多成分混合粉碎によるカルバマゼピン-ジカルボン酸 共結晶形成およびジカルボン酸の交換反応

Carbamazepine-dicarboxylic Acid Cocrystal Formation Induced by Multicomponent Cogrinding and Exchange Reaction of Dicarboxylic Acids

森部 久仁一, 永井 愛子, 萩原 由実,

Kunikazu Moribe, Aiko Nagai, Yumi Hagiwara,

Limwikrant Waree, 東 顕二郎, 山本 恵司

Waree Limwikrant, Kenjirou Higashi, Keiji Yamamoto

Received 30 August 2011; Accepted 22 December 2011

Effect of dicarboxylic acids : malonic acid (MA), succinic acid (SUA), and glutaric acid (GA), on the preferential cocrystal formation with carbamazepine (CBZ) was investigated. Stoichiometries of CBZ/MA, CBZ/SUA and CBZ/GA cocrystals formed were 2/1, 2/1 and 1/1. When CBZ/SUA ground mixture (GM) was coground with MA, CBZ/SUA cocrystal still remained, i.e., no exchange reaction occurred. On the other hand, exchange reaction occurred when CBZ/MA GM was coground with SUA. CBZ/SUA cocrystal was formed by ternary cogrinding of CBZ, MA and SUA. In CBZ, MA and GA system, preferential cocrystal formation was observed for CBZ/GA. The results of cryogenic cogrinding suggested that preferential CBZ/GA cocrystal formation was due to the stable and rapid crystallization. Preferential CBZ/GA cocrystal formation was assumed when CBZ, SUA and GA ternary cogrinding was performed. Structure and stability of cocrystal, mechanism of cocrystal formation and grinding energy affected the preferential cocrystal former exchange reactions.

Keywords: Cocrystal, Cogrinding, Carbamazepine, Dicarboxylic acid, Cocrystal former, Exchange reaction

1. 緒 言

近年開発されてくる医薬品の多くが難水溶性である。これまで難水溶性薬物の溶出性改善を目的として、様々な検討がなされてきた。例えば、イオン性の薬物であれば、様々な塩を調製し評価する方法が一般的である。非イオン性の薬物については、結晶多形、非晶質及び水和物等の調製によって溶出性の改善を試みることができる。近年、難水溶性薬物の溶解性を改善する方法の一つとして、薬物の共結晶 (cocrystal) 化が注目を集めている^{1, 2)}。

cocrystal とは、室温で固体の 2 種類以上の分子が水素結合などの非共有結合で結ばれた複合体である^{3, 4)}。cocrystal 化は塩と異なり、非イオン性薬物の複合体を形成することが可能であり、多くの薬物に適用できる利点がある。また、薬物と複合体を形成する物質 (cocrystal former) の候補物質が数多く存在する。薬物の構造に適した cocrystal former を製剤添加剤や食品添加剤などからスクリーニング⁵⁻⁷⁾ することで、薬物の溶解性^{3, 8)} や保存安定性⁹⁾ など物理化学的性質を改善することが可能である。

薬物の cocrystal を調製する方法としては、溶媒留去法、共沈法及びスラリー法など溶媒を用いるものが多い¹⁰⁾。一方、混合粉碎法は溶媒を用いる必要がなく、操作も簡便かつ迅速であり非常に有効な方法である^{11, 12)}。粉碎温度も調整可能で熱に弱い化合物や融点

千葉大学大学院 薬学研究院 製剤工学研究室
(〒260-8675 千葉市中央区亥鼻1-8-1)
TEL 043-226-2866
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University
(1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8675, Japan)

の低い化合物も液体窒素を環流した低温条件下で粉碎可能である¹³⁾。混合粉碎により cocrystal screening を行う際、薬物に対して複数の cocrystal former を添加した状態で混合粉碎を行う場合がある。その際、エネルギー的に最も安定な cocrystal が直接あるいは非晶質状態を経て形成されることもあれば、ある cocrystal former と cocrystal を形成したのち、cocrystal former 同士の交換反応を経て別の cocrystal が形成される場合もある。

本研究では、多成分混合粉碎時に起こる cocrystal former の交換反応に着目し、その現象観察とメカニズムの解明について検討を試みた。モデル薬物には cocrystal の研究に汎用され、数多くの cocrystal の存在が知られているカルバマゼピン (CBZ) を用いた^{6, 7, 10)}。CBZ と cocrystal former A との間で混合粉碎法により cocrystal を調製後、cocrystal former B を加えて再度混合粉碎することで cocrystal former の交換反応の有無を検討した ((2+1) 成分混合粉碎)。さらに、難水溶性薬物と cocrystal former A, cocrystal former B の3成分を混合粉碎した際に優先的に形成する cocrystal についても検討した (3成分混合粉碎)。

2. 実 験

2. 1 試 薬

カルバマゼピン (CBZ, 和光純薬), マロン酸 (MA, 和光純薬), コハク酸 (SUA, ナカライテスク), グルタル酸 (GA, 和光純薬) は、市販の試薬特級を用いた。用いた試料の化学構造は Fig. 1 に示した。

2. 2 混合粉碎による cocrystal 調製

CBZ とジカルボン酸との2成分混合粉碎により形成される cocrystal の化学量論比は、両者を各種モル比で混合粉碎したのち、粉末X線回折測定でCBZおよびジカルボン酸の回折ピークが完全に消失した組成比とした。CBZ 及びジカルボン酸を cocrystal のみが形成する化学量論比, 2/1 あるいは 1/1 で混合した物理的混合物 (PM) を調製した。これらを振動型ロッドミルで60分間室温で粉碎し、2成分の混合粉碎物 (GM) を調製した。特に粉碎時間を示していないものはすべて粉碎時間60分である。

CBZ/MA/SUA 系の (2+1) 成分混合粉碎では、最初に (CBZ/MA) GM と SUA あるいは (CBZ/SUA) GM と MA をモル比 (2/1)/1 で混合した (2+1) 成分 PM を調製し、これを60分間混合粉碎して調製した。

CBZ/MA/SUA 系の3成分混合粉碎では、CBZ, MA, SUA をモル比 2/1/1 で混合した3成分 PM を調

Fig. 1 Chemical structures of carbamazepine (CBZ), malonic acid (MA), succinic acid (SUA), and glutaric acid (GA) and structural comparison of CBZ/MA, CBZ/SUA, and CBZ/GA cocrystals. Melting and/or decomposition temperatures determined by DSC analysis are shown in the parenthesis. Crystallographic data were obtained as cif files indicated in ref. 7 and ref. 14.

製し、これを60分間混合粉碎して調製した。

CBZ/MA/GA 系の (2+1) 成分混合粉碎では、(CBZ/MA) GM と GA, (CBZ/GA) GM と MA をそれぞれモル比 (2/1)/2, (2/2)/1 で混合した (2+1) 成分 PM を調製し、これを60分間混合粉碎して調製した。

CBZ/MA/GA 系の3成分混合粉碎では、CBZ, MA, GA をモル比 2/1/2 で混合した3成分 PM を調製し、60分間混合粉碎して調製した。

CBZ/SUA/GA 系の (2+1) 成分混合粉碎では、(CBZ/SUA) GM と GA, (CBZ/GA) GM と SUA をそれぞれモル比 (2/1)/2, (2/2)/1 で混合した (2+1) 成分 PM を調製し、これを60分あるいは240分間混合粉碎して調製した。

CBZ/SUA/GA 系の3成分混合粉碎では、CBZ, SUA, GA をモル比 2/1/2 で混合した3成分 PM を調製し、60分あるいは90分間混合粉碎して調製した。

Fig. 2 PXRD pattern of CBZ, MA, SUA, GA and binary GMs

2. 3 低温混合粉碎物 (cryo-GM) の調製

物理的混合物を液体窒素環流下, 振動型ロッドミルで30分混合粉碎して調製した。

2. 4 粉末 X 線回折 (PXRD) 測定

粉末 X 線回折測定装置 (リガク MiniFlex II) を用い, 以下の測定条件にて測定した。Target: Cu, Filter: Ni, Voltage: 30kV, Current: 15mA, Scanning Angle: $2\theta=3-35^\circ$, Scanning speed: $4^\circ/\text{min}$

2. 5 示差走査熱量測定 (DSC)

試料の融点・分解点を求める際, アルミ製クリンプパンに試料を充填し, 示差走査熱量測定装置 (DSC 6200型 (セイコーインスツルメンツ)) を用いて, 以下の条件で測定した。

試料量: 約 5mg, 窒素流量: 60 mL/min, 昇温速度: $5^\circ\text{C}/\text{min}$, 測定温度範囲: $30-220^\circ\text{C}$

3. 結果及び考察

3. 1 CBZ/ジカルボン酸 cocrystal の構造

CBZ (◇), ジカルボン酸: MA (△), SUA (□), GA (▽), CBZ-ジカルボン酸 cocrystal の PXRD 測定の結果を Fig. 2 に示す。PXRD 測定の結果, (CBZ/MA) GM (■) および (CBZ/SUA) GM (●) いずれの 2 成分系においても, モル比 2/1 で cocrystal に由来する新たな回折ピークが観察された。一方で CBZ/GA cocrystal (◆) の化学量論比は 1/1 であり, MA や SUA の場合と異なっていた。CBZ-ジカルボン酸 cocrystal の構造について, すでに報告されている結晶構造データをもとに示したのが Fig. 1 である^{7, 14)}。

(CBZ/MA) GM および (CBZ/SUA) GM は, 類似の水素結合様式をとっており, CBZ のアミノ基とジカルボン酸のカルボニル基との間, CBZ のカルボニル基とジカルボン酸のカルボキシル基 (OH 部分) との間で水素結合が形成されている。CBZ とジカルボン酸が交互に水素結合を形成していくことでネットワー

Fig. 3 PXRD pattern of CBZ/MA/SUA (2+1) component and ternary component systems

クが形成される。(CBZ/GA) GM では, GA 同士で 2 量体を形成している一方, GA のカルボキシル基と CBZ のカルボアミド基との間で水素結合を形成している。この CBZ および GA 2 分子からなる構造体を単位として結晶構造が形成されている。このように, CBZ-ジカルボン酸 cocrystal の結晶構造は, 化学量論比の違いで大きく異なっている。GA は他のジカルボン酸より鎖長が長い為, MA や SUA が形成したような CBZ とのネットワーク構造は形成できないものと考えられた。

3. 2 CBZ/MA/SUA 系の cocrystal 形成と cocrystal former の交換反応

[(CBZ/MA) GM+SUA] PM および GM について PXRD 測定を行った結果, GM では (CBZ/MA) GM および SUA に由来する回折ピークは観察されず, (CBZ/SUA) GM 由来の回折ピークが確認された (Fig. 3)。このことから, CBZ/MA cocrystal 中の MA と SUA との間で交換反応が起こったと考えられた。一方, [(CBZ/SUA) GM+MA] GM では (CBZ/SUA) GM の回折ピークが観察されたことから, 交換反応は起こっていないと考えられた。次に 3 成分で混合粉碎を行うと, PM で認められた各成分に由来する回折ピークは消失し, 主に (CBZ/SUA) GM 由来の回折ピークが観察された。

以上の結果より, cocrystal former として MA および SUA が存在する場合, CBZ/SUA モル比 2/1 の cocrystal が混合粉碎により優先的に形成すると認められた。

3.1 で述べたように CBZ/MA cocrystal, CBZ/SUA cocrystal は化学量論比 2/1 で cocrystal を形成する。

Fig. 4 PXRD pattern of CBZ/MA/GA (2+1) component and ternary component systems

CBZ/MA cocrystal, CBZ/SUA cocrystal の結晶構造、とくに水素結合様式も Fig. 1 に示したように類似している。また、DSC 測定から求めた cocrystal の融解および分解点はそれぞれ144℃, 187℃であり、CBZ/SUA cocrystal の方が高温で安定である。以上の結果より、CBZ/MA/SUA の系では、混合粉碎により熱的に安定な CBZ/SUA cocrystal が優先的に形成したものと推察された。

3. 3 CBZ/MA/GA系のcocrystal形成とcocrystal formerの交換反応

[(CBZ/MA) GM+GA] 系について PXRD 測定を行った。GM では (CBZ/MA) GM および GA に由来する回折ピークは観察されず、(CBZ/GA) GM 由来の回折ピークが確認され (Fig. 4), CBZ/MA cocrystal 中の MA と GA との間で交換反応が起こったと認められた。一方, [(CBZ/GA) GM+MA] GM では (CBZ/GA) GM の回折ピークが観察されたことから、交換反応は起こっていない。3成分で混合粉碎を行うと、PM で認められた各成分に由来する回折ピークは消失し、(CBZ/GA) GM 由来の回折ピークが主に観察された。

以上の結果より、cocrystal former として MA および GA が存在する場合、CBZ/GAモル比 1/1 の cocrystal が混合粉碎により優先的に形成した。

CBZ/MA cocrystal, CBZ/GA cocrystal では化学量論比が異なっており、それに伴い結晶構造も両者で大きく異なっている (Fig. 1)。また、優先的に形成する CBZ/GA cocrystal の融解および分解点は DSC 測定より評価した結果122℃であり、CBZ/MA cocrystal の144℃よりも低い値であった。

Fig. 5 Effect of cryogenic cogrinding on PXRD pattern of CBZ/MA, CBZ/SUA, and CBZ/GA systems

3. 4 低温粉碎によるcocrystal形成メカニズムの検討

混合粉碎によりモル比 1/1 の CBZ/GA cocrystal が優先的に形成するメカニズムを明らかにするため、液体窒素環流下での低温粉碎により CBZ/MA (モル比 2/1) cocrystal 及び CBZ/GA (モル比 1/1) cocrystal を調製し、その形成メカニズムを比較検討した (Fig. 5)。

その結果、CBZ/MA の系では、低温粉碎物では PXRD においてハロパターンを示しており、非晶質の状態となっている。この試料を25℃ 0%RH の条件下で保存することにより、CBZ/MA cocrystal として結晶化するのが観察された。以上の結果より、粉碎による CBZ/MA cocrystal 形成は非晶質を経由して起こると推察された。

一方、CBZ/GA の系では、低温粉碎物の回折パターンは回折強度に若干減少が認められるものの CBZ/GA cocrystal に由来する回折ピークが観察された。このことから、粉碎による CBZ/GA cocrystal 形成では、非晶質を経由しない、あるいは非晶質を経由したとしてもその状態は非常に不安定で、すぐに結晶化すると考えられた。そしてこれら結晶化速度の違いが、CBZ/GA の優先的な cocrystal 形成に影響しているものと推察された。

なお、CBZ/SUA の系については後述する。

3. 5 CBZ/SUA/GA系のcocrystal形成とcocrystal formerの交換反応

[(CBZ/SUA) GM+GA] GM について PXRD 測定を行った結果、(CBZ/SUA) GM 由来の回折ピークが観察されたことから、交換反応は起こっていないと考

Fig. 6 PXRD pattern of CBZ/SUA/GA (2+1) component and ternary component systems

えられた (Fig. 6)。さらに、“×”で示した新たな回折ピークも確認された。現時点では、この回折ピークが何に由来するか特定できていないが、CBZ/SUA/GA 3成分 cocrystal 形成の可能性も否定できない。[(CBZ/GA) GM+SUA] GM でも (CBZ/GA) GM の回折ピークが観察されたことから、交換反応は起こっていないと考えられた。3成分で60分間混合粉碎を行うと PM で認められた CBZ と SUA に由来する回折ピークは消失し、(CBZ/SUA) GM 由来の回折ピークが観察された。ところが、さらに粉碎時間を90分に延長すると、(CBZ/SUA) GM と GA に由来する回折ピークは消失し、(CBZ/GA) GM 由来の回折ピークが観察された。この構造変化は、粉碎エネルギーが低い場合には CBZ/SUA cocrystal が形成するが、粉碎エネルギーが蓄積すると CBZ/GA cocrystal が形成することを示している。

3成分混合粉碎を長時間行うことにより、CBZ/GA cocrystal が形成したことから、[(CBZ/SUA) GM+GA] GMについても長時間の粉碎で構造変化が起こる可能性が考えられた。しかし、実際に粉碎時間を最大240分まで延長して粉碎を行っても大きな変化は認められなかった (Fig. 6)。

長時間の混合粉碎により、CBZ/GA cocrystal が形成するメカニズムを明らかにするため、CBZ/SUA (モル比 2/1) の低温粉碎を行い、CBZ/GA cocrystal と比較検討した (Fig. 5)。その結果、CBZ/SUA GM では、低温粉碎物はハロパターンに加えて CBZ/SUA

cocrystal に由来する回折ピークが観察された。また、この試料を25℃ 0%RH の条件下で1週間保存すると、CBZ/SUA cocrystal として完全に結晶化するのが観察された。低温粉碎による非晶質化の程度を比較した場合、CBZ/SUA は CBZ/MA の場合ほど完全な非晶質化は起こらないものの CBZ/GA の場合と比較すると非晶質化が進行しており、より cocrystal を生成しやすい系ほど低温粉碎で結晶性の生成物を得ることを認めた。

3. 6 cocrystal 形成メカニズムの考察

cocrystal 形成メカニズムとして、非晶質を経る場合と非晶質を経ず固体表面で反応が起きて cocrystal 形成が進行する場合がある。非晶質化のしやすさは、形成される cocrystal の構造に依存する。混合粉碎により非晶質を経て cocrystal が形成する場合、非晶質化のための活性化エネルギー及び非晶質が cocrystal として結晶化するための活性化エネルギーが必要となる。今回の cocrystal 形成では、粉碎によるメカノケミカル作用とそれに伴う熱により2つの活性化エネルギーの障壁を超えて cocrystal が形成したと考えられる。一方、非晶質を経ず固体表面で cocrystal が形成するには、薬物と cocrystal former の間で分子レベルでの反応が起きて cocrystal が形成する必要がある、そのために必要な活性化エネルギーは非晶質を経る場合よりも高いと推察される。同じ薬物に対して非晶質化のしやすさの異なる cocrystal former を用いた場合にも、非晶質化しやすい cocrystal former との組み合わせの方がより低い活性化エネルギーで cocrystal を形成することが予想される。

化学量論比が同じで水素結合様式が類似している CBZ/MA cocrystal と CBZ/SUA cocrystal の場合、融解温度の結果から融解エンタルピー (分解を伴うため正確に評価できない) は CBZ/SUA cocrystal が、活性化エネルギーも CBZ/SUA cocrystal の方が大きいと予想される。粉碎により、CBZ と SUA との相互作用・非晶質化及び結晶化が起こるのに十分なエネルギーが供給された結果、(2+1) 混合粉碎と3成分同時粉碎で平衡論的に安定な CBZ/SUA cocrystal が形成したものと考察される。

CBZ/MA cocrystal と CBZ/GA cocrystal の場合、両者の化学量論比や水素結合様式が異なるため、融解あるいは融解に伴う分解による構造変化も両者で異なることが予想される。したがって、融点あるいは融解エンタルピーの比較から平衡論的な安定性を評価するのは困難である。一方、cocrystal 形成のための活性化

エネルギーは、非晶質化を起こしにくい CBZ/GA cocrystal の方が、CBZ/MA よりも高いと予想される。粉碎により CBZ と GA の相互作用及び結晶化が起こるのに十分な活性化エネルギーが供給された場合には、(2+1) 混合粉碎と 3 成分同時粉碎で CBZ/GA cocrystal が形成すると考察される。

CBZ/SUA cocrystal と CBZ/GA cocrystal の場合も、平衡論的な安定性を評価するのは困難である。活性化エネルギーは非晶質化しにくい CBZ/GA cocrystal の方が高いと予想される。CBZ/SUA/GA 3 成分同時粉碎では最初に活性化エネルギーの低い CBZ/SUA cocrystal が形成され、その後の長時間の粉碎で粉碎エネルギーが固体表面に蓄積することで CBZ と GA の相互作用及び結晶化が起こるのに十分な活性化エネルギーが供給され、CBZ/GA cocrystal が形成したと考察される。(2+1) 混合粉碎でも CBZ/GA cocrystal 形成が予想されたが、実際には CBZ/GA cocrystal 形成は観察されなかった。今回の粉碎条件では、CBZ/GA cocrystal 形成に必要なエネルギーを与えることができなかったことが原因と考えられる。今後、成分粒子の微細化や各成分の分解が起こらない範囲で温度制御したセルを用いて粉碎条件を最適化すれば、(2+1) 混合粉碎でも CBZ/GA cocrystal が形成する可能性はありと予想される。

4. 結 論

本研究により明らかとなった CBZ と MA, SUA, GA の系での cocrystal 形成と cocrystal former 交換反応の関係を模式的に Fig. 7 に示した。CBZ と MA 及び SUA の系について混合粉碎を行った場合、CBZ/MA (モル比 2/1) cocrystal と比較して CBZ/SUA (モル比 2/1) cocrystal が優先的に形成されることが明らかとなった。CBZ/MA cocrystal, CBZ/SUA cocrystal の結晶構造は類似しており、混合粉碎により熱的に安定な CBZ/SUA cocrystal が優先的に形成したと推察された。CBZ と MA 及び GA の系について混合粉碎を行った場合、CBZ/MA (モル比 2/1) cocrystal と比較して CBZ/GA (モル比 1/1) cocrystal が優先的に形成されることが明らかとなった。CBZ/GA cocrystal 形成の優先性には cocrystal の結晶化のしやすさが影響している可能性が示唆された。CBZ と SUA 及び GA の系について 3 成分混合粉碎を行った場合、粉碎

Fig. 7 Schematic representation of preferential cocrystal former exchange reaction

初期は CBZ/SUA (モル比 2/1) cocrystal が形成するが粉碎時間が長くなると CBZ/GA (モル比 1/1) cocrystal が形成した。(2+1) 成分混合粉碎の結果と比較すると CBZ/SUA cocrystal 中の SUA と GA との交換反応には大きな粉碎エネルギーが必要であると推察された。以上のように、粉碎による CBZ とジカルボン酸との cocrystal 形成では、cocrystal の結晶構造の違い、cocrystal 形成メカニズムの違い、粉碎エネルギーの違いが優先的な cocrystal 形成に影響したものと推察された。

今回検討した 3 種類の cocrystal は化学量論比がすべて同じではなく、また加熱融解の際に分解を伴うため平衡論的及び速度論的なメカニズムの考察を厳密に行うことができなかった。今後は化学量論比及び水素結合構造が類似した複数の cocrystal について、多形を含む cocrystal 形成メカニズムの検討を行う予定である。

References

- 1) Shan, N. and M. J. Zaworotko : “The role of cocrystals in pharmaceutical science”, *Drug Discov. Today*, **13**, 440-446 (2008)
- 2) Nakai, Y. : “The formation and nature of the addition compounds with medicinals -Phase reactions of two component systems-”, *Pharm. Tech. Japan.*, **27**, 1747-1753 (2011)
- 3) Remenar, J. F., S. L. Morissette, M. L. Peterson, B. Moulton, J. M. MacPhee, H. R. Guzman and O. Almarsson : “Crystal engineering of novel cocrystals of a triazole drug with 1,4-dicarboxylic acids”, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 8456-8457 (2003)
- 4) Aakeroy, B., M. E. Fasulo and J. Desper : “Cocrystal or salt : Does it really matter?”, *Mol. Pharm.*, **4**, 317-322 (2007)
- 5) Kojima, T., S. Tsutsumi, K. Yamamoto, Y. Ikeda and T. Moriwaki : “High-throughput cocrystal slurry screening by use of in situ Raman microscopy and multi-well plate”, *Int. J. Pharm.*, **399**, 52-59 (2010)
- 6) Childs, S. L., N. Rodriguez-Hornedo, L. S. Reddy, A. Jayasankar, C. Maheshwari, L. McCausland, R. Shipplett and B. C. Stahly : “Screening strategies based on solubility and solution composition generate pharmaceutically acceptable cocrystals of carbamazepine”, *Cryst. Eng. Comm.*, **10**, 856-864 (2008)
- 7) Lu, E., N. Rodriguez-Hornedo and R. Suryanarayanan : “A rapid thermal method for cocrystal screening”, *Cryst. Eng. Comm.*, **10**, 665-668 (2008)
- 8) Shiraki K., N. Takata, R. Takano, Y. Hayashi and K. Terada : “Dissolution improvement and the mechanism of the improvement from cocrystallization of poorly water-soluble compounds”, *Pharm. Res.*, **25**, 2581-2592 (2008)
- 9) Trask, A. V., W. D. S. Motherwell and W. Jones : “Physical stability enhancement of theophylline via cocrystallization”, *Int. J. Pharm.*, **320**, 114-123 (2006)
- 10) Rahman, Z., C. Agarabi A. S. Zidan, S. R. Khan and M. A.Khan : “Physico-mechanical and stability evaluation of carbamazepine cocrystal with nicotinamide”, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **12**, 693-704 (2011)
- 11) Moribe, K., M. Tsuchiya, Y. Tozuka, K. Yamaguchi, T. Oguchi and K. Yamamoto : “Grinding-induced Equimolar Complex Formation between Thiourea and Ethenzamide”, *Chem. Pharm. Bull.*, **52**, 524-529 (2004)
- 12) Jayasankar, A., A. Somwangthanaroj, Z. J. Shao and N. Rodriguez-Hornedo : “Cocrystal formation during co-grinding and storage is mediated by amorphous phase”, *Pharm Res.*, **23**, 2381-2392 (2006)
- 13) Moribe, K., K. Higashi and K. Yamamoto : “Chapter 6 : Cryogenic grinding: Application for structural modification and formulation development of drug molecules”, pp. 123-136, *Cryogenics : Theory, Processes and Applications* (2011)
- 14) Childs, S. L., P. A. Wood, N. Rodriguez-Hornedo, L. S. Reddy and K. I. Hardcastle : “Analysis of 50 Crystal Structures Containing Carbamazepine Using the Materials Module of Mercury CSD”, *Cryst. Growth Des.*, **9**, 1869-1888 (2009)