取扱い環境により容易に転移するチアミン塩化物塩酸塩の擬似結晶多形の識別手法

山田彩乃,* 村尾 渚, 佐藤明啓, 藤本雄三, 中川ゆかり, 谷本 剛

Identification Methods for Pseudo-crystalline Polymorphs of Thiamine Chloride Hydrochloride, Which Transform Easily Depending on the Handling Environment

Ayano Yamada,* Nagisa Murao, Akihiro Sato, Yuzo Fujimoto, Yukari Nakagawa, and Tsuyoshi Tanimoto
Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan, Pharmaceutical Reference Standards Center; Sawanotsuru Bldg., 2-1-2 Hiranomachi, Chuo-ku, Osaka 541-0046, Japan.

(Received October 20, 2021; Accepted November 17, 2021)

Three forms of pseudo-crystalline polymorph of thiamine chloride hydrochloride are dependent on hydration states. We investigated how the measurement environment affects the transition of the pseudo-crystalline polymorph, and aimed to establish a reliable method of identifying the forms clearly by IR spectrophotometry. We prepared three pseudo-crystalline forms and compared their IR spectra. In the IR spectra obtained by the potassium chloride (KCl) disk method, Form II was identified based on its characteristic absorption, but Forms I and III could not be distinguished clearly. Form I transformed to Form III after mixing with undried KCl powder, and Form III transformed to Form I by simply being left in the laboratory environment. These results suggested that the reversible transformation between Forms I and III occurred depending on the hydration status during the process of measurement, as measured by the shift in the absorption wavenumber of the primary alcohol stretching vibration. In addition, Forms I and III could not be distinguished clearly by the X-ray powder diffraction and their crystalline forms were similar plate crystals. However, in the IR spectra by the attenuated total reflection (ATR) method, the three forms could be identified based on each characteristic absorption. In summary, the ATR method does not require pretreatment for sample analysis, can be performed quickly, and is thus suitable to identify crystalline polymorph forms such as pseudo-crystalline polymorphs of thiamine chloride hydrochloride, which transform easily depending on the hydration status in a measurement environment.

Key words—IR spectrophotometry; attenuated total reflection (ATR); crystalline polymorph; thiamine chloride hydrochloride

緒 言

結晶多形は、同じ化合物であっても分子間相互作用や固体表面分子の違いがみられ、医薬品においては安定性の変化、溶解速度の変化などにより、薬理効果・毒性に影響を与える可能性がある。したがって、結晶多形を迅速かつ正確に識別できる分析手法の開発は重要であり、以前より様々な方法が研究されている。

チアミン塩化物塩酸塩を、臭化カリウム (potassium bromide; KBr) 錠剤法により IR スペクトルを測定したところ、同一のサンプルを測定している

にもかかわらずスペクトルに再現性が認められず、特に C-O 伸縮振動に帰属されるピークにおいて違いが顕著であった。

チアミン塩化物塩酸塩は結晶水が関与した結晶多形として、I 型 (1 水和物)、II 型 (0.5 水和物) 及び III 型 (無水和物) の 3 種の擬似結晶多形 (結晶多形中に溶媒和物を含むもの) が知られており、Fig. 1 に示したように取扱い環境の影響を受けて直ちに転移することが報告されている。¹⁻³⁾ II 型は加熱することで III 型となるが、III 型は容易に吸湿して I 型に転移することが報告されている。¹⁾ また、チアミン塩化物塩酸塩の錠剤や顆粒を製造する際にも、周囲環境の影響を受けて、III 型からすぐに I 型に転移し、保管によって II 型に転移することが報告されている。²⁾ これらのことから、IR スペクトルに再現性が認められなかったのは、取扱い環

一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団医薬標準品センター

Tsuyoshi Tanimoto (Deceased.)

*e-mail: ayano-yamada@pmrj.jp

Fig. 1. Transition Diagram of the Three Forms of Pseudo-crystalline Thiamine Chloride Hydrochloride

$C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$: 337.27

3-(4-Amino-2-methylpyrimidin-5-ylmethyl)-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium chloride monohydrochloride

Fig. 2. Chemical Structure, Molecular Formula, and Chemical Name of Thiamine Chloride Hydrochloride

境の影響が原因である可能性が考えられた。また、これまで擬似結晶多形の転移については多くの研究¹⁻⁹⁾がなされてきたが、これら3種の擬似結晶多形の識別確認方法が明確に示された研究事例は粉末X線回折(X-ray powder diffraction; XRPD)^{1,3,7-9)}以外にほとんどない。

そこで、XRPDより汎用性が高いIRスペクトル測定法において、測定環境が擬似結晶多形の転移にどのように影響を与えているかを3種の擬似結晶多形を調製し、IRスペクトルにより確実に識別できる方法の確立を目指した。

方 法

1. 試料 チアミン塩化物塩酸塩(日本薬局方標準品; 一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団, 東京)を試料とした。チアミン塩化物塩酸塩の化学構造式を分子式及び化学名とともにFig. 2に示した。

2. 擬似結晶多形の調製 チアミン塩化物塩酸塩の擬似結晶多形であるI型結晶(1水和物)、II型結晶(0.5水和物)及びIII型結晶(無水和物)をFig. 1に示した転移条件¹⁻³⁾を参考に調製した。調製後、速やかに各測定に供した。

2-1. I型結晶(1水和物) チアミン塩化物塩酸塩約0.6gを直径約3cmの秤量瓶にとり、厚さ約3mmに広げ、105°Cで2時間乾燥した。飽和塩化マグネシウム水溶液を用いて、25°C相対湿度約30%の環境をデシケーター内に調製し、その中に乾燥したチアミン塩化物塩酸塩を3日間放置した。

2-2. II型結晶(0.5水和物) チアミン塩化物塩酸塩約4.8gを直径約6cmの秤量瓶にとり、厚さ約7mmに広げ、十分量の精製水を用いて、25°C相対湿度約90%の環境をデシケーター内に調製

し、その中に24時間放置した。その後表面の付着水を揮散させるため105°Cで2時間乾燥した。

2-3. III型結晶(無水和物) チアミン塩化物塩酸塩約0.6gを直径約3cmの秤量瓶にとり、厚さ約3mmに広げ、105°Cで2時間乾燥した。

3. XRPD 調製した3種の擬似結晶多形につき、それぞれ適量をサンプリングホルダーに入れ、日本薬局方一般試験法粉末X線回折測定法に従い、X線回折装置X'Pert PRO MPD(スペクトリス株式会社, 川崎)により、ターゲットCu, X線管電流40mA, X線管電圧45kV, 走査範囲 $2\theta = 4.0\text{--}40.0^\circ$ で測定した。

4. 性状(結晶の顕微鏡写真) 調製した3種の擬似結晶多形につき、それぞれ約3mgを用いて顕微鏡SGT-600 MBh(株式会社島津理化, 東京)により結晶を観察した。また、結晶の顕微鏡写真を顕微鏡デジタルカメラシステムMoticam 2(株式会社島津理化, 東京)を用いて撮影(150倍)した。

5. 熱重量・示差熱分析(thermogravimetry and differential thermal analysis; TG-DTA) 調製した3種の擬似結晶多形につき、それぞれ約10mgをアルミマクロセルに入れ、TG-DTA同時測定装置DTG-60(株式会社島津製作所, 京都)により、窒素気流中、昇温速度5°C/minで室温から280°Cの温度範囲で測定した。

6. 水分[カールフィッシャー(Karl Fischer; KF)法] 調製した3種の擬似結晶多形につき、それぞれ約30mgを用い、微量水分測定装置AQ-2200(株式会社HIRANUMA, 水戸)により、日本薬局方一般試験法水分測定法に従い測定した。陽極液にアクアライトRS(株式会社HIRANUMA, 水戸)、陰極液にアクアライトCN(株式会社HIRANU-

Fig. 3. XRPD Patterns of the Three Forms of Pseudo-crystalline Thiamine Chloride Hydrochloride (Forms I, II, and III)

MA, 水戸) を用いた。

7. IR スペクトル [塩化カリウム (potassium chloride; KCl) 錠剤法] 日本薬局方一般試験法赤外吸収スペクトル測定法に従い, 500°C で 5 時間乾燥させた IR 吸収測定用 KCl (富士フイルム和光純薬株式会社, 大阪) 約 0.2 g に, 調製した 3 種の擬似結晶多形につき, それぞれ約 1 mg を擦り混ぜて錠剤を形成し, フーリエ変換赤外分光光度計 IR Affinity-1 (株式会社島津製作所, 京都) を用いて測定した。未乾燥の IR 吸収測定用 KCl を用いた測定は, 500°C で 5 時間乾燥していない IR 吸収測定用 KCl を用いて, 同様に錠剤を形成して行った。

8. IR スペクトル [減衰全反射測定 (attenuated total reflection; ATR) 法] 日本薬局方一般試験法赤外吸収スペクトル測定法に従い, フーリエ変換赤外分光光度計 IR Affinity-1 (株式会社島津製作所, 京都) に 1 回反射 ATR 装置 Quest (Specac, London) を取り付け, 調製した 3 種の擬似結晶多形につき, それぞれ適量をサンプリングホルダーに入れ, 測定した。

結 果

1. 擬似結晶多形の作製

1-1. XRPD 調製したチアミン塩化物塩酸塩の I 型, II 型及び III 型結晶につき, それぞれ XRPD により回折パターンを測定した結果を Fig. 3 に示した。回折パターンについては, これまで報告があり,^{1,3-5,7-9)} それらの結果と比較すると, II 型

結晶については報告されている回折パターンとほぼ一致し, 主な 2θ は, 8.0° , 10.2° 及び 27.7° であった。一方, I 型及び III 型の結晶の回折パターンは非常に類似していたものの, 異なる擬似結晶多形であることが確認できた。主な 2θ は, それぞれ I 型結晶では 8.7° 及び 26.3° , III 型結晶においては 8.9° 及び 26.9° であった。しかし, 過去の報告¹⁾では 2θ に I 型結晶の 26.3° , III 型結晶の 26.9° が確認されておらず, 今回の結果とは完全には一致しなかった。

1-2. 性状 (結晶の顕微鏡写真) 調製したチアミン塩化物塩酸塩の 3 種の擬似結晶多形の顕微鏡写真を Fig. 4 に示した。I 型及び III 型結晶は, いずれも板状結晶であり類似した結晶であった。一方, II 型結晶は, I 型及び III 型結晶と異なり微細な針状結晶であった。

1-3. TG-DTA 調製したチアミン塩化物塩酸塩の I 型, II 型及び III 型結晶につき, それぞれ TG-DTA を測定した結果を Fig. 5 に示した。I 型結晶は, 236°C において吸熱ピークが認められ, 水分が 3.9% の減量として認められた。1 水和物に近い水分量 (理論値 5.1%) であった。III 型結晶も, 同じく 236°C において吸熱ピークが認められたが, 減量はわずか 0.5% であったことから, 無水和物であることを示唆する結果であった。一方, II 型結晶については, 205°C において吸熱ピークが認められ, 水分が 1.2% の減量として認められたが, 0.5 水和物に相当する水分量 (理論値 2.5%) ではな

Fig. 4. Photomicrographs of the Three Forms of Pseudo-crystalline Thiamine Chloride Hydrochloride (Forms I, II, and III)

Fig. 5. TG-DTA Curves of the Three Forms of Pseudo-crystalline Thiamine Chloride Hydrochloride
Sample: (A), Form II; (B), Form I; (C), Form III.

Table 1. Water Contents of the Three Forms of Pseudo-crystalline Thiamine Chloride Hydrochloride (Forms I, II, and III)

	Form II (hemihydrate)	Form I (monohydrate)	Form III (anhydrate)
Water (KF)	2.3%	4.3%	0.2%

かった。これは II 型結晶である水和物結晶は、非常に安定に存在し、I 型及び III 型結晶には容易に転移しないことを示唆する結果であった。また、これらの結果は、Fig. 1 に示した転移相関図を支持するものであった。

1-4. 水分 (KF 法) 調製したチアミン塩化物塩酸塩の I 型、II 型及び III 型結晶につき、それぞれ KF 法により水分を測定した結果を Table 1 に示した。I 型結晶は水分値 4.3%、II 型結晶は水分値 2.3% であり、それぞれ 1 水和物 (理論値 5.1%)、0.5 水和物 (理論値 2.5%) に近い水分が観測された。III 型結晶は水分値 0.2% であったことから無水和物であることを示唆する結果であった。

以上の結果から、調製した I 型、II 型及び III 型結晶は、それぞれ期待通りの結晶形が調製できたと判断した。

2. IR スペクトル (KCl 錠剤法及び ATR 法)

調製したチアミン塩化物塩酸塩の I 型、II 型及び III 型結晶につき、KCl 錠剤法及び ATR 法により、IR スペクトルを測定した。

KCl 錠剤法による IR スペクトルを Fig. 6 に示した。I 型及び III 型結晶については、水和物の違いからチアミン塩化物塩酸塩の第一アルコールの C-O 伸縮振動は異なる波数に観測されるはずであるが、それぞれ 1053 cm^{-1} 及び 1055 cm^{-1} に観測され、両者の識別ができなかった。II 型結晶では、 1047 cm^{-1} 及び 790 cm^{-1} に特徴的な吸収が観測され、報告¹⁾とも一致した。

一方、ATR 法においては、Fig. 7 に示したように、I 型及び III 型結晶において第一アルコールの C-O 伸縮振動が、それぞれ 1042 cm^{-1} 及び 1054 cm^{-1} と異なる波数に観測され、両者を明確に識別できるスペクトルが得られた。なお、II 型結晶については、ATR 法においても、 1045 cm^{-1} 及び 789 cm^{-1} に特徴的な吸収を示し、KCl 錠剤法、ATR 法のいずれの方法においても識別が可能で

Fig. 6. IR Spectra Generated Using the KCl Disk Method of the Three Forms of Pseudo-crystalline Thiamine Chloride Hydrochloride

Sample: (A), Form II; (B), Form I; (C), Form III.

Fig. 7. IR Spectra Generated Using the ATR Method of the Three Forms of Pseudo-crystalline Thiamine Chloride Hydrochloride

Sample: (A), Form II; (B), Form I; (C), Form III.

あった。

I型結晶はIRスペクトルにおいて、KCl錠剤法及びATR法で異なる結果が得られた。チアミン塩化物塩酸塩の擬似結晶多形は、取扱い環境の影響を受けて直ちに転移することが報告されており^{2,3)}測定環境の影響を受けて2つの測定法により異なるスペクトルが観測された可能性があった。1水和物であるI型結晶は、KCl錠剤法で測定するとき、錠剤

形成中に乾燥したIR吸収測定用KClとチアミン塩化物塩酸塩との間で水分の移行が起こる可能性が考えられたため、I型結晶を用いて検討した。日本薬局方においては、KCl錠剤法に用いるKClは、あらかじめ500℃で5時間乾燥することとなっているが、IR吸収測定用KClを未乾燥のまま錠剤形成し、KCl錠剤法によりI型結晶のIRスペクトルを測定

Fig. 8. IR Spectra Generated Using the KCl Disk Method of Form I Pseudo-crystalline Thiamine Chloride Hydrochloride Mixed with Dried (A) and Undried (B) KCl Powder

した。Figure 8 に示したように、未乾燥の IR 吸収測定用 KCl を用いた場合は I 型結晶の第一アルコールの C-O 伸縮振動に由来する吸収が 1044 cm⁻¹ に観測され、ATR の結果と一致した。この結果から、KCl 錠剤法で I 型結晶の IR スペクトルを測定すると、I 型結晶の水分が乾燥した KCl に移行し、無水和物の III 型結晶に転移していることが示唆された。

測定環境の影響を受け、I 型結晶から III 型結晶に容易に転移することが示唆されたことから、III 型結晶も測定環境の影響を受けて容易に I 型結晶に転移することが考えられた。この点を確認するため、III 型結晶を測定環境 (24.5°C, 相対湿度 29%) で 10 分間放置した後、ATR 法で測定した。Figure 9 に示したように、10 分間放置した後に測定した IR スペクトルは、放置前に測定した IR スペクトルと差がみられ、第一アルコールの C-O 伸縮振動を示す波数が 1054 cm⁻¹ から 1044 cm⁻¹ に変化したこ

Fig. 9. IR Spectra Generated Using the ATR Method of Form III Pseudo-crystalline Thiamine Chloride Hydrochloride

Sample: (A), untreated; (B), left at 24.5°C in 29% relative humidity for 10 min.

とから、III 型結晶から速やかに I 型結晶に転移したことを確認した。

考 察

1. 擬似結晶多形の調製 チアミン塩化物塩酸塩の I 型、II 型及び III 型の 3 種の擬似結晶多形につき、今回測定した結果のまとめを Table 2 に示した。性状、XRPD、TG-DTA 及び水分 (KF 法) の結果より、チアミン塩化物塩酸塩の I 型、II 型及び III 型の 3 種の擬似結晶多形が調製できていることが確認できた。

ただし、XRPD においては、II 型結晶については特徴的な回折パターンが観測できたが、I 型及び III 型結晶は異なる擬似結晶多形であることが確認できたものの、非常に回折パターンが類似していたことから、結晶構造の類似性が高いと推定された。

Table 2. Summary of the Physicochemical Data of the Three Forms of Pseudo-crystalline Thiamine Chloride Hydrochloride (Forms I, II, and III)

	Form II (hemihydrate)	Form I (monohydrate)	Form III (anhydrate)
Description	Fine-needle crystals	Plate crystals	Plate crystals
IR (KCl Disk) cm^{-1}	1047 790	1053 (with dried KCl powder) 1044 (with undried KCl powder)	1055
IR (ATR) cm^{-1}	1045 789	1042	1054 (untreated) 1044 (left for 10 min)
XRPD (2θ)	8.0° 10.2° 27.7°	8.7° 26.3°	8.9° 26.9°
TG	weight loss: 1.2%	weight loss: 3.9%	weight loss: 0.5%
DTA	205°C (endothermic)	236°C (endothermic)	236°C (endothermic)
Water (KF)	2.3%	4.3%	0.2%

さらに、I 型及び III 型結晶の性状（結晶の写真）において、II 型結晶においては微細な針状結晶であったが、I 型結晶及び III 型結晶においてはいずれも類似した板状結晶であった。TG-DTA 測定においても II 型結晶については、特徴的な TG-DTA 曲線を示したが、I 型結晶及び III 型結晶においては、水分相当量の減量の違いはあるものの TG-DTA 曲線は非常に類似した結果であり、両者の結晶形の識別が困難であった。I 型結晶が加熱により水分が抜け、III 型結晶に転移したと推定され、そのことが TG-DTA 曲線が類似した原因と考えられた。

2. IR スペクトル (KCl 錠剤法及び ATR 法)

チアミン塩化物塩酸塩は塩酸塩であることから、IR 測定で汎用されている KBr 錠剤法を用いた場合には、塩交換によりスペクトル変化が起こる恐れがある。このことから日本薬局方では、第十七改正日本薬局方で各条「チアミン塩化物塩酸塩」の確認試験は KBr 錠剤法から KCl 錠剤法に改正されている。われわれがチアミン塩化物塩酸塩を KBr 錠剤法により IR スペクトルを測定したとき、 1040 cm^{-1} から 1050 cm^{-1} 付近の吸収が測定回ごとに異なり、再現性のよいスペクトルが得られなかった。原因として塩交換の影響が考えられたが、チアミン塩化物塩酸塩を KBr 錠剤法及び KCl 錠剤法で測定したスペクトルに差はなかったことから、IR スペクトルに再現性が得られないのは塩交換が原因ではないことが明らかになった（データは示さず）。

Fig. 10. Hydrogen Bonding Mode between the Primary Alcohol of Thiamine Chloride Hydrochloride and Water Molecule

Table 2 に示したように、KCl 錠剤法で測定した IR スペクトルにおいて、II 型結晶には特徴的な吸収帯が認められたが、I 型及び III 型結晶は類似したスペクトルが得られ、特に 1040 cm^{-1} から 1050 cm^{-1} 付近の吸収が測定回ごとに異なり、再現性のあるスペクトルを得ることはできなかった。これは、チアミン塩化物塩酸塩の第一アルコールの C-O 伸縮振動を示す波数は 1054 cm^{-1} 付近であるが、第一アルコールは水と水素結合することから (Fig. 10)、水の有無により第一アルコールの C-O 伸縮振動を示す波数が変化している可能性が考えられた。また、I 型結晶は KCl 錠剤法と ATR 法で異なる IR スペクトルが得られた。

XRPD の結果において、I 型及び III 型結晶は非常に類似した回折パターンであったこと、また I 型及び III 型結晶は類似した板状結晶であること、さらに I 型結晶は 1 水和物であり III 型結晶は無水和物であることから、錠剤形成時に環境の影響、特に水分の影響を受けて、相互に転移が起きている可能

性が考えられた。これを確認するために、I 型結晶を用いて検討を行った。IR 吸収測定用 KCl を未乾燥のまま錠剤形成し、KCl 錠剤法により IR スペクトルを測定した結果、Fig. 8 に示したように、未乾燥の IR 吸収測定用 KCl を用いた場合は I 型結晶の第一アルコールの C-O 伸縮振動として 1044 cm^{-1} に観測された。このことから、乾燥した IR 吸収測定用 KCl を使用した場合は、錠剤形成時にチアミン塩化物塩酸塩と IR 吸収測定用 KCl の間で水分の移動が起こり、1 水和物である I 型結晶から無水和物である III 型結晶に転移したことが示唆された。また、逆に III 型結晶から I 型結晶への転移について ATR 法を用いて検討した結果、Fig. 9 に示したように、I 型結晶を ATR 法で測定したときの IR スペクトルと同様の結果が得られ、無水和物である III 型結晶は、第一アルコールの C-O 伸縮振動を示す波数が 1054 cm^{-1} から 1044 cm^{-1} に変化した。これは無水和物から水和物に変化したことから、チアミン塩化物塩酸塩の第一アルコールと水との水素結合 (Fig. 10) により約 10 cm^{-1} ほど低波数へシフトしたものと推定された。このことから、一般的な実験室の環境 (25°C 、相対湿度 30% 付近) で、III 型結晶は速やかに I 型結晶に転移していることが示唆され、無水和物である III 型結晶は吸湿性が非常に高く、急速に I 型結晶へと転移すると推定された。

以上の結果から、一般的な実験室の環境 (25°C 、相対湿度 30% 付近) において I 型及び III 型結晶は水分の影響を受けて容易に転移するため、KBr 錠剤法及び KCl 錠剤法で IR スペクトルを測定したとき、再現性が得られなかったと考えられた。

KBr 錠剤法や KCl 錠剤法と比較し、前処理が不要で迅速に測定が可能な ATR 法は、比較的新しい測定方法であり、チアミン塩化物塩酸塩の擬似結晶多形を ATR 法により識別した方法についてはまだ報告されていない。Figure 7 に示したように、ATR 法の場合、3 種の擬似結晶多形を識別して観測することができた。錠剤法と異なり、ATR 法はサンプリングから測定までの操作時間が短いため、転移が起きる前に測定することができ、3 種の I 型、II 型及び III 型の擬似結晶多形を識別して観測でき

ることが明らかになった。

以上のことから、チアミン塩化物塩酸塩のように取扱環境によって結晶形が転移しやすい物質においては、物理的处理を行い、調製に時間がかかる錠剤法による IR スペクトルでは、正確な識別が困難な場合があるが、物理化学的に処理を加えることなく迅速に測定ができる ATR 法は、擬似結晶多形の確認方法として有効であると考えられた。

謝辞 本研究にあたりまして、粉末 X 線回折のデータ取得及びご指導頂きました株式会社住化分析センター山崎真弥子氏に深謝致します。この研究を遂行するにあたり、終始暖かく見守って下さった故・谷本 剛医薬標準品センター長には、心から感謝申し上げます。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Watanabe A., Nakamachi H., *Yakugaku Zasshi*, **96**, 1236–1240 (1976).
- 2) Wöstheinrich K., Schmidt P. C., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **27**, 481–489 (2001).
- 3) Masuda K., Ishige T., Yamada H., Fujii K., Uekusa H., Miura K., Yonemochi E., Terada K., *Chem. Pharm. Bull.*, **59**, 57–62 (2011).
- 4) Watanabe A., Tasaki S., Wada Y., Nakamachi H., *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 2751–2759 (1979).
- 5) Watanabe A., Kanzawa T., Okuto H., *Yakugaku Zasshi*, **79**, 883–886 (1959).
- 6) Masuda K., *J. Soc. Powder Technol., Japan*, **43**, 41 (2006).
- 7) Te R. L., Griesser U. J., Morris K. R., Byrn S. R., Stowell J. G., *Cryst. Growth Des.*, **3**, 997–1004 (2003).
- 8) Chakravarty P., Berendt R. T., Munson E. J., Young V. G. Jr., Govindarajan R., Suryanarayanan R., *J. Pharm. Sci.*, **99**, 816–827 (2010).
- 9) Chakravarty P., Berendt R. T., Munson E. J., Young V. G. Jr., Govindarajan R., Suryanarayanan R., *J. Pharm. Sci.*, **99**, 1882–1895 (2010).