物の溶解性などの物理的・化学的性質の改善が求められている^{7,8)}。化合物とカウンター分子の複合体である塩は、最もポピュラーな化合物の物理的・化学的性質の改善手法の一つであり、塩を原薬とする医薬品が数多く承認・販売されている⁹⁻¹³⁾。しかし、化合物が塩を形成するためには、化合物が解離基を有する必要があることから、塩の適用可能な範囲は限定的である。また、塩を形成するカウンター分子単体の安全性情報や医薬品の承認実績などが考慮されるため、承認実績のないカウンター分子を用いた塩を医薬品の原薬として用いるにはハードルが高く、カウンター分子の候補は多くない¹⁴⁾。

化合物の物理的・化学的性質の別の改善手法として、共結晶が報告されている¹⁵⁻¹⁸⁾。共結晶は、化合物とコフォーマーと呼ばれるカウンター分子との複合体であり、塩と構造類似性が高い。共結晶の形成には、構造上の制限はなく、アミノ酸のような安全性の高いカウンター分子の候補が多数存在するため、共結晶は幅広い医薬品の候補化合物に適用可能である。既に共結晶を原薬とする医薬品が承認・販売されているほか、規制面の整備も進み、今後、共結晶を原薬とする医薬品の候補化合物の増大が見込まれる¹⁹⁻²²⁾。

共結晶を医薬品の原薬として開発するにあたっては、共結晶であることを証明すること、即ち構造類似性の高い塩との識別が求められる^{21,22)}。塩と共結晶の識別には、単結晶 X 線回折法が最も有効であるが、本手法の適用に必須な単結晶の取得が困難な場合が多い。このような状況を背景に、各種分光学的手法を用いた塩と共結晶の識別に関する検討がなされており、化合物とカウンター分子の相互作用部位のピークシフトを指標にした NMR 分光法による塩・共結晶の識別手法が報告されている。これらの手法は、識別基準が経験的であること、また、特有の官能基を必要とする等の構造上の制限があることが課題となっている^{23,24)}。UV/vis 分光法には、塩・共結晶の識別手法としての活用事例はないが、イオン化に特徴的な電子のエネルギー準位の変化を検出することができる。この特徴は、化合物の塩と共結晶を識別できる可能性を示唆すると考えられる。そこで、第1章では、塩と共結晶の識別手法として、UV/vis 分光法の可能性を評価した。

(1) 方法

カウンター分子に saccharin (SAC)、L-arginine (ARG)、meglumine (MEG)、L-lysine (LYS) 及び tromethamine (TRIS) を用いて、それぞれの indomethacin (IDM) 複合体を調製した。また、カウンター分子に citric acid (CA) 及び fumaric acid (FA) を用いて、それぞれ compound A の複合体を調製した。調製した IDM の複合体 5 種及び compound A の複合体 2 種につき、 ΔpK_a (pK_a (塩基) $- pK_a$ (酸)) を指標に、また、固体 ^{15}N NMR スペクトルに基づき、塩と共結晶の識別を試みた。同時に、固体 UV/vis 吸収スペクトルを取得し、塩と共結晶による相違を考察した。

(2) 結果・考察

IDM-SAC 複合体及び compound A-FA 複合体は、 ΔpK_a 及び固体 ^{15}N NMR スペクトルから、共結晶に識別され、当該識別結果は既報と一致した^{25,26)}。一方で、IDM-LYS 複合体を除くその他の IDM 複合体及び compound A-CA 複合体は、 ΔpK_a と固体 ^{15}N NMR スペクトルの識別結果が異なった (Table 1 及び Table 2)。 ΔpK_a 及び固体 ^{15}N NMR スペクトルによる塩と共結晶の識別手法は、経験的な手法であり、複合体を形成する化合物及びカウンター分子の物理的・化学的性質や化学構造によって、塩と共結晶

の識別に向き不向きがある可能性が示唆された。したがって、複合体の詳細な構造を明らかにすることができる単結晶 X 線回折法以外の識別手法の場合は、複数の識別手法を用いて評価することが必要であり、多数の識別手法が支持する分類が正しいと考えられる。

IDM の複合体の固体 UV/vis 吸収スペクトルは、IDM、カウンター分子及びそれらの物理混合物（physical mixture, PM）のスペクトルとは異なった形状を示した（Figure 1）。また、compound A の複合体についても同様であり、固体 UV/vis 吸収スペクトルにより化合物の複合体形成を確認することが可能であった。また、複合体の形成に伴い、波長 200～800 nm の UV/vis 吸収スペクトルの積分値（area under spectrum curve, AUSC）に、異なる傾向が認められた。IDM-SAC 複合体及び compound A-FA 複合体は、それぞれの PM よりも小さな AUSC を示し、対照的に、その他の IDM 複合体及び compound A-CA 複合体は PM よりも大きな AUSC を示した（Table 3）。

全 UV/vis 領域の光吸収の程度は、振動子強度を意味すると考えられる。振動子強度とは、電子の遷移のしやすさの程度を表す。化合物が塩を形成する場合、化合物とカウンター分子の間に電荷移動が生じ、イオン結合が形成される。振動子強度は水素結合により増大することが報告されており^{27,28)}、水素結合よりも強固なイオン結合の形成は、振動子強度を大きく増大させると考えられる。つまり、塩の場合は、振動子強度が顕著に増大していることが想定される。一方、化合物が共結晶を形成する場合、化合物とカウンター分子の間にファンデルワールス力による分子間結合や水素結合が形成されるが、イオン結合よりも弱いため、分子間相互作用に伴う振動子強度への影響は大きくないと考えられる。したがって、複合体が 2 成分で構成される場合、複合体と PM の固体 UV/vis 吸収スペク

Table 1 ΔpK_a and classification of the complexes

Complex	ΔpK_a	Classification of complex
Indomethacin-Saccharin	-2.9	Cocrystal
Indomethacin-Meglumine	3.8	Salt
Indomethacin-Arginine	9.0	Salt
Indomethacin-Lysine	6.7	Salt
Indomethacin-Tromethamine	3.8	Salt
Compound A-Citric acid	0.9	Cocrystal
Compound A-Fumaric acid	1.0	Cocrystal

Table 2 ^{15}N NMR chemical shift difference between free base and complex, and classification of the complexes

Complex	Chemical shift difference (ppm)	Classification of complex
Indomethacin-Saccharin	4	Cocrystal
Indomethacin-Meglumine	10	Cocrystal
Indomethacin-Arginine	8	Cocrystal
Indomethacin-Tromethamine	5	Cocrystal
Compound A-Citric acid	85	Salt
Compound A-Fumaric acid	27	Cocrystal

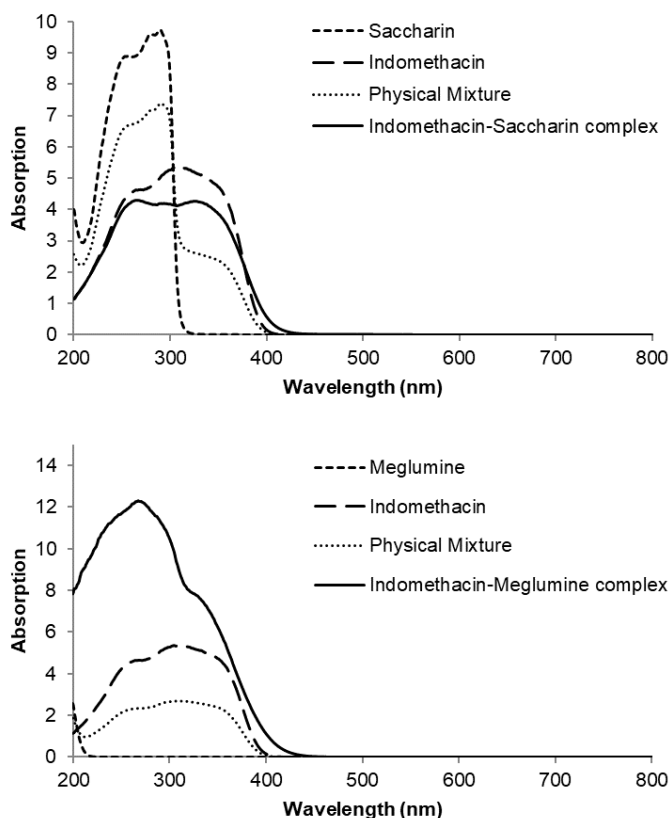


Figure 1 Representative solid-state UV/vis absorption spectra of indomethacin, counter molecules, physical mixtures and complexes

Table 3 AUSC of solid-state UV/vis absorption spectra of complexes

Complex	AUSC (200 - 800 nm)	
	Complex	Physical mixture
Indomethacin - Saccharin	1328.2	1557.6
Indomethacin - Meglumine	2098.6	899.2
Indomethacin - Arginine	3384.5	796.0
Indomethacin - Lysine	2352.2	1066.6
Indomethacin - Tromethamine	2904.0	849.1
Compound A - Citric acid	175.6	149.0
Compound A - Fumaric acid	163.4	430.9

トルの AUSC を比較することにより、塩と共結晶を識別できることが示唆された。固体 UV/vis 吸収スペクトルによる IDM 及び compound A の塩・共結晶の識別結果は、既報の結果と一致している^{24-26,29)}。また、 ΔpK_a 及び固体 ^{15}N NMR スペクトルの少なく

Table 4 Summary of classification of various complexes

Complex	Classification			
	ΔpK_a	^{15}N NMR	UV/vis	Report
Indomethacin - Saccharin	Cocrystal	Cocrystal	Cocrystal	Cocrystal
Indomethacin - Meglumine	Salt	Cocrystal	Salt	Salt
Indomethacin - Arginine	Salt	Cocrystal	Salt	Salt
Indomethacin - Lysine	Salt	-	Salt	Salt
Indomethacin - Tromethamine	Salt	Cocrystal	Salt	Salt
Compound A - Citric acid	Cocrystal	Salt	Salt	-
Compound A - Fumaric acid	Cocrystal	Cocrystal	Cocrystal	Cocrystal

とも 1 つの識別手法による結果と同一であった (Table 4)。したがって、固体 UV/vis 吸収スペクトルを用いる塩と共結晶の識別手法は、他の経験的な識別手法と比較して、有用な情報を提供する可能性が示唆された。

第 2 章 固体 UV/vis 吸収スペクトルを用いた IDM の結晶多形の光安定性の評価

近年、光感受性薬剤が増加しており、光分解物の毒性及び光安定性を十分に評価することは、医薬品を開発する上で重要である。290～700 nm に光吸収を示さない化合物、あるいは 290～700 nm に光吸収を示す化合物であっても、モル吸光係数が 1000 L/mol・cm 以下であれば、光毒性評価は不要とされている³⁰⁾。このように光毒性の評価においては、化合物の光吸収がスクリーニングの指標として汎用されている。一方で、光安定性については、スクリーニング手法は存在せず、総照度 120 万 lux・hr 以上かつ総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m² 以上の光に曝された試料を用いて、評価する必要がある³¹⁾。さらに、医薬品毎に液体クロマトグラフィー (high-performance liquid chromatography, HPLC) のような個々の薬物に適切な分析方法が必要となるため、光安定性の評価には、多大な労力と時間が必要である。

光反応の発端は、光吸収に伴う化合物分子の励起であるため、化合物による光吸収の程度を指標に、化合物の光感受性を評価することが可能と考えられる。そこで、第 2 章では、化合物の光吸収に伴う基底状態から励起状態への遷移に着目し、当該遷移の情報を取得できる UV/vis 分光法を用いて評価した。

(1) 方法

IDM の 4 種の結晶多形につき、総照度 120 万 lux・hr 以上かつ総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m² 以上の光に曝された試料を調製し、HPLC を用いて IDM の光分解率を測定した。別に、IDM の 4 種の結晶多形の固体 UV/vis 吸収スペクトルを取得し、光分解率と固体 UV/vis 吸収スペクトルの関係を考察した。

(2) 結果・考察

結晶形によって、IDM の光分解率が異なることを確認した。また、固体 UV/vis 吸収スペクトルは、結晶形によって異なり、固体 UV/vis 吸収スペクトルによって、結晶形の識別が可能であることが示唆された。光分解率が大きい結晶形は、波長 320～400 nm の紫外線 A 波 (ultraviolet-A, UVA) 領域の AUSC (AUSC_{UVA}) が大きく、対照的に、光分解率が小さい結晶形は AUSC_{UVA} が小さい傾向を示した。横軸に AUSC_{UVA} を、縦軸に光分解率の対数をプロットしたところ、両者には有意な相関関 ($P<0.05$)

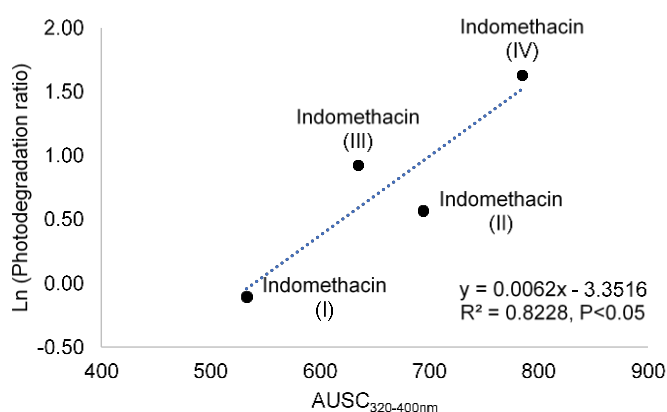


Figure 2 Relationship between photodegradation and AUSC_{UVA} of solid-state UV/vis absorption spectrum

が認められた (Figure 2)。本結果から、IDM の結晶多形の固体 UV/vis 吸収スペクトルの AUSC を比較することにより、光分解率を定量的に推定可能であると考えられた。

第 3 章 固体 UV/vis 吸収スペクトルを用いた各種低分子化合物の光安定性評価：適用範囲に関する検討

一般に、医薬品の原薬はフリー体の物理的・化学的性質に問題がない場合、フリー体の結晶多形の中から最適な結晶形が選択される。一方で、溶解性等の物理的・化学的性質に課題がある場合、それらを改善した塩や共結晶などの複合体が原薬として選択される。そこで、第 3 章では、IDM の結晶多形において確認された $AUSC_{UVA}$ と光分解率の関係の一般性を確認する目的で、(1) 結晶多形を有する compound B、(2) IDM の複合体、(3) 化学構造の異なる低分子有機化合物を用いて、 $AUSC_{UVA}$ を指標に、化合物の光安定性の比較評価の可能性について検証した。

(1) 方法

compound B の 2 種の結晶多形及び IDM の 5 種の複合体を調製した。これらの化合物に加え、化学構造が異なる 6 種の化合物 (acetazolamide, AZA、furosemide, FUR、spironolactone, SPL、trimebutine, TM、compound C 及び compound D) につき、総照度 120 万 lux・hr 以上かつ総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m² 以上の光に曝された試料を調製し、HPLC を用いて、薬物の光分解率を測定した。また、これらの固体 UV/vis 吸収スペクトルを取得し、光分解率と固体 UV/vis 吸収スペクトルの関係を考察した。

(2) 結果・考察

compound B の結晶多形は、異なる固体 UV/vis 吸収スペクトルを示した。また、IDM の結晶多形と同様に、 $AUSC_{UVA}$ の増大に伴い、光分解率も増大した (Table 5)。したがって、本手法は同一化合物の結晶多形に対する光安定性の比較に適用可能と考えられる。

IDM 複合体はすべて UVA 領域に吸収を示し、また、光により分解することが明らかとなった。IDM の結晶多形で

得られた $AUSC_{UVA}$ と光分解率の回帰式 (Figure 2) を用いて、IDM 複合体の $AUSC_{UVA}$ より、光分解率を予測した結果、残念ながら、これらの予測値と実測値との間には、光分解率として 0.7～2.3%の乖離が認められた (Table 6)。フリー体と比較すると、塩や共結晶は分子量が大きく、固体表面に露出する薬物分子の数が相対的に少ないため、受光した薬物分子数が少ないこと、化合物の複合体形成に伴う振動子強度の変化等が乖離の要因である可能性が考えられる。

AZA、FUR、SPL 及び TM は、光により分解することが明らかとなった。対照的に、compound C 及び compound D では、含量低下は認められなかった。光に安定な化合物は $AUSC_{UVA}$ が極めて小さく、一方で、光に不安定な化合物は、化合物間で差はあるものの、比較的大きな $AUSC_{UVA}$ を示した (Table 7 及び Figure 3)。本結果から、 $AUSC_{UVA}$ を指標

Table 5 Photodegradation and $AUSC_{UVA}$ of compound B polymorphs

Sample	$AUSC_{UVA}$	Photodegradation (%)
Compound B (I)	825.6	4.8
Compound B (II)	562.9	3.0

Table 6 $AUSC_{UVA}$ and comparison of observed photodegradations with those predicted

Sample	$AUSC_{UVA}$	Photodegradation (%)	
		Observed	Predicted
Indomethacin-Saccharin	481.3	1.4	0.7
Indomethacin-Meglumine	796.8	2.6	4.9
Indomethacin-Arginine	456.8	2.4	0.6
Indomethacin-Lysine	567.1	3.1	1.2
Indomethacin-Tromethamine	747.1	2.0	3.6

Table 7 Photodegradation and $AUSC_{UVA}$ of small molecule compounds

Sample	$AUSC_{UVA}$	Photodegradation (%)
Acetazolamide	34.5	1.9
Furosemide	596.1	2.1
Spironolactone	57.2	1.6
Trimebutine	166.8	13.7
Compound C	1.2	0.0
Compound D	3.7	0.0

に化合物の光安定性を定性的にスクリーニングできる可能性が示唆された。また、化学構造が異なる低分子化合物に関しては、 $AUSC_{UVA}$ と光分解率との間に相関は認められなかった。これは、化学構造の相違による光分解メカニズム及び反応開始に必要なエネルギーが異なるためと考えられた。したがって、化学構造が異なる化合物の光安定性を固体 UV/vis 吸収スペクトルにより比較することは困難であると考えられた。

以上の結果、UVA 領域の吸収を指標に、低分子化合物の光安定性を定性的に評価可能であることから、固体 UV/vis 吸収スペクトルは、化合物の光安定性評価の初期スクリーニング法として活用可能であると考えられた。また、フリー体とその複合体、化学構造の異なる低分子化合物の光安定性を比較することはできないものの、固体 UV/vis 吸収スペクトルは、同一化合物の結晶多形の光安定性の定性比較が可能であると考えられた。

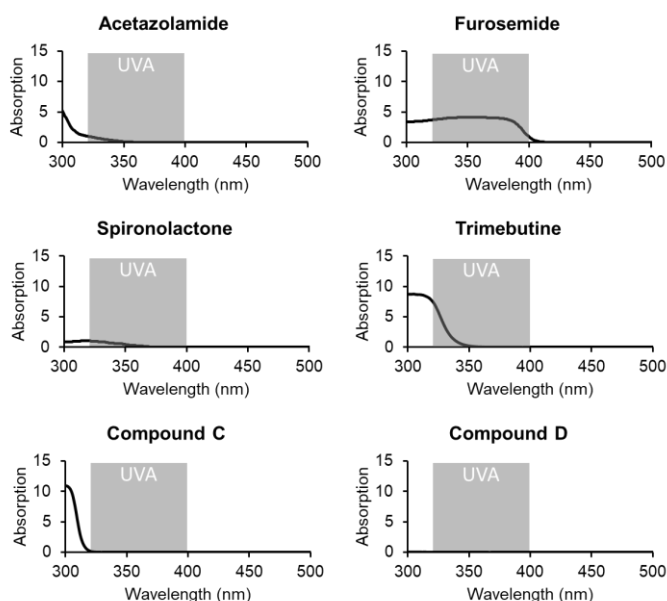


Figure 3 Solid state UV/vis absorption spectra of small molecule compounds

総括

本研究では、固体 UV/vis 吸収スペクトルに、化合物の励起波長や化学構造の違い、ならびにイオン化に特徴的な電子のエネルギー準位の変化に関する情報が含まれている事実に着目し、化合物の新たな物理的・化学的特性の評価方法の確立を目的に検討を行い、以下の結果を得た。

1. 固体 UV/vis 吸収スペクトルの形状により、化合物の複合体の形成を確認できるほか、複合体が 2 成分で構成される場合、複合体の固体 UV/vis 吸収スペクトルの塩と共結晶の相違から、両者の識別手法を確立した。本法の識別結果は、既報で報告されている単結晶 X 線回折法の結果と一致し、特に単結晶の取得が困難な場合に、塩と共結晶の識別手法として有用であることが明らかとなった。
2. 固体 UV/vis 吸収スペクトルの UVA 領域に吸収を有する化合物は高い光感受性を示し、固体 UV/vis 吸収スペクトルは、化合物の光感受性のスクリーニング手法として活用できることを示した。化学構造の異なる化合物においては光分解機構が異なること、また、同一化合物の塩や共結晶における分子間相互作用の影響等により、異なる化合物及び複合体には適用できないものの、同一化合物の結晶多形であれば、 $AUSC_{UVA}$ から光感受性を定性的に比較することが可能であり、また、2 種の結晶多形の光分解率が既知である場合、別の結晶形の光分解率を $AUSC_{UVA}$ から定量的に推定できることを示した。

本研究で確立した UV/vis 分光法を用いた物理的・化学的特性の新規評価方法は、化学構造上の制限はなく、また、サンプルの調製や最適な分析条件の検討が不要で、短期間での評価が可能であることから、医薬品開発の加速に貢献できると考えられる。

文献

- 1) Inoue M *et al.* *Org. Process Res. Dev.*, **21**, 262-265 (2017).
- 2) Helmy R *et al.* *Anal. Chem.*, **75**, 605-611 (2003).
- 3) Pauli FG *et al.* *J. Med. Chem.*, **57**, 9220-9231 (2014).
- 4) Yamazaki T *et al.* *Bunseki Kagaku*, **63**, 323-329 (2014).
- 5) Watanabe R *et al.* *Toxins*, **8**, 294 (2016).
- 6) Masuda K *et al.* *Int. J. Pharm.*, **318**, 146-153 (2006).
- 7) Benet LZ *et al.* *The AAPS Journal*, **13**, 519-547 (2011).
- 8) Faller B *et al.* *Drug Discov. Today*, **16**, 976-984 (2011).
- 9) Kumer L *et al.* *Pharmaceutical Technology March* 2, 2008.
- 10) Rocheleau MJ *et al.* *Curr. Pharm. Anal.*, **4**, 25-32 (2008).
- 11) Bighley LD, Berge SM, Monkhouse DC, "Salt forms of drugs and absorption. In Encyclopedia of Pharmaceutical Technology," Vol. 13; ed. By Swarbrick J., Boylan J. C., Marcel Dekker Inc., New York, 1996, pp. 453-499.
- 12) Gu CH, Grant D JW, "Handbook of Experimental Pharmacology: Stereochemical Aspects of Drug Action and Disposition, ed. By Eichelbaum M., Testa B., Somogyi A., Springer, Berlin, 2003.
- 13) Putra OD *et al.* *Cryst. Growth Des.*, **16**, 6568–6573 (2016).
- 14) Molecules from the "generally regarded as safe" GRAS list, pharmaceutical excipients, amino acids, food additives.
- 15) Aakeroy CB *et al.* *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 17048-17049 (2009).
- 16) Good DJ *et al.* *Cryst. Growth Des.*, **9**, 2252–2264 (2009).
- 17) Karki S *et al.* *Adv. Mater.*, **21**, 3905–3909 (2009).
- 18) Sun CC *et al.* *Cryst. Growth Des.*, **8**, 1575–1579 (2008).
- 19) Tahara A *et al.* *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **385**, 423-436 (2012).
- 20) Malamataris M *et al.* *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **117**, 162-177 (2017).
- 21) Guidance for industry: Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals, Food and Drug Administration, (2018).
- 22) Reflection paper on the use of cocrystals and other solid-state forms of active substances in medicinal products, European Medicines Agency, (2015).
- 23) Li ZJ *et al.* *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 8199-8210 (2006).
- 24) Kojima T *et al.* *Int. J. Pharm.*, **399**, 52–59 (2010).
- 25) Basavoju S *et al.* *Pharm. Res.*, **25**, 530-541 (2008).
- 26) 片岡直美、石川淳一、特開 2016-94367、2016.5.26
- 27) Auer BM *et al.* *J. Chem. Phys.*, **128**, 224511 (2008).
- 28) Gruenbaum SM *et al.* *J. Chem. Theory Comput.*, **9**, 3109-3117 (2013).
- 29) Yamashita H *et al.* *Pharm. Res.*, **31**, 1946–1957 (2014).
- 30) International Conference on Harmonisation, S10: Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals (2013).
- 31) International Conference on Harmonisation, Q1B: Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products (1996).

論文審査の結果の要旨

医薬品の構造解析や品質評価のために、様々な分光学的手法が用いられている。紫外可視 (UV/vis) 分光法は、化合物の定量評価に活用されているが、化合物のエネルギー状態の変化を捉えることができるため、化学構造が異なる化合物の識別に有用であると考えられる。そこで本研究では、塩と共結晶の識別、光分解率の推定に対する UV/vis 分光法の応用の可能性について検討が行われた。

第1章では、塩と共結晶の識別の可能性が検討された。モデル薬物・カウンター分子の物理混合物 (PM) と複合体の UV/vis スペクトルに、相違が観察された。塩はカウンター分子との相互作用が大きく、共結晶よりも大きな変化が生じると考えられる。そこで、UV/vis スペクトルのカーブ下面積 (AUSC) を指標に判定したところ、論文で報告されている情報と一致し、UV/vis スペクトルが塩と共結晶の識別に応用できる可能性が示された。第2章では、indomethacin (IDM) の結晶多形4種について、光分解率と UV/vis スペクトルとの関係が検討された。光分解率が高い結晶多形では、紫外線 A 波領域 (UVA, 320~400 nm) の AUSC ($AUSC_{UVA}$) が大きく、光分解率の対数と $AUSC_{UVA}$ との間に有意な相関関係が観察された。第3章では、対象化合物を拡大し、様々な化合物の光分解率と UV/vis スペクトルとの関係が検討された。IDM の結晶多形とは異なり、光分解率と $AUSC_{UVA}$ との間に有意な相関関係は観察されなかった。

以上、本研究は、塩と共結晶の識別、同一化合物の結晶多形間の光安定性の比較に、UV/vis 分光法を応用できる可能性を明らかにした。UV/vis スペクトルの測定には、化学構造上の制限はなく、さらに、サンプルの調製や分析条件の検討が不要であるため、簡便かつ短期間の評価が可能である。本研究で得られた知見は、医薬品開発の加速に大きく貢献すると期待される。

上記の論文は、博士（薬学）論文として、適当と判定する。