

## 결정형이 생체이용률에 미치는 영향

손 영 택<sup>†</sup>

덕성여자대학교 약학대학

(2004년 9월 17일 접수 · 2004년 10월 18일 승인)

### Effect of Crystal Form on Bioavailability

Young Taek Sohn<sup>†</sup>

College of Pharmacy, DukSung Women's University, 132-714 Seoul, Korea

(Received September 17, 2004 · Accepted October 18, 2004)

**ABSTRACT**—Habit is the description of the outer appearance of a crystal. If the environment of a growing crystal affects its external shape without changing its internal structure, a different habit results. Crystal habit and the internal structure of a drug can affect bulk and physicochemical properties, which range from flowability to chemical stability. A polymorph is a solid crystalline phase of a given compound resulting from the possibility of at least two different arrangements of the molecules of that compound in the solid state. Chemical stability and solubility changes due to polymorphism can have an impact on a drug's bioavailability and its development program. During crystallization from a solution, crystals separating may consist of a pure component or be a molecular compound. Solvates are molecular complexes that have incorporated the crystallizing solvent molecule in their lattice. When the solvent incorporated in the solvate is water, it is called a hydrate. To distinguish solvates from polymorphs, which are not molecular compounds, the term pseudopolymorph is used. Identification of possible hydrate compounds is important since their aqueous solubilities can be significantly less than their anhydrous forms. Conversion of an anhydrous compound to a hydrate within the dosage form may reduce the dissolution rate and extent of drug absorption. An amorphous solid may be treated as a supercooled liquid in which the arrangement of molecules is random. Amorphous solids lack the three-dimensional long-range order found in crystalline solids. Since amorphous forms are usually of higher thermodynamic energy than corresponding crystalline forms, solubilities as well as dissolution rates are generally greater. A study on crystal form includes characterization of (1)crystal habit, (2)polymorphism, (3)pseudopolymorphism, (4)amorphous solid.

**Key words**—Crystal form, Crystal habit, Polymorphism, Pseudopolymorphism, Solvate, Hydrate, Amorphous solid, Bioavailability

새로 합성된 약물이 임상실험에 들어가기 전 단계인 동물 실험에서 충분히 효과를 나타낼 때 preformulation은 시작되며 이는 새로운 화합물의 물리화학적 성상(물성)에 초점을 맞추는 것으로 이 물성이야말로 제형개발에 직접적인 영향을 미치게 된다. 물성을 완전히 파악하게 되면 제형디자인을 할 수 있고 분자수식이 더 필요한가의 여부도 알 수 있게 된다. 물성연구자는 화합물의 이미 알려진 성상에 대한 정보를 획득하여야 하며, 이 물질이 어떻게 제제화되어 환자에게 투여될 것인가를 생각하여야 하는데 여기에 가장 크게 영향을 미치는 것은 용해도와 안정성이라 할 수 있을 것이다. 이 물성 연구의 일환으로서의 결정형에 관한 연구는 (1)crystal habit,

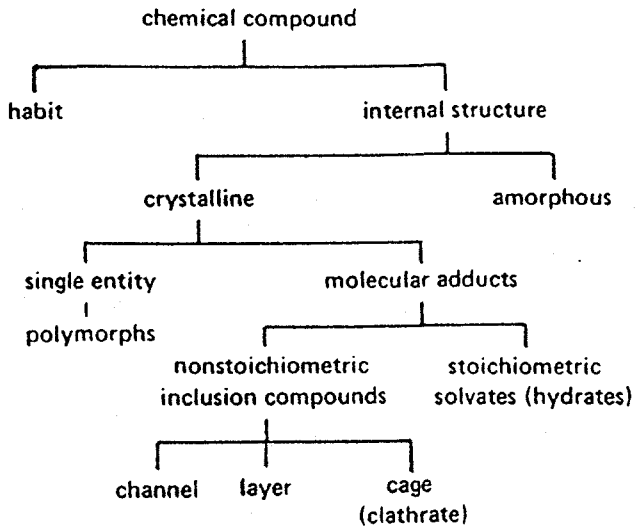
(2)polymorphism, (3)pseudopolymorphism, (4)amorphous solid에 관한 연구를 말하는 것으로 이들 간의 관계를 Scheme 1<sup>1)</sup>에 나타내었다.

### Crystal habit

#### Crystal habit의 정의

Scheme 1<sup>1)</sup>에서 보는 바와 같이 crystal habit은 결정의 외부구조에 해당되며 육안으로 보이는 것으로 결정의 내부구조의 차이인 polymorphism과는 다르다. 결정이 성장할 때 외부환경의 영향에 따라 결정 내부구조의 변화를 수반하지 않고 오로지 외부구조만 변화하는 것으로 tabular, platy, prismatic, acicular 및 bladed 등으로 불려진다.<sup>1)</sup> Crystal habit에 영향을 미치는 요인으로는 용매, cosolute, cosolvent,

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel :02)901-8164, E-mail : ytsohn@duksung.ac.kr



**Scheme 1**—Outline of differentiating habit and crystal chemistry of a compound (From J. Halebian, *J. Pharm. Sci.*, 64, 1269-1288, 1975).

흡착 가능한 다른 이온 등이 있다.<sup>2-11)</sup>

### Crystal habit의 약제학적 중요성

같은 용점과 같은 X-ray crystallographic pattern을 갖으면서도, 하나의 crystal habit은 타정이 잘 되는 반면에 다른 crystal habit은 타정 중에 장해(capping)가 일어나는 경우가 종종 있다.<sup>8-13)</sup> 이는 특정 결정면의 배향(preferred orientation)에 의한 것이다. 현탁주사액의 경우 plate type의 결정은 주사바늘을 쉽게 통과하지만 needle type의 결정은 주사바늘을 통과하지 않아 문제가 될 수 있다.<sup>12)</sup>

극성인 결정면이 크게 발달한 crystal habit의 경우 용출에 좋은 영향을 미칠 수 있다.

## Polymorphism

### Polymorphism의 정의

하나의 화합물이 고체상태로서 하나 이상의 분자배열구조, 즉 결정구조를 갖는 현상을 polymorphism, 즉 다형이라 한다.<sup>14-15)</sup> 1821년 Mitscherlich가 sodium phosphate에 2개의 서로 다른 결정형이 존재한다는 것을 발견한 이래, 수많은 유기 화합물, 무기 화합물이 두 가지 이상의 결정구조를 갖는다는 사실이 알려지게 되었으며 이 서로 다른 결정구조들을 modification이라 한다. 무기물질인 탄소는 다이아몬드와 흑연의 두 가지 modification으로 나타나며 이는 화합물이 아닌 원소의 경우이므로 다형이라 하지 않고 allotropy라고 한다. 여기서 결정구조라 함은 결정의 내부구조를 의미하는

것으로 육안으로 보이지 않는 것이며 Scheme 1에서 보는 바와 같이 결정의 외부구조인 crystal habit을 의미하는 것은 아니다. 결정구조는 cubic, tetragonal, hexagonal, orthorhombic, monoclinic, triclinic의 6가지 crystal system에 속하는 것으로 이들은 X, Y, Z 축의 길이인 a, b, c 그리고 X, Y, Z 축의 각인  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\Gamma$ 가 다르게 나타나게 된다. 고체의 가장 큰 특징이 분자간의 특정한 거리와 특정한 결합력이라는 사실을 생각하면 polymorphic modification들은 분자간의 거리와 결합력이 다르기 때문에 서로 다른 용점을 갖게 되며 따라서 용해도도 다르게 된다. 이외에도 밀도, 경도, 광학적 성질, 전기적 성질, anisotropy 즉 方向性, 증기압 등의 물리적인 성상이 다르게 된다. 그러나 화학적인 성상은 불변이다. 바로 이 점, 즉 화학적으로는 동일하나 물리적으로 다르다는 것이 polymorphism의 가장 중요한 특성이다.

### Polymorphic modification의 명명

Polymorphic modification의 명명에 대한 전 세계적으로 인정받는, 통일된 명명규약은 없다.<sup>16)</sup> 광범위하게 일반적으로 사용되는 방법은 용점 순서대로 로마 대문자 I, II, III, IV 등으로 표시하는 것으로 용점이 가장 높은 형이 I형이 되는 것이다. 그리스 문자  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\Gamma$ 로 표기하기도 한다.

### Polymorphism의 연구대상

Polymorphism의 연구대상은 다음과 같다.

- (1) 몇 개의 polymorphic modification이 존재하는가?
- (2) metastable form은 어느 정도로 불안정한가?
- (3) metastable form을 안정화할 수 있는가?
- (4) polymorphic modification들의 각각의 안정한 온도범위는?
- (5) polymorphic modification들의 용해도는 어떠한가?
- (6) 순도가 높고 안정한 polymorphic modification을 제조하는 방법은?
- (7) 용해도가 높은 metastable form이 제제공정(분쇄, 타정 등)을 거칠 때 형전환되지 않는가?

### Polymorphism의 연구방법

X-ray crystallography powder diffraction, thermal microscopy, thermal analysis, IR spectroscopy, near-IR, NMR, solubility 등의 방법이 있다.

X-ray crystallography powder diffraction-polymorphic modification들의 가장 큰 특징, 즉 서로 다른 결정구조를 갖기 때문에 분자들 간의 거리가 다르다는 점을 생각해 볼 때 polymorphism을 연구하는 가장 확실하면서도 직접적인 방법

론이라 할 수 있다.<sup>17-22)</sup> 실제로 thermal analysis나 IR spectroscopy를 사용하여 polymorphism의 존재를 확인할 수 없었던 물질을 X선 분말회절장치로 확인이 가능했던 경우가 많이 보고되었다. X선 분말회절장치로 시료를 측정하면 결정면들에 의해 X선이 회절되고 피크들의 2 $\theta$  각으로부터 결정면들의 거리를 알 수 있다. 통상 Hannabalt footprint라 하여 intensity가 가장 큰 5 피크들을 선택하여 그들의 2 $\theta$  각을 비교하는 방법을 가장 많이 사용한다. 가장 흔히 사용되는 X선의 파장은 Cu K $\alpha$  1과 Cu K $\alpha$  2의 0.15405 nm와 0.15444 nm이다. 회절 peak의 intensity와 시료의 농도 사이에는 정비례관계가 성립되므로 정량적인 연구도 가능하다.<sup>18)</sup> 이 방법은 비파괴적인 분석방법이므로 확인후 시료를 재사용할 수도 있고 측정에 필요한 시료량이 다른 어느 방법보다도 적다는 큰 장점도 갖고 있다. 따라서 신약개발연구에 매우 적합한 방법이다. 근래 X-ray crystallography powder diffraction장치의 sample holder를 가열할 수 있는 variable temperature X-ray powder diffractometry가 출시되어 X-ray powder diffractometry와 thermal analysis의 장점을 결합시킬 수 있게 되어 매우 유용하다.<sup>23,24)</sup>

**Thermal microscopy**—편광현미경에 hot stage를 부착시킨 것으로 polymorphism을 연구하는 매우 유용한 방법이라 할 수 있다. polymorphic modification들의 형전환 온도, 용점 등을 신속히 관찰할 수 있으며 사진촬영을 할 수 있다. 다만, 정량적인 기록이 불가능하기 때문에 현재 거의 사용되고 있지 않다.

**Thermal analysis**—열분석법에는 DTA(Differential thermal analysis), DSC(Differential scanning calorimetry), TGA(Thermogravimetric analysis), TMA(Thermomechanic analysis), Dilatometry 등이 있다. 이 중 TGA는 pseudopolymorphism연구에 사용된다. 시료의 물리적, 화학적 변화에 수반되는 열에너지의 증감을 추적하는 방법으로 용융, 승화, 비등, 결정수를 잃는 현상은 흡열반응이며, 결정화는 발열반응이다. DTA는 시료와 비교물질이 같은 열원에 의해 가열되는 것이고 DSC는 시료와 비교물질이 따로따로 다른 열원에 의해 가열되는 것이 차이점이고 비교물질은 측정온도 범위에서 변화되지 않는 것이어야 한다. DSC는 DTA가 더욱 발전된 것으로 시료와 비교물질간에 온도차가 존재하지 않도록 하기 위하여 필요한 추가 에너지를 기록하는 것이 그 측정원리로 시료의 용점, 용융에너지, 형전환 온도, 형전환 에너지를 정확히 측정할 수 있다.<sup>25-28)</sup> TGA는 시료를 가열하면서 시료중량의 변화를 측정하는 것으로 pseudopolymorphism연구에 필수적이다. TMA는 가열중의 시료의 팽창이나 점탄성의 변화를 측정하는 것이다. Dilatometry는 가열

중의 시료의 부피변화를 측정하는 것이다.

**IR spectroscopy**—신속하면서도 정성, 정량적인 연구가 가능하며<sup>29)</sup> 주로 FT-IR을 사용하며 최근에는 Near-IR의 도입으로 인하여 Near-IR을 이용한 polymorphism연구가 많이 이루어지고 있다.<sup>30-33)</sup>

**NMR**—이 방법으로도 polymorphism연구를 수행할 수는 있으나<sup>34)</sup> 사용례가 많지 않다.

**용해도 및 용해속도**—여러 온도에서의 용해도 및 용해속도를 측정하는 이 방법은 polymorphism의 이론에서 보듯이 당연한 것으로 많이 사용되는 방법이기도 하며 이는 생물약제학적 관심사뿐만 아니라 형전환 온도와 형전환 에너지에 대한 정량적인 측정이 가능하다는 장점도 있다.<sup>35)</sup> 여러 온도에서의 두 가지 modification의 포화농도를 측정하여 Van't Hoff의 식에 대입하여 용해도의 log값을 절대온도의 역수에 대하여 그릴 때 직선이 성립되며 이 직선의 기울기는  $-\Delta H_o/R$ 이 되며 두 가지 modification의 용해 enthalpy의 차이가 전환에너지이다. 두 가지 modification의 직선들의 교차점의 온도가 형전환 온도다. 용해속도법은 Arrhenius의 식에 따라 행하여지며 용해속도의 log값을 절대온도의 역수에 대하여 그리면 직선이 성립되며 두 직선의 기울기와 교차점에서 전환에너지와 형전환 온도를 알 수 있다.

### Polymorphism의 약제학적 중요성

Polymorphic modification들은 용해도와 안정성에 차이가 있다는 점 때문에 polymorphism은 약제학적으로 매우 중요하다. 특히 생물약제학적 관점에서 볼 때 생체이용률을 생각해서 일반적으로 용해가 잘 되는 형을 선호하게 된다.<sup>35)</sup> 바람직한 형을 선택하는 것이 매우 중요하다. 그러나 단순히 용해가 잘 되는 형을 선택하면 모든 문제가 다 끝나는 것이 아니고 형전환 여부를 연구해야 한다. 용해가 잘 되는 형은 준안정형(metastable modification)이며 따라서 용해가 잘 안 되는 형보다 상대적으로 불안정하다. 따라서 용해가 잘 되는 준안정형이 보관 중에 전환되는가 여부를 연구해야 하며 또한 제제공정(분쇄, 타정 등)을 거칠 때 준안정형이 용해가 잘 안 되는 안정형으로 전환될 수 있으므로 이를 연구해야 한다.<sup>36-40)</sup> 즉, 제제학적으로 바람직한 형의 선택<sup>41-43)</sup>뿐 아니라 이 형을 보관할 때, 제제공정을 거칠 때, 안정형으로 전환되는가 여부를 연구하는 것이 반드시 필요하다. 고품제제의 흡수에 있어 용출이 율속단계이므로<sup>44-52)</sup> polymorphism을 나타내는 주약을 사용할 경우 생물학적 동등성 문제가 일어날 수 있다.<sup>53-57)</sup> 열역학적으로 불안정한 metastable modification으로 제제화할 경우 용해가 잘 되므로 생체이용률이 높아지게 된다. 따라서 polymorphism을 나타내는 주약을 제제

화할 경우 제제간의 우열의 문제 즉, 생물학적 동등성 문제가 나타나게 된다.

의약품에 사용되는 주약들의 경우 89% 정도가 polymorphism을 나타냈다는 보고<sup>58)</sup>가 있을 정도이며 필자의 연구경험으로도 그 정도가 아닐까 생각하고 있다.<sup>59)</sup> 주약분자들의 구조가 점점 복잡해져 가고 있는 추세를 볼 때 분자들의 3차원 배열상태의 차이인 polymorphism이 더욱 문제가 되리라고 생각된다.

반면 polymorphism이 존재하는 약물들에 대한 약전의 언급은 대단히 불충분하다.<sup>60)</sup>

D. Giron은 600가지 이상의 약물의 polymorphism을 연구하여 보고한 바 있다.<sup>25)</sup>

polymorphism이 특히 문제가 되었던 주약들의 예를 몇 가지만 들어 보겠다.

**Chloramphenicol palmitate**—chloramphenicol palmitate는 세 개의 결정형 다형 A, B, C와 무정형이 존재한다고 보고되어<sup>53)</sup> polymorphism이 bioequivalence에 영향을 미치는 첫 번째 사례가 되었다.

**Sulfa drugs**—sulfamethoxazole, sulfapyridine, sulfisoxazole, sulfabenzamide, sulfamethoxydiazine, sulfamethoxypyridazine, sulfaethidol, sulfaguanidine, sulfacetamide, sulfadiazine, sulfamerazine, sulisomidine, sulfadimethoxine의 다형에 대하여 보고되었다.<sup>61-69)</sup>

**Cimetidine**—cimetidine은 네 개의 다형과 세 개의 1수화물이 보고되었다.<sup>70-74)</sup>

**Steroid**—prednisolone, methylprednisolone, fluprednisolone, testosterone, estradiol, spironolactone, progesterone의 다형에 대하여 보고되었다.<sup>50,75-80)</sup>

**Phenylbutazone**—phenylbutazone은 4개의 다형이 존재하는 것으로 보고되었다.<sup>81-84)</sup>

**Cefa drugs**—cephalexin, cephadrin, cefaclor, cephazoline sodium, cefotaxime sodium, cephalothin sodium의 다형에 대하여 보고되었다.<sup>46,48,49,85-87)</sup>

**Piroxicam**—piroxicam은 4개의 형이 보고되었다.<sup>45,88-96)</sup>

## Pseudopolymorphism

### Pseudopolymorphism의 정의

Pseudopolymorphism은 polymorphism과 유사하여 가끔씩 혼동되기도 하나 polymorphism은 화학적으로는 동일하나 물리적으로만 다르지만 pseudopolymorphism은 화학적으로도 다르고 물리적으로도 다른 것이다. 따라서 pseudopolymorphism이라 명명하였다. 이는 주로 용매화물(solvate)의 경

우로 결정격자내에 용매분자가 들어가서 결정을 구성하고 있는 것이다.<sup>1,14,97,98)</sup> 용매가 물일 경우 수화물(hydrate)라고 한다. pseudopolymorphic modification들도 또한 polymorphism을 나타낼 수 있다.<sup>99)</sup>

### Pseudopolymorphism의 연구방법

Pseudopolymorphism의 정의를 생각해 보면 polymorphism에 사용되었던 방법들이 여기서도 다 사용될 수 있다는 점은 자명하다. 특히, thermal analysis, X-ray crystallography powder diffraction, IR spectroscopy등이 많이 사용되며 polymorphism 연구에는 사용되지 않으나 pseudopolymorphism 연구에만 사용되는 것이 TGA로서 이는 시료를 가열하면서 시료중량의 변화를 측정하는 것으로 pseudopolymorphism 연구에 필수적이다. pseudopolymorphism 연구에는 DSC와 TGA를 같이 사용하는 것이 일반적이다.

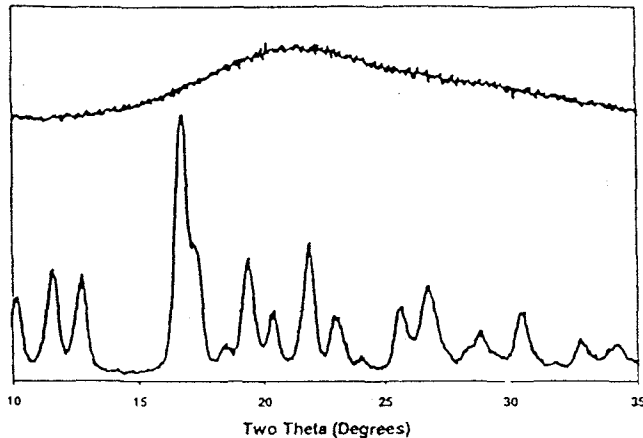
### Pseudopolymorphism의 약제학적 중요성

Polymorphism의 경우와 같이 pseudopolymorphic modification들도 물리적인 성상이 다르기 때문에 용해도와 용해속도가 달라서 결과적으로 bioavailability에 차이가 있어 bioequivalence의 문제가 나타난다.<sup>100-106)</sup> 그러나 polymorphism과는 달리 pseudopolymorphic modification들은 화학적으로도 다르기 때문에 pseudopolymorphism이라고 명명한 것이다. pseudopolymorphism의 여러 modification들의 용해도에 대하여는 solvate > anhydrate > hydrate의 순이라고 알려져 왔으나 이 이론과는 다른 실험결과들이 보고되고 있다. 이를 설명하기 위하여 많은 연구들이 수행되었으며 pseudopolymorphic modification들에 다시 polymorphism이 존재하는 경우, 위의 결과들에 대한 설명이 가능하다. 또한 anhydrate가 hydrate로, hydrate가 anhydrate로 전환이 가능하다.<sup>107-115)</sup> USP/NF에는 90가지 이상의 수화물이 수재되어 있다.

## Amorphous solid

### Amorphous solid의 정의

무정형 고체는 supercooled liquid로서 대표적인 예가 바로 유리이다. 결정격자 내에서의 구성물질(분자, 원자, 이온)의 반복되는 배열이 결정성의 특징이라면 고체이기는 하나 구성물질의 반복성이 결여된 상태가 바로 무정형 고체라 할 수 있다. 하나의 물질이 결정형과 무정형으로 나타날 수 있다면 결정형과 무정형은 명확한 경계가 존재하는 절대적인 개념이 아니라 Figure 1에서 보듯이 X-ray crystallographic pattern에서 broad, diffuse halo가 나타나는가의 차이로만 구



**Figure 1**—X-ray powder diffraction patterns for amorphous (top) and crystalline (bottom) indomethacin (From L.R. Hilden and K.R. Morris, *J. Pharm. Sci.*, 93, 3-12, 2004).

별되는 것이다.<sup>116-119)</sup> 무정형을 제조하는 방법은 대부분 급속냉각을 시키거나 분쇄하는 것이다.

#### Amorphous solid의 연구방법

Polymorphism의 연구에 사용되는 기기들, 즉 X-ray crystallography powder diffraction, thermal microscopy, thermal analysis, IR spectroscopy, near-IR, NMR, solubility 등의 방법이 amorphous solid의 연구에도 사용된다.

#### Amorphous solid의 약제학적 중요성

열역학적으로 안정한 결정형과는 다르게 무정형 고체는 열역학적으로 매우 불안정한 상태이며, 따라서 무정형 고체는 결정형보다 용출속도가 빠르며 용해도도 크다. 결과적으로, 화학적으로 동일한 화합물이지만 생체이용률이 다르다.<sup>120-124)</sup> 노보바이오신의 경우 무정형은 결정형보다 용해도가 10배 이상 크기 때문에 경구투여했을 때 위장관에서 흡수가 더욱 잘 된다. 노보바이오신 현탁주사액의 경우 무정형은 안정한 결정형으로 전환되어 생체이용률이 나빠지기 때문에 무정형의 결정형으로의 전환을 억제하는 것이 중요하다.<sup>125-134)</sup> 이 경우, methylcellulose, PVP, sodium alginate, propylene glycol, algin을 가하여 무정형의 결정형으로의 전환을 억제한다. Insulin 현탁주사액의 경우 내상인 고체의 결정도 (crystallinity)가 지속시간을 결정짓는다. 무정형의 경우 속히 용해되어 빠른 효과를 나타내며 지속시간은 짧고, 결정형의 경우 서서히 용해되므로 효과는 느리게 나타나지만 지속시간은 길게 된다. 무정형은 전체가 다 무정형일 수도 있지만 부분적으로만 무정형일 수도 있다. 이 경우, 하나의 물질 안에 결정형 부분과 무정형 부분이 혼재되어 나타난다. 결정성

약물이 분쇄, 동결건조, 조립, 건조 등의 제제공정에 의하여 무정형으로 전환될 확률이 매우 높다. 결정성 약물의 용해도가 매우 낮을 경우 무정형이며 매우 수용성인 첨가제를 이에 가하여 혼합하여 용해도를 향상시켜 생체이용률을 높이는 것이 일반적이며 starch, lactose, PVP, microcrystalline cellulose 등 대부분의 첨가제들이 무정형이거나 부분적으로 무정형인 경우가 많다. polymorphism이나 pseudopolymorphism과는 달리 대부분의 약물이 무정형으로 존재할 수 있기 때문에 amorphous solid의 경우 보고된 예를 들지 않아도 된다고 생각된다.

#### 앞으로의 연구추세와 전망

주약분자들의 구조가 점점 복잡해져 가고 있는 추세를 볼 때 분자들의 3차원 배열상태의 차이인 polymorphism이 더욱 문제가 되리라고 생각된다.

최근 컴퓨터를 이용하여 3차원 공간에서의 분자의 배치상태를 예측하는 방법이 시도되고 있으나 현재로는 시작단계에 불과하며 미래에는 polymorphism연구에 큰 도움이 될 것이라 기대되고 있다.<sup>135)</sup>

Polymorphism을 나타내는 주약을 제제화할 경우 제제간의 우열의 문제 즉, 생물학적 동등성 문제가 나타나게 된다. 바로 이 이유로 polymorphism을 포함하는 결정형에 관한 연구가 매우 중요성을 띠고 있으며 특히 이 시점에서 더욱 각광을 받고 있다. 그러나, 유감스럽게도 polymorphism과 pseudopolymorphism, amorphous solid를 포함하는 결정형에 관한 약전의 언급은 중요성에 비하여 대단히 불충분하다.<sup>60)</sup> USP를 예로 들면, amifostine, carbamazepine등에 대하여는 X-ray diffraction pattern이 reference standard와 같아야 한다는 점을 명기해 놓았으며, cefaxim 항생제를 비롯한 83종의 약물에 대하여 결정성 시험(crystallinity test)을 언급하고 있는데 편광현미경으로 관찰하여 색이 나타나는 정성적인 시험방법을 제시하고 있어 정량적인 접근은 시도되고 있지 않다. 특히, cefuroxime axetil과 idarubicin hydrochloride의 경우 결정성시험을 더욱 강조하여 언급하고 있다. pseudopolymorphism측면에서도 cefadroxil의 경우 수분함량 %를 명기하는 방법으로 수화물을 규정하고 있는데 그치고 있다. 수화물로 존재하는 약물의 존재확률이 높아 의약품으로서의 사용확률과 신약으로서의 개발확률이 매우 높다는 점에 비추어 한 두 가지 약물에 국한된 약전의 언급은 대단히 실망스럽다.

Pseudoephedrine hydrochloride의 경우 melting range를 규정하면서 182°C와 186°C 사이에서 용융되어야 하며 용융의 시작온도와 종료온도의 차는 2°C를 넘으면 안 된다는 식

으로 언급하고 있으며 많은 약물의 경우 melting range에 관하여 이런 식으로 언급되어 있다. 이러한 규정은 약물의 순도에 관한 규제인 동시에 구체적으로 용융온도를 설정함으로써 다형에 대한 규제의 의미도 내포하고 있다고 생각된다.

또한 생물학적 동등성에 관계되기 때문에 식품의약품안전청등의 규제기관에서도 의약품관리 측면에서 그 중요성에 주목하고 있다. 현재까지 다형이 알려진 약물들에 대한 "case study"가 필요하며 이에 따라 enalapril maleate, ranitidine hydrochloride, terazosin hydrochloride, torsemide, carbamazepine, warfarin sodium, cefuroxime axetil 등 7종의 약물에 대하여 검토<sup>136)</sup>되었으며 생체이용률에 대한 결정형의 영향이 크다는 점에서 볼 때, 이 방면 연구의 필요성이 부각되고 있다는 점을 강조하고 싶다.

## 문 헌

- 1) J. Halebljan, Characterization of habits and crystalline modification of solids and their pharmaceutical applications, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1269-1288 (1975).
- 2) A. Nokhodchi, N. Bolourtchian and R. Dinarvand, Crystal modification of phenytoin using different solvents and crystallization conditions, *Int. J. Pharm.*, **250**, 85-97 (2003).
- 3) A.H.L. Chow, P.K.K. Chow, Z. Wang and D.G.W. Grant, Modifications of acetaminophen crystals: influence of growth in aqueous solutions containing p-acetoxyacetanilide on crystal properties, *Int. J. Pharm.*, **24**, 239-258 (1985).
- 4) M.N. Femi-Oyewo and M.S. Spring, Studies on paracetamol crystals produced by growth in aqueous solutions, *Int. J. Pharm.*, **112**, 17-28 (1994).
- 5) H.A. Garekani, J.L. Ford, M.H. Rubinstein and A.R. Rajabi-Siahboomi, Formation and compression characteristics of prismatic polyhedral crystal and thin plate like crystals of paracetamol, *Int. J. Pharm.*, **187**, 77-89 (1999).
- 6) J.D. Gordon and A.H.L. Chow, Modification of phenytoin crystals: influence of 3-propanoyloxymethyl-5, 5-diphenylhydantoin on solution-phase crystallization and related crystal properties, *Int. J. Pharm.*, **79**, 171-181 (1992).
- 7) K. Kachrimanis, G. Ktistis and S. Malamataris, Crystallization conditions and physicochemical properties, of ibuprofen-Eudragit S100 spherical crystal agglomerates prepared by the solvent-change technique, *Int. J. Pharm.*, **173**, 61-74 (1998).
- 8) H.A. Garekani, J.L. Ford, M.H. Rubinstein and A.R. Rajabi-Siahboomi, Highly compressible paracetamol: crystallization and characterization, *Int. J. Pharm.*, **208**, 87-99 (2000).
- 9) D. Kaul, N.T. Nguyen and S. Venkataram, Crystal habit modifications and altered tableting characteristics, *Int. J. Pharm.*, **88**, 345-350 (1992).
- 10) P.V. Marshall and P. York, Crystallization solvent induced solid-state and particulate modifications of nitrofurantoin, *Int. J. Pharm.*, **55**, 257-263 (1989).
- 11) K.V.R. Prasad, R.I. Ristic, D.B. Sheen and J.N. Sherwood, Crystallization of paracetamol from solution in the presence and absence of impurity, *Int. J. Pharm.*, **215**, 29-44 (2001).
- 12) J.W. Shell, X-ray and crystallographic applications in pharmaceutical research III. crystal habit quantitation, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 100-101 (1963).
- 13) P.V. Marshall and P. York, The compaction properties of nitrofurantoin samples crystallised from different solvents, *Int. J. Pharm.*, **67**, 59-65 (1991).
- 14) J. Halebljan and W. McCrowne, Pharmaceutical applications of polymorphism, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 911-929 (1969).
- 15) R. Huettnerrauch, Fundamentals of Pharmaceutics, *Acta Pharm. Technol.*, **34**, 1-10 (1988).
- 16) A. Gruenenberg, Polymorphie und thermische Analyse pharmazeutischer Wirkstoffe, *Pharmazie in unserer Zeit*, **26**, 224-231 (1997).
- 17) Y.H. Kiang, A. Huq, P.W. Stephens and W. Xu, Structure determination of enalapril maleate form II from High-Resolution X-ray powder diffraction data, *J. Pharm. Sci.*, **92**, 1844-1853 (2003).
- 18) R. Suryanarayanan, Determination of the relative amounts of anhydrous carbamazepine(C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O) and carbamazepine dihydrate(C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O·2H<sub>2</sub>O) in a mixture by powder X-ray diffractometry, *Pharm. Res.*, **6**, 1017-1024 (1989).
- 19) B. Bachet, X-ray characterization of the triclinic polymorph of carbamazepine, *J. Pharm. Sci.*, **86**, 1062-1065 (1997).
- 20) M.M.J. Lowes, M.R. Cairra, A.P. Lotter and J.G. van der Watt, Physicochemical properties and X-ray structural studies of the trigonal polymorph of carbamazepine, *J. Pharm. Sci.*, **76**, 744-752 (1987).
- 21) P.J. Cox and J.L. Wardell, Studies of polymorphism in three compounds by single crystal X-ray diffraction, *Int. J. Pharm.*, **194**, 147-153 (2000).
- 22) S. Yamamura and Y. Momose, Quantitative analysis of crystalline pharmaceuticals in powders and tablets by a pattern-fitting procedure using X-ray powder diffraction data, *Int. J. Pharm.*, **212**, 203-212 (2001).
- 23) S. Rastogi, M. Zakrzewski and R. Suryanarayanan, Investigation of solid-state reactions using variable temperature X-ray powder diffractometry. I. Aspartame hemihydrate, *Pharm. Res.*, **18**, 267-273 (2001).
- 24) S.K. Rastogi, M. Zakrzewski and R. Suryanarayanan, Investigation of solid-state reactions using variable temperature X-ray powder diffractometry. II. Aminophylline monohydrate, *Pharm. Res.*, **19**, 1265-1273 (2002).
- 25) D. Giron, Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates, *Thermochim. Acta*, **248**, 1-59 (1995).
- 26) N. Ohnishi, T. Yokoyama and K. Kuroda, Isothermal transition of polymorphic forms of some drugs, *Pharm. Tech. Japan*, **3**, 355-360 (1987).
- 27) H.H.Y. Tong, B. Yu. Shekunov, P. York and A.H.L. Chow,

- Thermal analysis of trace levels of polymorphic impurity in salmeterol xinafoate samples, *Pharm. Res.*, **20**, 1423-1429 (2003).
- 28) G.L. Perlovich, L.Kr. Hansen and A. Bauer-Brandl, Interrelation between thermochemical and structural data of polymorphs exemplified by diflunisal, *J. Pharm. Sci.*, **91**, 1036-1045 (2001).
  - 29) S.L. Wang, S.Y. Lin and Y.S. Wei, Transformation of metastable forms of acetaminophen studied by thermal Fourier transform Infrared (FT-IR) microspectroscopy, *Chem. Pharm. Bull.*, **50**, 153-156 (2002).
  - 30) M. Blanco and A. Villar, Development and validation of a method for the polymorphic analysis of pharmaceutical preparations using near infrared spectroscopy, *J. Pharm. Sci.*, **92**, 823-830 (2003).
  - 31) J.P. Higgins, S.M. Arrivo and R.A. Reed, Approach to the determination of hydrate form conversions of drug compounds and solid dosage forms by near-IR spectroscopy, *J. Pharm. Sci.*, **92**, 2303-2316 (2003).
  - 32) A.D. Patel, P.E. Luner and M.S. Kemper, Low-level determination of polymorph composition in physical mixtures by near-infrared reflectance spectroscopy, *J. Pharm. Sci.*, **90**, 360-370 (2001).
  - 33) A.D. Patel, P.E. Luner and M.S. Kemper, Quantitative analysis of polymorphs in binary and multi-component powder mixtures by near-infrared reflectance spectroscopy, *Int. J. Pharm.*, **206**, 63-74 (2000).
  - 34) R. Suryanarayanan and T.S. Wiedmann, Quantitation of the relative amounts of anhydrous carbamazepine ( $C_{15}H_{12}N_2O$ ) and carbamazepine dihydrate ( $C_{15}H_{12}N_2O \cdot 2H_2O$ ) in a mixture by solid-state nuclear magnetic resonance(NMR), *Pharm. Res.*, **7**, 184-187 (1990).
  - 35) M. Kuhnert-Brandstaetter and A. Burger, Untersuchungen zum Aufloesungsverhalten polymorpher, pseudopolymorpher und amorpher Phasen von Arzneimitteln, *Pharm. Ind.*, **34**, 187-190 (1972).
  - 36) H. Junginger, Modifikationsumwandlungen durch mechanische Bearbeitung, *Pharm. Ind.*, **39**, 68-71 (1977).
  - 37) G.G.Z. Zhang, C. Gu, M.T. Zell, R.T. Burkhardt, E.J. Munson and D.J.W. Grant, Crystallization and transitions of sulfamerazine polymorphs, *J. Pharm. Sci.*, **91**, 1089-1100 (2002).
  - 38) T.D. Davis, G.E. Peck, J.G. Stowell, K.R. Morris and S.R. Byrn, Modeling and monitoring of polymorphic transformations during the drying phase of wet granulation, *Pharm. Res.*, **21**, 860-866 (2004).
  - 39) S. Yada, M. Ohya, Y. Ohuchi, T. Hamaura, N. Wakiyama, F. Usui, A. Kusai and K. Yamamoto, Solid phase transition of CS-891 enantiotropes during grinding, *Int. J. Pharm.*, **255**, 69-79 (2003).
  - 40) K. Urakami and A.E. Beezer, A kinetic and thermodynamic study of seratrodist polymorphic transition by isothermal microcalorimetry, *Int. J. Pharm.*, **257**, 265-271 (2003).
  - 41) C. Sun and D.J.W. Grant, Influence of crystal structure on the tableting properties of sulfamerazine polymorphs, *Pharm. Res.*, **18**, 274-280 (2001).
  - 42) T. Yoshinari, R.T. Forbes, P. York and Y. Kawashima, The improved compaction properties of mannitol after a moisture-induced polymorphic transition, *Int. J. Pharm.*, **258**, 121-131 (2003).
  - 43) M. Mirmehrabi, S. Rohani, K.S. Keshava Murthy and B. Radatus, Improving the filterability and solid density of ranitidine hydrochloride form 1, *J. Pharm. Sci.*, **93**, 1692-1700 (2004).
  - 44) Y.T. Sohn and S.H. Jung, Effect of crystal form on dissolution and stability of droperidol, *Yakhak Hoeji*, **40**, 375-381 (1996).
  - 45) Y.T. Sohn, Dissolution and transformation of crystal form of piroxicam, *Yakhak Hoeji*, **40**, 513-521 (1996).
  - 46) Y.T. Sohn and S.H. Park, Effects of crystal modification of cephalothin sodium on dissolution and stability, *Yakhak Hoeji*, **41**, 321-327 (1997).
  - 47) Y.T. Sohn and B.Y. Um, Dissolution of crystal form of glibenclamide, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **27**, 233-239 (1997).
  - 48) Y.T. Sohn and H.K. Kim, Dissolution of crystal form of cephotaxime sodium, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **28**, 81-85 (1998).
  - 49) Y.T. Sohn and J.S. Kim, Effect of crystal form on dissolution of cephradine, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **28**, 115-119 (1998).
  - 50) Y.T. Sohn and E.S. Do, Effect of crystal form on dissolution of prednisolone, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **33**, 99-103 (2003).
  - 51) S. Roy, K.S. Alexander, A.T. Riga and K. Chatterjee, Characterization of physical mixtures and directly compressed tablets of sulfamerazine polymorphs: Implications on in vitro release characteristics, *J. Pharm. Sci.*, **92**, 747-759 (2003).
  - 52) Y. Yoshihashi, H. Kitano, E. Yonemochi and K. Terada, Quantitative correlation between initial dissolution rate and heat of fusion of drug substance, *Int. J. Pharm.*, **204**, 1-6 (2000).
  - 53) A.J. Aguiar, J. Krc jun, A.W. Kinkel and J.C. Samyn, Effect of polymorphism on the absorption of chloramphenicol from chloramphenicol palmitate, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 847-853 (1967).
  - 54) G. Opalchenova and G.N. Kalinkova, Evaluation of a new polymorph azlocillin sodium by its antibacterial activity, *Int. J. Pharm.*, **153**, 263-265 (1997).
  - 55) Y. Kobayashi, S. Ito, S. Itai and K. Yamamoto, Physicochemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and dihydrate, *Int. J. Pharm.*, **193**, 137-146 (2000).
  - 56) Y.T. Sohn, Effect of polymorphism on bioavailability of amoxicillin, *Yakhak Hoeji*, **39**, 438-443, (1995).
  - 57) Y.T. Sohn and S.Y. Kim, Effect of crystal form on in vivo topical anti-inflammatory activity of corticosteroids, *Arch. Pharm. Res.*, **25**, 556-559 (2002).
  - 58) A. Gruenberg, Poymorphie und Thermische Analyse pharmazeutischer Wirkstoffe, *Pharmazie in unserer Zeit*, **26**, 224-231 (1997).
  - 59) Y.T. Sohn, Pharmaceutical application of polymorphism, *Pharmakon*, **21**, 500-516 (1991).
  - 60) L. Borka, Review on crystal polymorphism of substances in

- the European Pharmacopoeia (Fasculae 1 to 12), Part 1, *Pharmeur.*, **7**, 574-585 (1995).
- 61) A. Burger and U.J. Griesser, Charakterisierung und Identifizierung von 11 Kristallformen von Succinylsulfathiazol, *Sci. Pharm.*, **57**, 293-305 (1989).
  - 62) A. Burger and R.D. Dialer, Neue Untersuchungsergebnisse von Polymorphie von Sulfathiazol, *Pharm. Acta Helv.*, **58**, 72-78 (1983).
  - 63) A. Burger, K. Schulte and R. Ramberger, Aufklärung thermodynamischer Beziehungen zwischen fünf polymorphen Modifikationen von Sulfapyridin mittel DSC, *J. Therm. Anal.*, **19**, 475-484 (1980).
  - 64) M.A. Moustafa, A.R. Ebian, S.A. Khalil and M.M. Motawi, Sulfamethoxydiazine crystal forms, *J. Pharm. Pharmacol.*, **23**, 868-874 (1971).
  - 65) H.O. Lin, N.C. Baenziger and J.K. Guillary, Physical properties of four polymorphic forms of sulfanilamide I: Densities, refractive indexes, and X-ray diffraction measurements, *J. Pharm. sci.*, **63**, 145-146 (1974).
  - 66) E.G. Shami, P.D. Bernardo, E.S. Rattie and L.J. Ravin, Kinetics of polymorphic transformation of sulfathiazol form I, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 1318-1320 (1972).
  - 67) L.S. Shenouda, Various species of sulfathiazol form I, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 785-787 (1970).
  - 68) A.R. Ebian, M.A. Moustafa, S.A. Khalil and M.M. Motawi, Succinylsulfathiazol crystal forms II: effect of additives on kinetics of interconversion, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1481-1481 (1975).
  - 69) Y.T. Sohn, Study on polymorphism of sulfa drugs, *J. Kor. Pharm. sci.*, **20**, 35-42 (1990).
  - 70) B. Prodic-Kojic, Study on crystalline forms of N-cyano-N'-methyl-N''- (2[[4-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]thio)ethyl guanidine (cimetidine), *Gazzetta Chimica Italiana*, **109**, 535-539 (1979).
  - 71) B. Hegedues and S. Georg, The polymorphism of cimetidine, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **3**, 303-307 (1985).
  - 72) M. Shibata, H. Kokubo, K. Morimoto, K. Morisaka, T. Ishida and M. Inoue, X-ray structural studies and physicochemical properties of cimetidine polymorphism, *J. Pharm. Sci.*, **72**, 1436-1442 (1983).
  - 73) A. Bauer-Brandl and Y.T. Sohn, Crystal modifications of cimetidine: characterization and evaluation for manufacturing of dosage forms, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **40(Suppl.)**, 6S (1994).
  - 74) Y.T. Sohn and K.S. Kim, Study on polymorphism of cimetidine, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **23**, 81-87 (1993).
  - 75) M. Kuhnert-Brandstaetter and H. Winkler, Thermoanalytische und IR-spektroskopische Untersuchungen an verschiedenen Kristallformen von Arzneistoffen aus der Oestradiol- und Androstangruppe, *Sci. Pharm.*, **44**, 288-299 (1976).
  - 76) A.T. Florence and E.G. Salole, Changes in crystallinity and solubility on comminution of digoxin and observations on spironolactone and oestradiol, *J. Pharm. Pharmacol.*, **28**, 637-642 (1976).
  - 77) M. Muramatsu, M. Iwahashi and U. Takeuchi, Thermodynamic relationship between  $\alpha$ - and  $\beta$ -forms of crystalline progesterone, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 175-177 (1979).
  - 78) J.K. Haleblan, R.T. Koda and J.A. Biles, Isolation and characterization of some solid phases of fluprednisolone, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1485-1488 (1971).
  - 79) A. Chauvet, R. Perrier and J. Masse, Etude thermoanalytique de quelques steroïdes. I. testosterone et derives, *Thermochimica Acta*, **43**, 161-172 (1981).
  - 80) E. Smakula, A. Gori and H.H. Wotiz, Effects of polymorphism and influence of sample preparation on the infra-red spectrum of estradiol-17 $\beta$ , *Spectrochimica Acta*, **9**, 346-356 (1957).
  - 81) H.G. Ibrahim, F. Pisano and A. Bruno, Polymorphism of phenylbutazone: properties and compressional behavior of crystals, *J. Pharm. Sci.*, **66**, 669-673 (1977).
  - 82) M.D. Tuladhar, J.E. Carless and M.P. Summers, The effects of polymorphism, particle size and compression pressure on the dissolution rate of phenylbutazone tablets, *J. Pharm. Pharmacol.*, **35**, 269-274 (1983).
  - 83) M.D. Tuladhar, J.E. Carless and M.P. Summers, Thermal behavior and dissolution properties of phenylbutazone polymorphs, *J. Pharm. Pharmacol.*, **35**, 208-214 (1983).
  - 84) J. Matsunaga, N. Nambu and T. Nagai, Polymorphism of phenylbutazone, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 1169-1172 (1976).
  - 85) Y.T. Sohn and E.H. Lee, Crystal form of cephalosporin sodium hydrate, *Yakhak Hoeji*, **40**, 306-310 (1996).
  - 86) Y.T. Sohn and I.J. Chun, Crystal form of cefaclor, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **30**, 201-206 (2000).
  - 87) Y.T. Sohn and S.Y. Kim, Study on polymorphism of cephalosporin, *Duksung Bull. Pharm. Sci.*, **7**, 1-8 (1996).
  - 88) J. Bordner, J.A. Richards, P. Weeks and E.B. Whipple, Piroxicam monohydrate: a zwitterionic form C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S.H<sub>2</sub>O, *Acta Crystallogr.*, **C40**, 989-990 (1984).
  - 89) G.A. Ghan and J.K. Lalla, Effect of compressional forces on piroxicam polymorphs, *J. Pharm. Pharmacol.*, **44**, 678-681 (1992).
  - 90) M. Janik, Z. Malarski, J. Mrozinski, J. Wajcht and Z. Zborucki, Influence of solvent effect on polymorphism of 4-hydroxy-2-methyl-N-2-pyridyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide (piroxicam), *J. Crystallogr. Spec. Res.*, **21**, 519-522 (1991).
  - 91) B. Kojic-Prodic and Z. Ruzic-Toros, Structure of the antiinflammatory drug 4-hydroxy-2-methyl-N-2-pyridyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide (piroxicam), *Acta Crystallogr.*, **B38**, 2948-2951 (1982).
  - 92) M. Kuhnert-Brandstaetter and R. Voellenklee, Thermoanalytische und IR-spektroskopische Untersuchungen an polymorphen Arzneistoffen: Acemetacin, Piroxicam, Proparanololhydrochlorid und Urapidil, *Frasenius Z. Anal. Chem.*, **322**, 164-169 (1985).
  - 93) M. Mihalic, H. Hofman, F. Kafez, J. Kuftinec, N. Blazvic and M. Zinic, Physico-chemical and analytical characteristics of piroxicam, *Acta Pharm. Jugosl.*, **32**, 13-20 (1982).
  - 94) G. Reck, G. Dietz, G. Laban, W. Guenther, G. Banier and E.



- Hoehne, X-ray studies on piroxicam modifications, *Pharmazie*, **43**, 477-481 (1988).
- 95) G. Reck and G. Laban, Prediction and establishment of a new crystalline piroxicam modification, *Pharmazie*, **45**, 257-259 (1990).
- 96) F. Vrečer, S. Srcic and J. Smid-Korbar, Investigation of piroxicam polymorphism, *Int. J. Pharm.*, **68**, 35-41 (1991).
- 97) E. Shefter and T. Higuchi, Dissolution behavior of crystalline solvated and nonsolvated forms of some pharmaceuticals, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 781-791 (1963).
- 98) M. Kuhnert-Brandstaetter and G. Lehner, Differential-thermoanalytische und IR-spektroskopische Untersuchungen von Arzneistoffen, die als Hydrate vorliegen, *Sci. Pharm.*, **52**, 267-279 (1984).
- 99) A. Burger and A. Lettenbichler, Polymorphie und Pseudopolymorphie von Acemetacin, *Pharmazie*, **48**, 262-272 (1993).
- 100) J.W. Poole and C.K. Bahal, Dissolution Behavior and solubility of anhydrous and trihydrate forms of ampicillin, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1945-1948 (1968).
- 101) M.C. Tros de Ilarduya, C. Martin, M.M. Goni and M.C. Martinez-Uharriz, Dissolution rate of polymorphs and two new pseudopolymorphs of sulindac, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **23**, 1095-1098 (1997).
- 102) M.U.A. Ahlqvist and L.S. Taylor, Water diffusion in hydrated crystalline and amorphous sugars monitored using H/D exchange, *J. Pharm. Sci.*, **91**, 690-698 (2002).
- 103) M.C. Tros de Ilarduya, C. Martin, M.M. Goni and M.C. Martinez-Uharriz, Polymorphism of sulindac: Isolation and characterization of a new polymorph and three new solvates, *J. Pharm. Sci.*, **86**, 248-251 (1997).
- 104) Z. Dong, B.E. Padden, J.S. Salsbury, E.J. Munson, S.A. Schroeder, I. Prakash and D.J.W. Grant, Neotame anhydrate polymorphs I: Preparation and characterization, *Pharm. Res.*, **19**, 330-336 (2002).
- 105) A.K. Dash, Y. Mo and A. Pyne, Solid-state properties of creatine monohydrate, *J. Pharm. Sci.*, **91**, 708-718 (2002).
- 106) S. Ito, M. Nishimura, Y. Kobayashi, S. Itai and K. Yamamoto, Characterization of polymorphs and hydrates of GL-128, a serotonin<sub>3</sub> receptor antagonist, *Int. J. Pharm.*, **151**, 133-143 (1997).
- 107) A. Jorgensen, J. Rantanen, M. Karjalainen, L. Khriachtchev, E. Rasanen and J. Yliruusi, Hydrate formation during wet granulation studied by spectroscopic methods and multivariate analysis, *Pharm. Res.*, **19**, 1285-1291 (2002).
- 108) S.Y. Lin and J.L. Chien, In vitro simulation of solid-solid dehydration, rehydration, and solidification of trehalose dihydrate using thermal and vibrational spectroscopic techniques, *Pharm. Res.*, **20**, 1926-1931 (2003).
- 109) E. Rasanen, J. Rantanen, A. Jorgensen, M. Karjalainen, T. Paakkari and J. Yliruusi, Novel identification of pseudopolymorphic changes of theophylline during wet granulation using near infrared spectroscopy, *J. Pharm. Sci.*, **90**, 389-396 (2001).
- 110) Z. Dong, J.S. Salsbury, D. Zhou, E.J. Munson, S.A. Schroeder, I. Prakash, S. Vyazovkin, C.A. Wight and D.J.W. Grant, Dehydration kinetics of Neotame monohydrate, *J. Pharm. Sci.*, **91**, 1423-1431 (2002).
- 111) H. Zhu and D.J.W. Grant, Dehydration behavior of nedocromil magnesium pentahydrate, *Int. J. Pharm.*, **215**, 251-262 (2001).
- 112) H.G. Brittain, Fluorescence studies of the transformation of carbamazepine anhydrate form III to its dihydrate phase, *J. Pharm. Sci.*, **93**, 375-383 (2004).
- 113) N. Rodriguez-Hornedo and D. Murphy, Surfactant-facilitated crystallization of dihydrate carbamazepine during dissolution of anhydrous polymorph, *J. Pharm. Sci.*, **93**, 449-460 (2004).
- 114) W.W.L. Young and R. Suryanarayanan, Kinetics of transition of anhydrous carbamazepine to carbamazepine dihydrate in aqueous suspensions, *J. Pharm. Sci.*, **80**, 496-500 (1991).
- 115) L.S. Taylor and P. York, Characterization of the phase transitions of trehalose dihydrate on heating and subsequent dehydration, *J. Pharm. Sci.*, **87**, 347-355 (1998).
- 116) L.R. Hilden and K.R. Morris, Physics of amorphous solids, *J. Pharm. Sci.*, **93**, 3-12 (2004).
- 117) B.C. Hancock and G. Zografi, Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems, *J. Pharm. Sci.*, **86**, 1-12 (1997).
- 118) L. Yu, Amorphous pharmaceutical solids. Preparation, characterization and stabilization, *Adv. Drug Del. Rev.*, **48**, 27-42 (2001).
- 119) D.Q.M. Craig, P.G. Royall, V.L. Kett and M.L. Hopton, The relevance of the amorphous state to pharmaceutical dosage forms: Glassy drugs and freeze dried systems., *Int. J. Pharm.*, **179**, 179-207 (1999).
- 120) E.C. van Tonder, T.S.P. Maleka, W. Liebenberg, M. Song, D.E. Wurster and M.M. de Villiers, Preparation and physicochemical properties of niclosamide anhydrate and two monohydrates, *Int. J. Pharm.*, **269**, 417-432 (2004).
- 121) I. Nikolakakis, K. Kachrimanis and S. Malamataris, Relations between crystallisation conditions and micromeritic properties of ibuprofen, *Int. J. Pharm.*, **201**, 79-88 (2000).
- 122) X.C. Tang, M.J. Pikal and L.S. Taylor, The effect of temperature on hydrogen bonding in crystalline and amorphous phases in dihydropyridine calcium channel blockers, *Pharm. Res.*, **19**, 484-490 (2002).
- 123) X.C. Tang, M.J. Pikal and L.S. Taylor, A spectroscopic investigation of hydrogen bond patterns in crystalline and amorphous phases in dihydropyridine calcium channel blockers, *Pharm. Res.*, **19**, 477-483 (2002).
- 124) N. Boutonnet-Fagegaltier, J. Menegotto, A. Lamure, H. Duplax, A. Caron, C. Lacabanne and M. Bauer, Molecular mobility study of amorphous and crystalline phases of a pharmaceutical product by thermally stimulated current spectrometry, *J. Pharm. Sci.*, **91**, 1548-1560 (2002).
- 125) Y. Aso, S. Yoshioka and S. Kojima, Explanation of the crystallization rate of amorphous nifedipine and phenobarbital from their molecular mobility as measured by <sup>13</sup>C nuclear

- magnetic resonance relaxation time and the relaxation time obtained from the heating rate dependence of the glass transition temperature, *J. Pharm. Sci.*, **90**, 798-806 (2001).
- 126) T. Yoshinari, R.T. Forbes, P. York and Y. Kawashima, Crystallisation of amorphous mannitol is retarded using boric acid, *Int. J. Pharm.*, **258**, 109-120 (2003).
- 127) T. Oguchi, N. Sasaki, T. Hara, Y. Tozuka and K. Yamamoto, Differential thermal crystallization from amorphous chenodeoxycholic acid between the ground specimens derived from the polymorphs, *Int. J. Pharm.*, **253**, 81-88 (2003).
- 128) R. Surana, A. Pyne and R. Suryanarayanan, Effect of aging on the physical properties of amorphous trehalose, *Pharm. Res.*, **21**, 867-874 (2004).
- 129) R. Price and P.M. Young, Visualization of the crystallization of lactose from the amorphous state, *J. Pharm. Sci.*, **93**, 155-164 (2004).
- 130) A. Pyne, K. Chatterjee and R. Suryanarayanan, Crystalline to amorphous transition of disodium hydrogen phosphate during primary drying, *Pharm. Res.*, **20**, 802-803 (2003).
- 131) Y. Aso, S. Yoshioka and S. Kojima, Explanation of the crystallization rate of amorphous nifedipine and phenobarbital from their molecular mobility as measured by  $^{13}\text{C}$  nuclear magnetic resonance relaxation time and the relaxation time obtained from the heating rate dependence of the glass transition temperature, *J. Pharm. Sci.*, **90**, 798-806 (2001).
- 132) C. Telang, L. Yu and R. Suryanarayanan, Effective inhibition of mannitol crystallization in frozen solutions by sodium chloride, *Pharm. Res.*, **20**, 660-667 (2003).
- 133) A. Saleki-Gerhardt and G. Zografi, Non-isothermal and isothermal crystallization of sucrose from the amorphous state, *Pharm. Res.*, **11**, 1166-1173 (1994).
- 134) N. Rodriguez-Hornedo and D. Murphy, Significance of controlling crystallization mechanisms and kinetics in pharmaceutical systems, *J. Pharm. Sci.*, **88**, 651-660 (1999).
- 135) M.S.L. Price, The computational prediction of pharmaceutical crystal structures and polymorphism, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **56**, 301-319 (2004).
- 136) A.S. Raw, M.S. Furness, D.S. Gill, R.C. Adams, F.O. Holcombe Jr. and L.X. Yu, Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in abbreviated new drug applications (ANDA), *Advanced Drug Delivery Reviews*, **56**, 397-414 (2004).