

# 低波数ラマン分光の活用による原薬結晶形の評価

## Evaluation of Crystalline Form of Active Pharmaceutical Ingredients Using Low-Frequency Raman Spectroscopy

井上 元基

Motoki INOUE

明治薬科大学 分子製剤学研究室

Molecular Pharmaceutics, Meiji Pharmaceutical University

### ■ 要旨

固形製剤中原薬の分子形態を評価することは、生物学的利用能を含む医薬品の品質保証の観点から重要である。医薬品の生産において、固体の分子状態を非破壊・非接触で短時間に評価できる分析法はプロセスモニタリング用センサーとしても有用である。本研究では固体の結晶形によって異なるスペクトルを示す低波数ラマン分光法を選択し、プロセス中原薬の結晶形モニタリングならびに固形製剤中原薬の結晶形の定量評価を行った。プローブ型分光器を用いた晶析工程のモニタリングでは、溶媒、原料および目的とする結晶のスペクトルが異なることから、プロセスの終点の決定に有効であった。透過測定を低波数領域に適用することで、錠剤中原薬の結晶形の定量性は従来の反射測定と比較して向上した。以上より、本手法は固体分子状態の解明に有用であり、従来の評価方法では困難であった製剤中原薬結晶多形だけでなく塩結晶や共結晶等分子複合体の評価にも有用である。

### ■ Abstract

Evaluating the crystalline form of solid-state active pharmaceutical ingredients (APIs) is an important from the viewpoint of quality control of drug products. In the production of pharmaceuticals, an analytical method that can evaluate the molecular state of a solid in a short time without destructiveness is also useful as a sensor for process monitoring. In this study, we investigated low-frequency Raman spectroscopy, which shows different spectra depending on the crystal form of the solid. A crystalline form of API in the crystallization process was monitored and crystalline form in solid-dosage forms was quantified. Monitoring of the crystallization process using a probe-type spectroscopy was effective in determining the endpoint of the process because the spectra of the solvent, raw material, and target crystal were different. By applying the transmission measurement to the low-frequency region, the quantitative ability of the crystalline form in solid-dosage form was improved compared with the backscattering measurement. In conclusion, these methods are useful for elucidating the molecular state of pharmaceutical solids and complexes, which was difficult with common analytical methods.

### 1 はじめに

固形製剤中原薬の分子状態は、開発段階における医薬品候補化合物に対する網羅的な検討ならびに製剤化プロセス等のさまざまな場面において重要である。過

去には製剤中原薬のさらなる安定形の出現による製品の回収事例だけでなく<sup>1)</sup>、現在でも製品中原薬結晶形の権利をめぐるメーカー間の係争事例もある。一方、創出される医薬品候補化合物は、近年の化学構造の複雑化による分子量ならびに脂溶性の増大に起因した

■ **Keywords** ■ low-frequency Raman spectroscopy, crystalline form, cocrystal, cyclodextrin, transmission Raman spectroscopy, quantification

難水溶化が進んでいる<sup>2)</sup>。難水溶性化合物の溶解性の改善には、薬物と添加剤との相互作用を利用した塩・共結晶、非晶質固体分散体、包接、ナノ粒子等の研究が進み<sup>3)</sup>、既に製品として利用も進んでいる<sup>4)</sup>。溶解性改善の工夫のなされた主薬は元原薬と結晶形態が異なるため、結晶形の評価が利用でき、X線回折、熱分析、種々の分光法等が利用されている<sup>5-7)</sup>。これらの分析法には一長一短あり、目的に応じた分析法が利用される。ラマン分光法は測定対象に単波長の光を照射し、入射光と散乱光の振動数の差として現れるわずかな散乱を取得する振動分光法である。本法は前処理が必要なく、わずかな量のサンプルに対して非破壊・非接触で秒単位での分析ができる特徴をもつ。装置の自由度が高く、顕微鏡やプローブとすることで、ニーズに合わせた測定が可能である。そのため、連続的な測定が必要とされるプロセスモニタリングや最終製品の検査や量的制約のあるサンプルの分析に有用であり、研究だけでなく実用化が進んでいる。製剤分野において本法は、化合物の官能基やコンフォメーションのみならず分子間の相互作用に起因した結晶多形の識別もできるため、製剤化研究だけでなく製造現場においても幅広く利用されつつある<sup>8,9)</sup>。励起レーザー波長に近い低(周)波数領域は分子間の相互作用に由来することが1960年代より知られ、結晶評価に利用されていた<sup>10,11)</sup>。通常のラマン分光装置では0 cm<sup>-1</sup>付近のレイリー散乱の除去が困難であったが、励起光付近の散乱を効果的に除去できるノッチフィルターが開発され、レイリー散乱近傍のテラヘルツ(1 THz = 33 cm<sup>-1</sup>)領域の低波数(または低周波)ラマンスペクトルが取得できるようになった<sup>12)</sup>。なお、結晶多形間の通常領域ラマンスペクトルは、分子振動、特に官能基に由来したピークシフトがみられるが、低波数領域におけるそれは格子振動ならびに分子間相互作用を反映

した全く形状の異なるスペクトルが得られる。したがって、少量のサンプルでも短時間に結晶形態固有のパターンが得られる低波数ラマン分光法は結晶評価が必要とされる医薬品に有用な分析法である<sup>13)</sup>。上述の低波数ラマン分光の特徴を生かして、結晶多形および共結晶のバッチ晶析モニタリング、結晶多形の混在する固形製剤中の多形の定量ならびにシクロデキストリン包接複合体の分析に応用した結果について報告する。

## 2 結晶多形および分子複合体のラマンスペクトル

低波数領域ラマン測定による結晶多形の一例として、カルバマゼピンの結晶多形(I、III形)および擬多形(二水和物)の通常および低波数領域ラマンスペクトルをFig. 1に示す<sup>14)</sup>。通常ラマンスペクトルに関して、数カ所の波数領域ではピーク位置ならびに強度比にわずかな違いがみられるが、結晶間での明確な違いはみられない。一方、低波数領域では結晶形によって明らかな違いがみとれ、通常領域と比較して結晶多形の識別が容易である(Fig. 1(a))。

主薬には単一成分だけでなく、2種類以上の成分が複合化された共結晶化やシクロデキストリン包接複合体も製剤として実用化されている。これらの複合体は製剤中で解離の可能性もあるため製剤中での安定性評価が必要と考えた。Fig. 2は共結晶多形の存在するカフェインおよびグルタル酸からなるモル比1:1の準安定形(I形)、安定形(II形)とその原料の通常領域ならびに低波数ラマンスペクトルを示す<sup>15)</sup>。通常領域においては共結晶間で1600 cm<sup>-1</sup>付近のピークの位置にわずかな違いがみられるが、いずれの共結晶も原料であるカフェインとグルタル酸のスペクトルを足し合わせたような形状であった。したがって、これらが混在する系での識別や検出は困難と予想できる。一方、

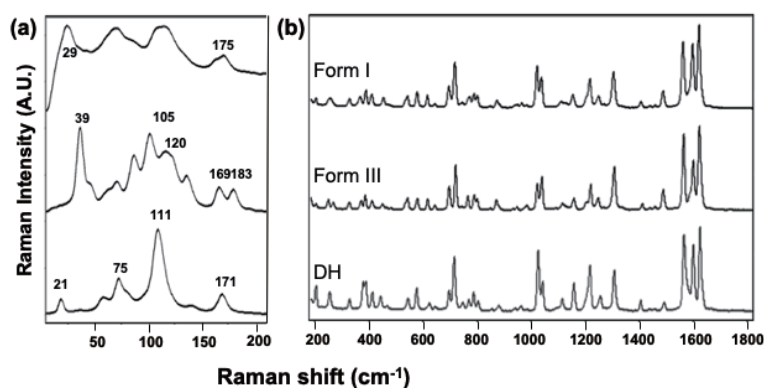


Fig. 1 カルバマゼピン結晶多形(I、III形)および擬多形(二水和物:DH)の(a)低波数および(b)通常領域ラマンスペクトル

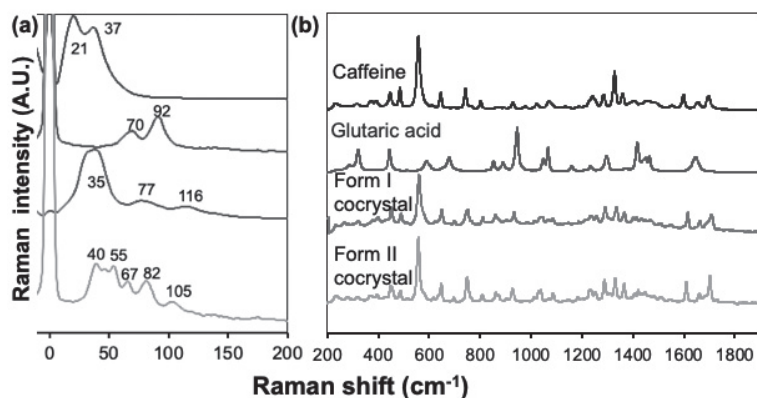


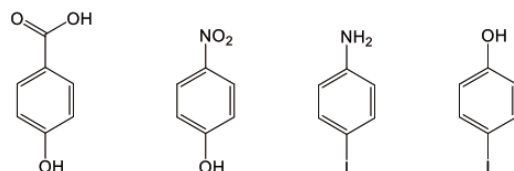
Fig. 2 共結晶多形およびその原料の (a) 低波数および (b) 通常領域ラマンスペクトル

低波数領域では4つの結晶がいずれも明確に異なるスペクトル形状を示し、識別が容易であることが明らかとなった。

包接複合体には結晶構造が比較的単純で評価しやすいものを選択した。Fig. 3は $\alpha$ -シクロデキストリン ( $\alpha$ -CD) および3-ニトロアニリン (3-NA) の化学量論比1:1包接複合体の通常領域および低波数ラマンスペクトルを示す<sup>16)</sup>。通常領域において、包接複合体のスペクトルは原料およびその物理混合物 (PM) と同様のピークを呈し、識別は困難であった。一方、低波数領域の包接複合体については、PM およびそれらの原料にはみられない15、39  $\text{cm}^{-1}$ のピークが見られた。したがって、低波数ラマンスペクトルはPMと複合体の識別に有用なケースもあると言える。

このほかにも Fig. 4 に示すゲスト分子についても同様の検討を行った。例えば、*p*-ヒドロキシ安息香酸や*p*-ニトロフェノールのように通常領域に強いピークを持つゲスト分子の場合、包接複合体の通常ラ

マンスペクトルにおいてピークのシフトが確認された。一方、*p*-ヨードアニリンおよび*p*-ヨードフェノールのように通常領域において識別困難なゲスト分子同士では、形成される包接複合体間でも識別は容易ではなかった。しかし、低波数領域においては包接複合体間で容易に識別できた。また、環の大きな $\beta$ -および $\gamma$ -シクロデキストリンを用いた場合や結晶性の低い包接複合体では、低波数領域にブロードがみられたことも付記する。



*p*-hydroxybenzoic acid *p*-nitrophenol *p*-iodoaniline *p*-iodophenol

Fig. 4 ゲスト分子の構造

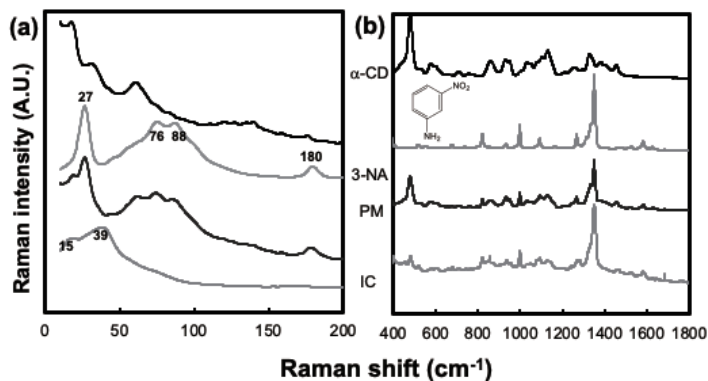


Fig. 3  $\alpha$ -シクロデキストリン ( $\alpha$ -CD) および3-ニトロアニリン (3-NA) からなる包接化合物の (a) 低波数および (b) 通常領域ラマンスペクトル、PM: モル比1:1の $\alpha$ -CDおよび3-NAの物理混合物、IC:  $\alpha$ -CDおよび3-NAからなる包接複合体

Copyright (2021) American Chemical Society

### 3 結晶転移ならびに反応晶析による共結晶生成のモニタリング

晶析工程は立体的に規則性を持って配列する結晶の特性から、不純物を含まない高純度な原薬を得られるため原薬の分離・精製に汎用される。しかしながら、晶析工程のさまざまなパラメータの違い（溶媒の種類、溶液濃度、温度、攪拌の度合等）により、結晶形、形状や粒子径が異なるという問題が生じる。低波数ラマンスペクトルは原薬の結晶多形を容易かつ短時間で識別ができるため、製造プロセスにおいて結晶形のモニタリングが必要とされる晶析工程に有用と考えられる。晶析工程を模して結晶転移をモニタリングした事例を示す<sup>14)</sup>。Fig. 5はカルバマゼピン結晶に加熱、溶解や再結晶をさせた際の、プローブ型低波数ラマン分光器による結晶形のモニタリング結果である。Ⅲ形結晶を170℃に加熱すると徐々にⅠ形への転移が起こり（Fig. 5 (a)）、1時間程度でほぼすべてⅠ形同様のスペクトルを示した。引き続き、60℃に加熱したエタノールを加えカルバマゼピンを溶解させることで、Ⅰ形結晶に由来したピークは消失した（Fig. 5 (b)）。加熱を終了し室温まで放冷すると、再結晶に由来した白濁が起こり、再びⅢ形由来のピークがみられた（Fig. 5 (c)）。

次に溶媒媒介転移における溶媒組成の最適化に向けた実験を行った。モデル原薬にはエタノールと水との混液中で晶析することで二水和物への転移が起こるカルバマゼピンⅢ形結晶を選択し、さまざまな混合比の混液でモニタリングを行った結果をFig. 6に示す。い

ずれの混合比においても時間経過に伴い、Ⅲ形結晶に由来した39 cm<sup>-1</sup>のピークの低減と二水和物に由来する111 cm<sup>-1</sup>の増加がみられた（Fig. 6 (a)）。さらにスペクトルを多変量カーブ分解（MCR：Multivariate Curve Resolution）することで定量的に評価した。Fig. 6 (b)はMCRで得られた主成分（PC：Principle Component）を示しており、それぞれ二水和物とⅢ形のスペクトルに類似していた。ここで得られた、PC-1およびPC-2の値を用いて、それらの相対的な濃度をプロットした（Fig. 6 (c)）ところ、50%転化率の速い溶媒組成と生成物の純度を半定量的に評価できることが明らかとなった。

共結晶には化学量論比の異なるものあり、通常領域ラマンスペクトルにはわずかな違いしかみられないことが多い<sup>17)</sup>。カルバマゼピンおよび4-アミノ安息香酸からなるモル比の異なる共結晶についての検討について紹介する<sup>17, 18)</sup>。Fig. 7モル比の異なる共結晶（2：1および1：1）の低波数ラマンスペクトルを示す。これらのスペクトルであれば、化合物間の識別は可能でありモニタリングできることが示唆された。

化学量論比の異なる1：1および2：1共結晶が生成すると報告のある組成（1：1；カルバマゼピン：4-アミノ安息香酸：エタノール＝5：15：80（wt%）、2：1；9.3：5.7：85（wt%））についてそれぞれリアルタイムモニタリングした結果をFig. 8に示す。Fig. 8 (a)では5分以降、反応液中の懸濁が濃くなるとともに、1：1共結晶に由来する44、75、122、175 cm<sup>-1</sup>にピークをもつスペクトルが確認された。反応液中に生じた白濁は1：1共結晶に由来するものと考えられた。同

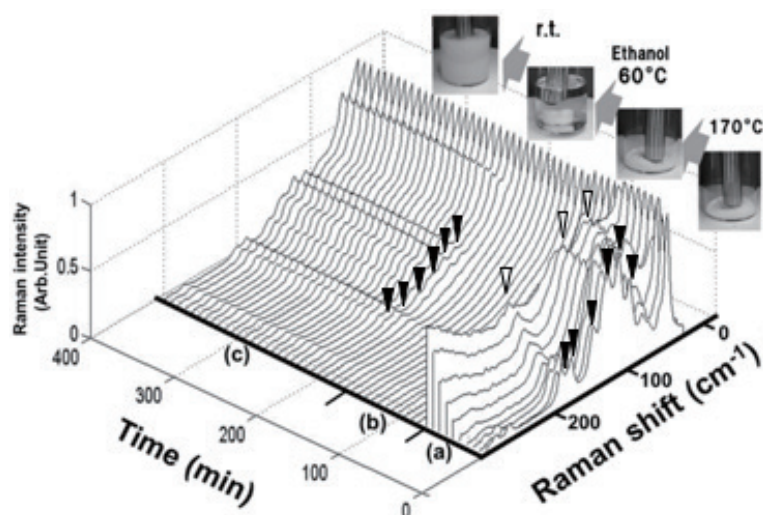


Fig. 5 カルバマゼピンを加熱・溶解・析出させた際の低波数ラマンスペクトルの変化  
(a) 170℃加熱によるⅢ形(▼)からⅠ形結晶(▽)への転移、(b) エタノールによる溶解、(c) 室温への冷却によるⅢ形結晶の析出

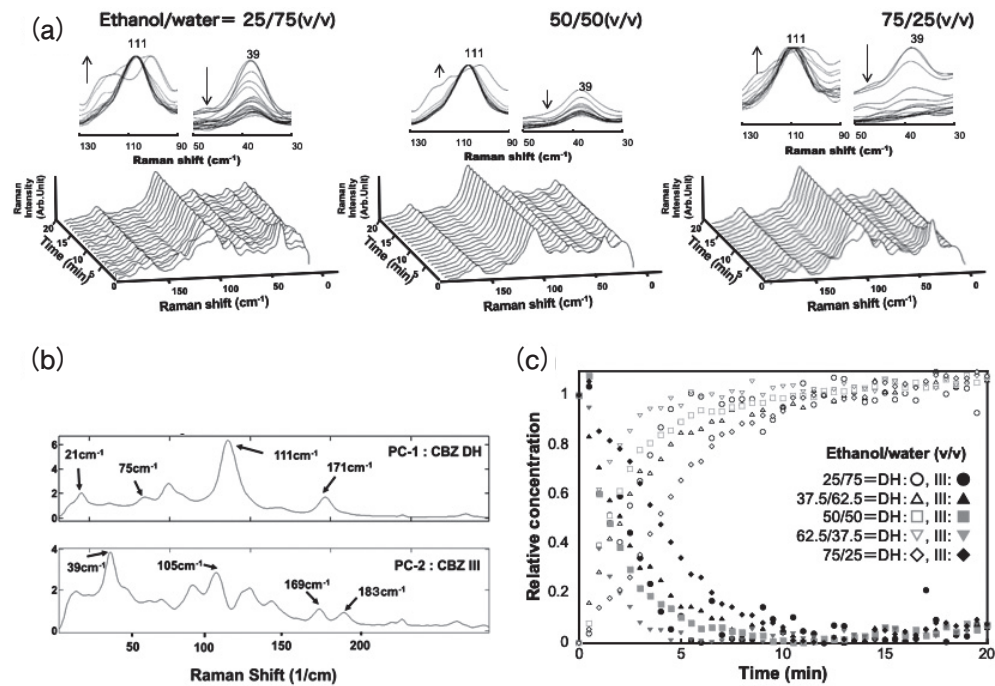


Fig. 6 カルバマゼピンⅢ形結晶をエタノール/水混液へ投入後の二水和物への転移モニタリング (a) 濃度の異なるエタノール/水混液中における低波数ラマンスペクトル、(b) MCRにより算出されたPC-1、PC-2 (c) MCRにより見積もられた二水和物とⅢ形の相対濃度

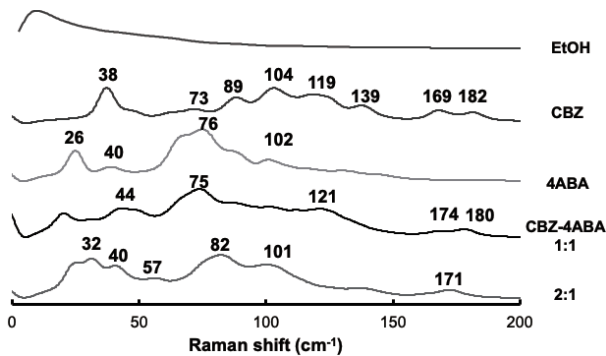


Fig. 7 Ethanol, CBZ, 4ABA, 2 : 1 および 1 : 1 共結晶の低波数ラマンスペクトル  
CBZ : カルバマゼピン、4ABA : 4-アミノ安息香酸  
Copyright (2017) American Chemical Society

様に、2 : 1 共結晶を形成される組成でモニタリングしたところ (Fig. 8 (b))、徐々に共結晶に由来したピークが出現することが明らかとなった。

MCRにより得られた2 : 1 共結晶の強度をプロットすると Fig. 9 のようになり、5分程度で共結晶が生じることが明らかとなった。

共結晶同士の識別が可能か検討するため、1 : 1 共結晶が生成した懸濁液 (カルバマゼピン : 4-アミノ安息香酸 : エタノール = 5 : 15 : 80 (wt%)) に、4-アミノ安息香酸およびエタノールを所定量加えて 2 : 1 共結晶が生成する組成である 9.3 : 5.7 : 85 (wt%) とし、攪拌時にモニタリングした。Fig. 10 はスペクト

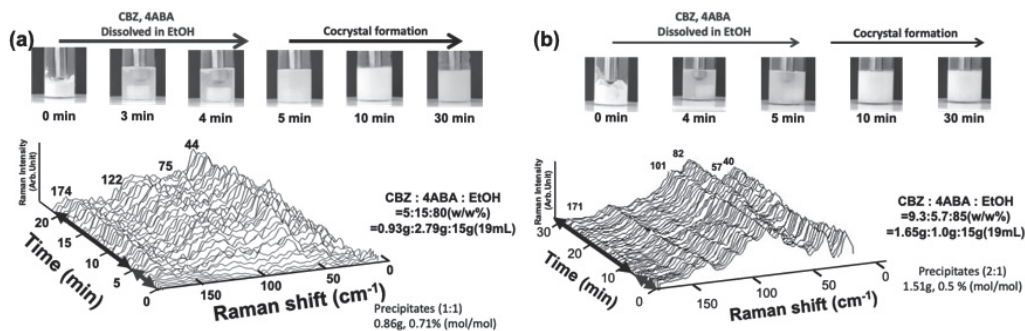


Fig. 8 共結晶の形成モニタリング (a) 1 : 1 CBZ-4ABA, (b) 2 : 1 CBZ-4ABA  
反応の様子と差スペクトル法により各低波数スペクトルから ethanol 単独のスペクトルを引いて得られた Waterfall plot  
CBZ : カルバマゼピン、4ABA : 4-アミノ安息香酸  
Copyright (2017) American Chemical Society

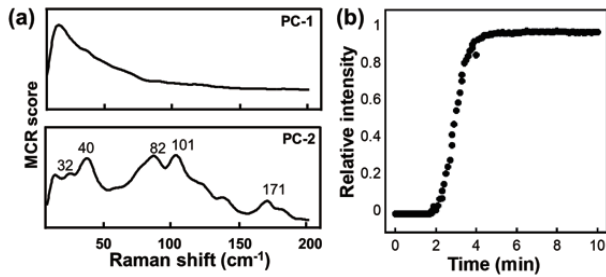


Fig. 9 カルバマゼピン：4-アミノ安息香酸：エタノール = 9.3 : 5.7 : 85 (wt%) 攪拌モニタリング (a) 低波数ラマンスペクトルをMCRにより解析して得られたPC-1ならびにPC-2のローディング、(b) 10分後のPC-2 (2 : 1共結晶の割合)の強度を1とした際のPC-1の経時変化  
Copyright (2017) American Chemical Society

ルデータをMCRにより得た1 : 1および2 : 1共結晶の強度をプロットしたものである。実験開始1時間程度で両者は交差し、3時間後まで徐々に上昇し、その後いずれもほぼ一定値を示した。したがって1 : 1

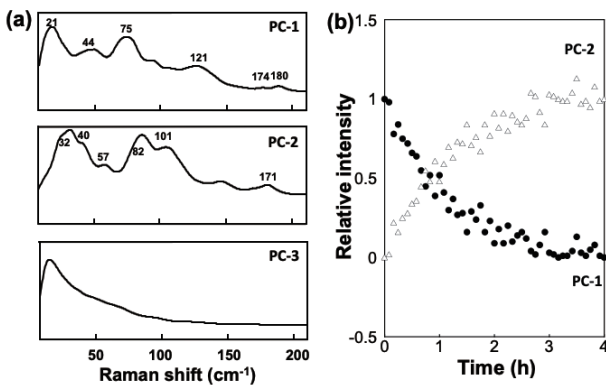


Fig. 10 1 : 1共結晶懸濁液(カルバマゼピン:4-アミノ安息香酸:エタノール=5 : 15 : 80 (w/w%) )中に、2 : 1共結晶が生成する組成となるように4-アミノ安息香酸およびエタノールを所定量加え攪拌した際のモニタリング (a) 低波数ラマンスペクトルをMCRすることで得られたPC-1, PC-2ならびにPC-3のローディング (b) PC-1 (1 : 1共結晶) およびPC-2 (2 : 1共結晶) の経時変化  
Copyright (2017) American Chemical Society

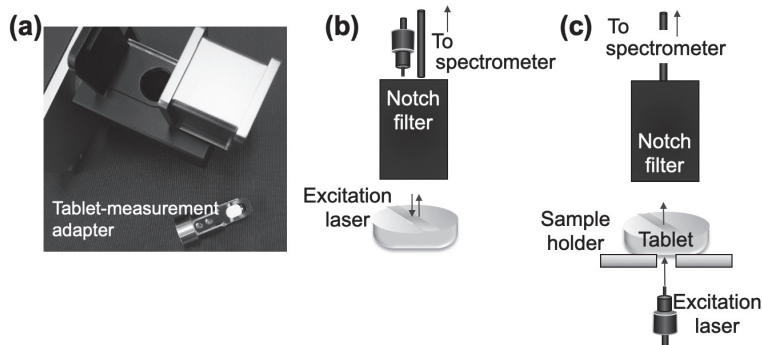


Fig. 11 反射および透過低波数ラマン測定アダプターと測定イメージ (a) サンプルアダプター、(b) 反射および (c) 透過測定のイメージ

共結晶が形成された懸濁液に2 : 1共結晶となるような組成とすることで、生成を期待する共結晶へと変化することが確認された。

#### 4 固形製剤中原薬結晶形ならびに共結晶の定量的評価

低波数ラマンスペクトルをケモメトリックス処理することでモニタリングを半定量的に評価できることが示された。したがってケモメトリックスの選択によって、低波数ラマンスペクトルの最大の特徴である結晶形の定量が可能と推察した。通常のラマン測定は照射したレーザーが試料表面で反射したスペクトルを取得する後方散乱測定が行われる。一方、レーザーを試料へ照射し生じたスペクトルを試料の反対側から取得する透過測定や空間的にオフセットされたスペクトルを取得する空間オフセット型ラマン分光法 (SORS) は、反射測定と比べて定量性が高いと言われている。低波数ラマンスペクトルにおける透過測定を可能にするため Fig. 11 に示すアダプターを開発した<sup>19)</sup>。このアダプターは励起光と検出部の位置により、透過と反射測定が可能である。

はじめに透過および反射測定を用いてカルバマゼピン I および III 形の低波数ラマンスペクトルを取得した (Fig. 12)。いずれの結晶形のスペクトルにおいても、同じ位置にピークを持っていることがわかった。なお、散乱強度は透過測定の方が反射測定と比べて低かった。

次に透過および反射測定の定量性を比較するため、III形カルバマゼピンを含む固形製剤を調製し、低波数ラマンスペクトルを取得後、Partial least squares (PLS) 回帰により予測濃度を算出した。Fig. 13 は実際に錠剤中に含まれるIII形結晶と予測値との関係を示す。比較項目は測定精度の Root mean square error of cross validation (RMSECV) および寄与率の  $R^2$  と

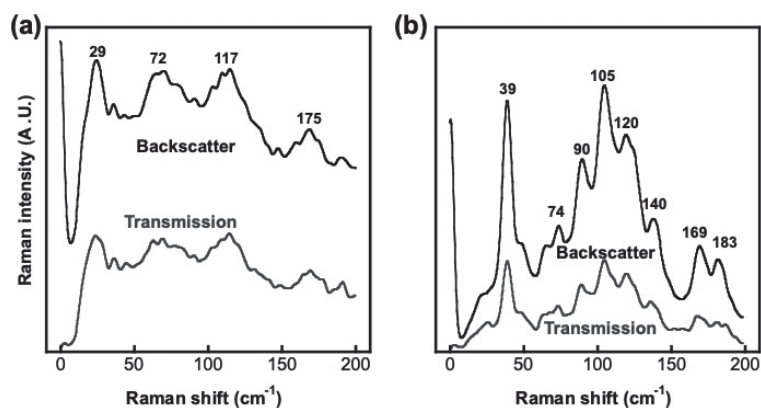


Fig. 12 カルバマゼピン (a) I 形および (b) III 形結晶の反射および透過低波数ラマンスペクトル

Copyright (2019) American Chemical Society

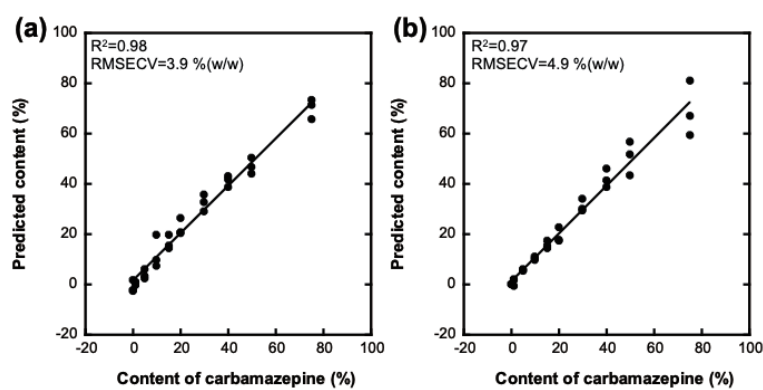


Fig. 13 (a) 透過および (b) 反射低波数ラマンスペクトルを PLS 処理することで求めた実際のカルバマゼピン III 形結晶含量と予測値との関係

Copyright (2019) American Chemical Society

した。なお、RMSECV は数値が小さいほど測定精度が高い。透過測定の RMSECV は 3.9 (反射：4.9)、 $R^2$  は 0.98 (反射：0.97) であり、反射測定のそれらと比較すると定量性が高いことが明らかとなった。

結晶形の識別ならびに定量が可能か検討するため、

I 形および III 形結晶を所定比混合した固形製剤を調製し、そのスペクトルから定量性を算出した。Fig. 14 はカルバマゼピン I 形および III 形の混合割合を変えた錠剤の低波数ラマンスペクトルと、それを元に PLS 処理することで求めた予測含量値と実際の結晶含量との

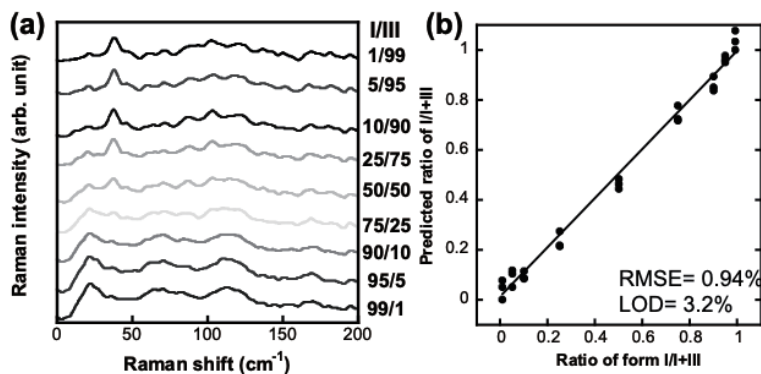


Fig. 14 低波数ラマンスペクトルによる錠剤中結晶割合の算出 (a) カルバマゼピン I 形および III 形の混合割合を変えた錠剤の低波数ラマンスペクトル, (b) それを元に PLS 処理することで求めた予測値と実際の結晶含量との関係

Copyright (2019) American Chemical Society

関係を示す。スペクトルは原料である結晶の割合に応じて変化がみられた。錠剤中の I 形結晶の実測値と PLS により求められた値をプロットすると検出下限は 3.2 % であることがわかった。

固体状態での結晶分析が必要な錠剤中共結晶とその多形ならびに元の結晶の定量にも適用した<sup>15)</sup>。多形が知られているカフェインとグルタル酸からなる共結晶を選択し、I、II 形共結晶、カフェインおよびグルタル酸が混在する錠剤を調製し、錠剤中の結晶を定量した。Fig. 15 は通常および低波数領域ラマンスペクトルをそれぞれ示す。通常領域ラマンスペクトルでは共結晶 I 形および II 形でスペクトルに違いは見られず結晶多形での識別は困難であった。一方、低波数領域ラマンスペクトルにおいては、I 形共結晶では 35  $\text{cm}^{-1}$ 、II 形では 40、55、67、82、および 105  $\text{cm}^{-1}$  に特徴的なピークが確認された。また、21 および 37  $\text{cm}^{-1}$  にピークが確認された原料の CAF、70 および 92  $\text{cm}^{-1}$  にピークが確認された GLA と共結晶は異なるスペクトルを示すことから、結晶多形間および原料との識別を行えることが示唆された。

II 形共結晶と原料の三成分と一定割合の添加剤を加えた錠剤について、透過および反射ラマンスペクトルを測定、その定量性を比較した。Fig. 16 は 10 種の組成の錠剤についてのラマンスペクトルを元に、PCA 解析を行い、PC-1 と 2 をプロットした結果を示す。透過は錠剤の組成を示す 3 成分相図のプロットを回転させたようなプロットとなった。一方、反射は透過と比較して、ばらつきが大きい傾向がみられた。

各成分の実際含有率とその予想値との関係は  $-200$   $-200 \text{ cm}^{-1}$  のスペクトルを PLS 回帰することで行った。Fig. 17 は各成分の実際含有率と PLS で求めた予想値との関係を示す。いずれの成分においても透過の方が反射よりも RMSECV が低いと定量性が高いことがわかった。これは反射測定が表面近傍のスペクトルを得るのに対し、透過測定は錠剤内部のスペクトルが得られるためであると考えられる。したがって、透過低波数ラマン分光法は錠剤中結晶だけでなく共結晶の定量にも有用な手法であることが示唆された。なお、実験当時最大レーザーの出力は数十ミリワット程度と現状のものと比較して 1/10 程度低かったため、最新の

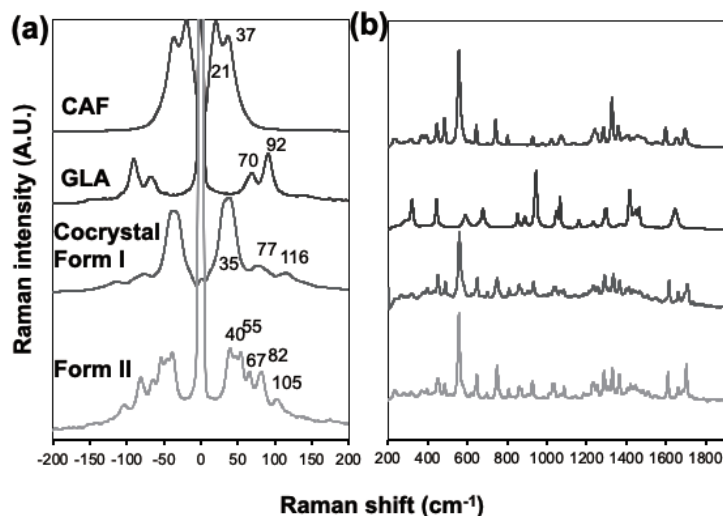


Fig. 15 CAF, GLA, I 形, II 形共結晶の通常および低波数ラマンスペクトル  
CAF: カフェイン、GLA: グルタル酸

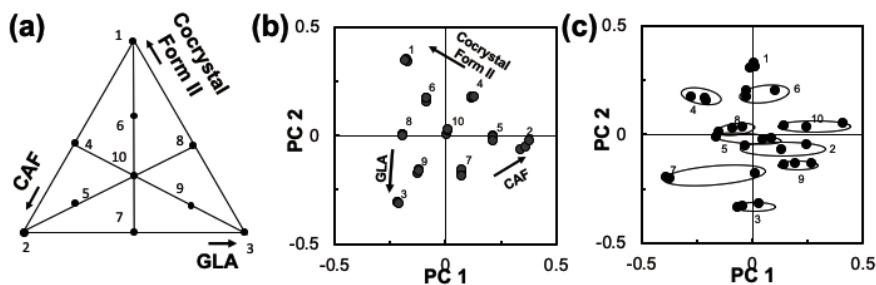


Fig. 16 結晶成分の組成と PCA 解析の結果、(a) 結晶セルロース 40 % とし、残りの結晶成分の組成 (b) 透過および (c) 反射スペクトルを PCA 解析した結果



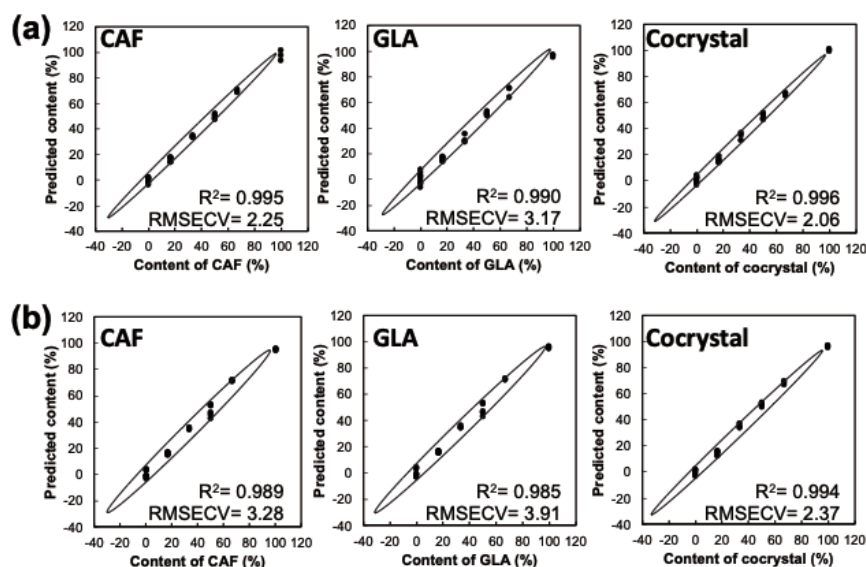


Fig. 17 錠剤に含まれている結晶の実際の含量と予測値との間の回帰直線。  
 (a) 透過型、(b) 反射型  
 Copyright (2019) American Chemical Society

装置を使用すれば定量性は向上していると考えられる。

以上より、本手法は錠剤中に混入または生成したわずかな結晶多形も検出可能であり、品質保証に有用な手法となることが期待できる。

## おわりに

低波数ラマン分光を用いることで結晶に特有のピークを示すスペクトルが得られる。低波数ラマンスペクトルは結晶多形間で結晶構造に起因した異なるスペクトルを示し、従来の粉末 X 線回折パターンと同様の扱いが可能と考えられる。溶液やアモルファスをはじめとした非結晶はこの領域にピークを持たないため、晶析プロセス中であれば結晶と溶媒のピークが重複せず簡単に結晶のみ識別ができる。透過低波数ラマンスペクトルをケモメトリックス処理することで定量的な評価も可能となり、固形製剤中の結晶成分の定量に応用可能な手法であることが示唆された。

## 謝辞

今回受賞の対象となったラマン分光法に関する研究は、明治薬科大学へ助教として赴任した 2015 年、分子製剤学研究室教授深水 啓朗 博士より与えて頂いたテーマである。材料研究をバックグラウンドにもつ筆者は、研究を始めた当初ラマン分光法についての知識はゼロに等しく、合成した化合物の官能基確認のための分析手法程度の認識だった。しかし、国立医薬品食品

衛生研究所薬品部主任 小出 達夫 博士ならびに株式会社テックアナリシス代表取締役 久田 浩史 博士にはスペクトルのケモメトリックスについてご指導を頂くとともに、新たな製剤分析法としての可能性を教えていただいた。米国 Ondax 社 (現 Coherent 社) より、新しく開発された結晶形に特異的なスペクトルの得られる低波数領域ラマン分析装置を使わせていただく機会も幸運であった。同社 CEO の Randy Heyler 氏、Carriere James 博士ならびに Roy Anjan 博士には、透過測定用装置の作成をしていただき研究として発展させることができた。また、本研究の一部は学部学生の卒業研究として行われた。上記の各位の懇切丁寧なご指導、ご鞭撻およびご協力により本研究を達成できた。関係各位にこの場をお借りして幸甚なる謝意を表します。

## 参考文献

- 1) S.R. Chemburkar, J. Bauer, K. Deming, H. Spiwek, K. Patel, J. Morris, R. Henry, S. Spanton, W. Dziki, W. Porter, J. Quick, P. Bauer, J. Donaubauer, B.A. Narayanan, M. Soldani, D. Riley, K. McFarland, Dealing with the Impact of Ritonavir Polymorphs on the Late Stages of Bulk Drug Process Development, *Org. Process Res. Dev.*, 4, 413-417 (2000).
- 2) B. Faller, G. Ottaviani, P. Ertl, G. Berellini, A. Collis, Evolution of the physicochemical properties of marketed drugs : can history

- foretell the future?, *Drug Discov. Today*, 16, 976-984 (2011).
- 3) S. Aitipamula, R. Banerjee, A.K. Bansal, K. Biradha, M.L. Cheney, A.R. Choudhury, G.R. Desiraju, A.G. Dikundwar, R. Dubey, N. Duggirala, P.P. Ghogale, S. Ghosh, P.K. Goswami, N.R. Goud, R.R.K.R. Jetti, P. Karpinski, P. Kaushik, D. Kumar, V. Kumar, B. Moulton, A. Mukherjee, G. Mukherjee, A.S. Myerson, V. Puri, A. Ramanan, T. Rajamannar, C.M. Reddy, N. Rodriguez-Hornedo, R.D. Rogers, T.N.G. Row, P. Sanphui, N. Shan, G. Shete, A. Singh, C.C. Sun, J.A. Swift, R. Thaimattam, T.S. Thakur, R. Kumar Thaper, S.P. Thomas, S. Tothadi, V.R. Vangala, N. Variankaval, P. Vishweshwar, D.R. Weyna, M.J. Zaworotko, Polymorphs, Salts, and Cocrystals : What's in a Name?, *Cryst. Growth Des.*, 12, 2147-2152 (2012).
  - 4) R. Shaikh, R. Singh, G.M. Walker, D.M. Croker, Pharmaceutical Cocrystal Drug Products : An Outlook on Product Development, *Trends Pharmacol. Sci.*, 39, 1033-1048 (2018).
  - 5) N. Schultheiss, A. Newman, Pharmaceutical Cocrystals and Their Physicochemical Properties, *Cryst. Growth Des.*, 9, 2950-2967 (2009).
  - 6) J. Lu, S. Rohani, Preparation and Characterization of Theophylline-Nicotinamide Cocrystal, *Org. Process Res. Dev.*, 13, 1269-1275 (2009).
  - 7) F.G. Vogt, J.S. Clawson, M. Strohmeier, A.J. Edwards, T.N. Pham, S.A. Watson, Solid-State NMR Analysis of Organic Cocrystals and Complexes, *Cryst. Growth Des.*, 9, 921-937 (2009).
  - 8) T. Vankeirsbilck, A. Vercauteren, W. Baeyens, G. Van der Weken, F. Verpoort, G. Vergote, J.P. Remon, Applications of Raman spectroscopy in pharmaceutical analysis, *TrAC, Trends Anal. Chem.*, 21, 869-877 (2002).
  - 9) A. Paudel, D. Rajjada, J. Rantanen, Raman spectroscopy in pharmaceutical product design, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 89, 3-20 (2015).
  - 10) P. Waldstein, L.A. Blatz, Low-frequency Raman spectra and molecular association in liquid formic and acetic acids, *J. Phys. Chem.*, 71, 2271-2276 (1967).
  - 11) G. Winterling, Very-low-frequency Raman scattering in vitreous silica, *Phys. Rev. B*, 12, 2432-2440 (1975).
  - 12) P.J. Larkin, J. Wasyluk, M. Raglione, Application of Low- and Mid-Frequency Raman Spectroscopy to Characterize the Amorphous-Crystalline Transformation of Indomethacin, *Appl. Spectrosc.*, 69, 1217-1228 (2015).
  - 13) K. Bērziņš, S.J. Fraser-Miller, K.C. Gordon, Recent Advances in Low-Frequency Raman Spectroscopy for Pharmaceutical Applications, *Int. J. Pharm.*, 120034 (2020).
  - 14) M. Inoue, H. Hisada, T. Koide, J. Carriere, R. Heyler, T. Fukami, In Situ Monitoring of Crystalline Transformation of Carbamazepine Using Probe-Type Low-Frequency Raman Spectroscopy, *Org. Process Res. Dev.*, 21, 262-265 (2017).
  - 15) M. Inoue, T. Osada, H. Hisada, T. Koide, T. Fukami, A. Roy, J. Carriere, R. Heyler, Solid-State Quantification of Cocrystals in Pharmaceutical Tablets Using Transmission Low-Frequency Raman Spectroscopy, *Anal. Chem.*, 91, 13427-13432 (2019).
  - 16) M. Inoue, H. Hisada, K. Takatori, T. Koide, T. Fukami, A. Roy, J. Carriere, Solid-State Analysis of Alpha-Cyclodextrin Inclusion Complexes Using Low-Frequency Raman Spectroscopy, *Anal. Chem.*, 93, 704-708 (2021).
  - 17) A. Jayasankar, L.S. Reddy, S.J.F.C.U.I.D.c.r.p. Bethune, N. Rodríguez-Hornedo, Role of Cocrystal and Solution Chemistry on the Formation and Stability of Cocrystals with Different Stoichiometry, *Cryst. Growth Des.*, 9, 889-897 (2009).
  - 18) M. Inoue, H. Hisada, T. Koide, J. Carriere, R. Heyler, T. Fukami, Real-Time Formation Monitoring of Cocrystals with Different Stoichiometries Using Probe-Type Low-Frequency Raman Spectroscopy, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 56, 12693-12697 (2017).
  - 19) M. Inoue, H. Hisada, T. Koide, T. Fukami, A. Roy, J. Carriere, R. Heyler, Transmission Low-Frequency Raman Spectroscopy for quantification of Crystalline Polymorphs in Pharmaceutical Tablets, *Anal. Chem.*, 91, 1997-2003 (2019).