

Figure 34 SEM photomicrographs of dehydrated trihydrate NF during isothermal dehydration after the complete dehydration with respect to  $T_{iso}$  (left column at the magnification of 35, right column at the magnification of 3500)

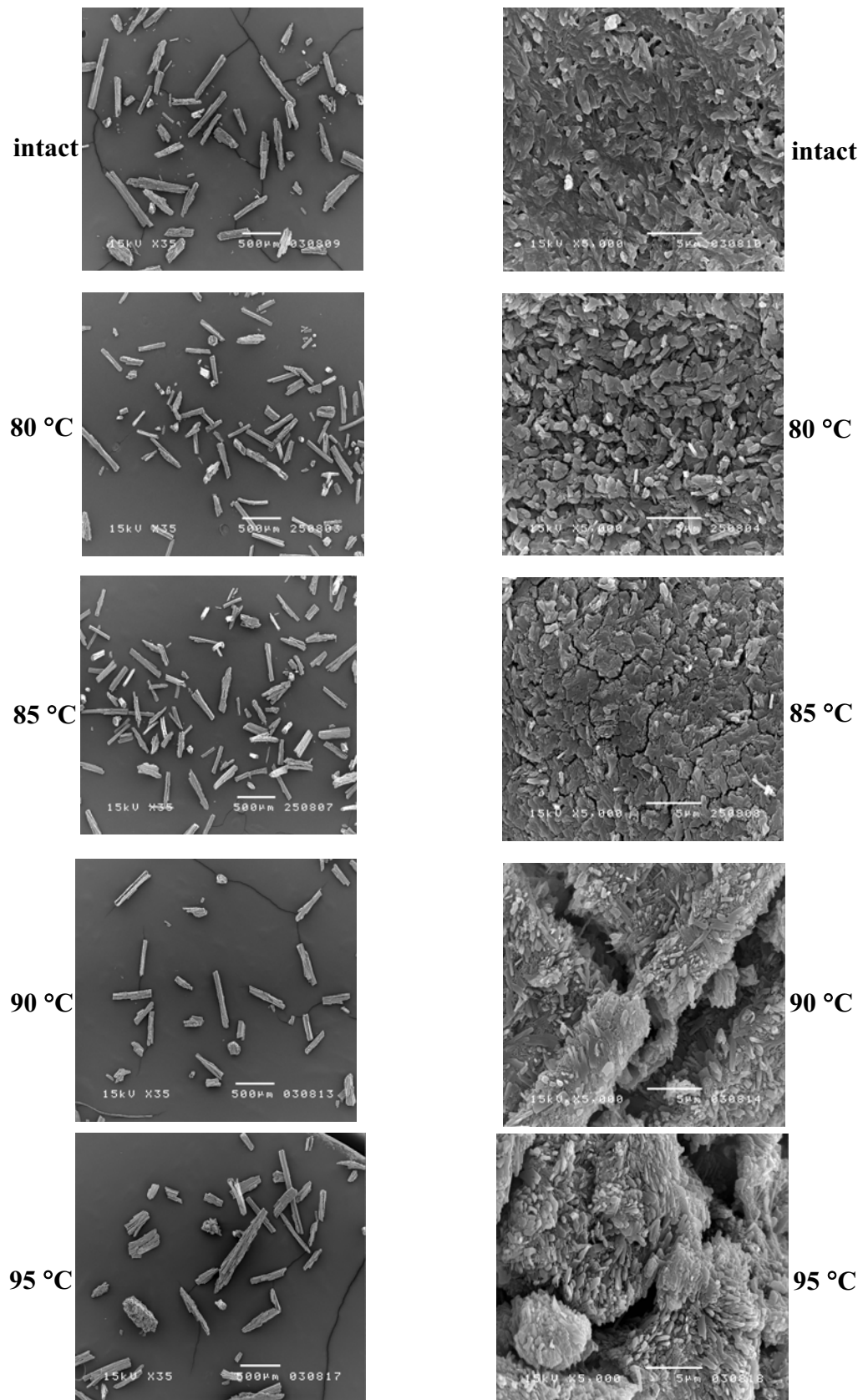


Figure 35 SEM photomicrographs of dehydrated pentahydrate NF during isothermal dehydration after the complete dehydration with respect to  $T_{iso}$  (left column at the magnification of 35, right column at the magnification of 5000)

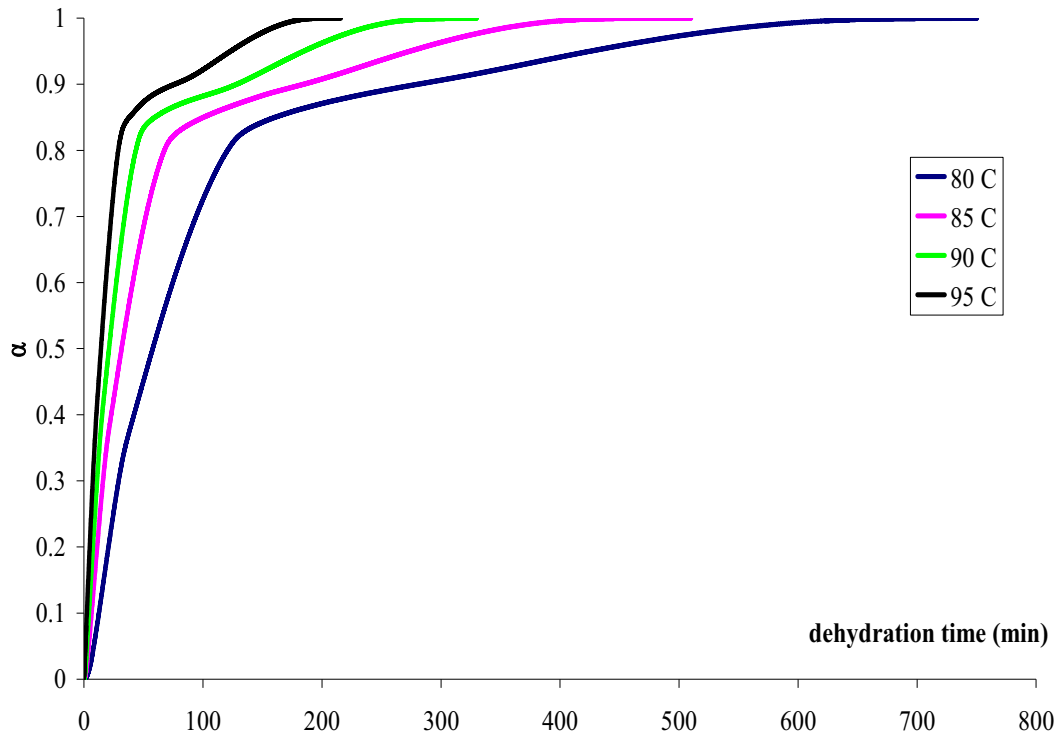


Figure 36  $\alpha$ -t curves during dehydration of trihydrate NF at different  $T_{iso}$

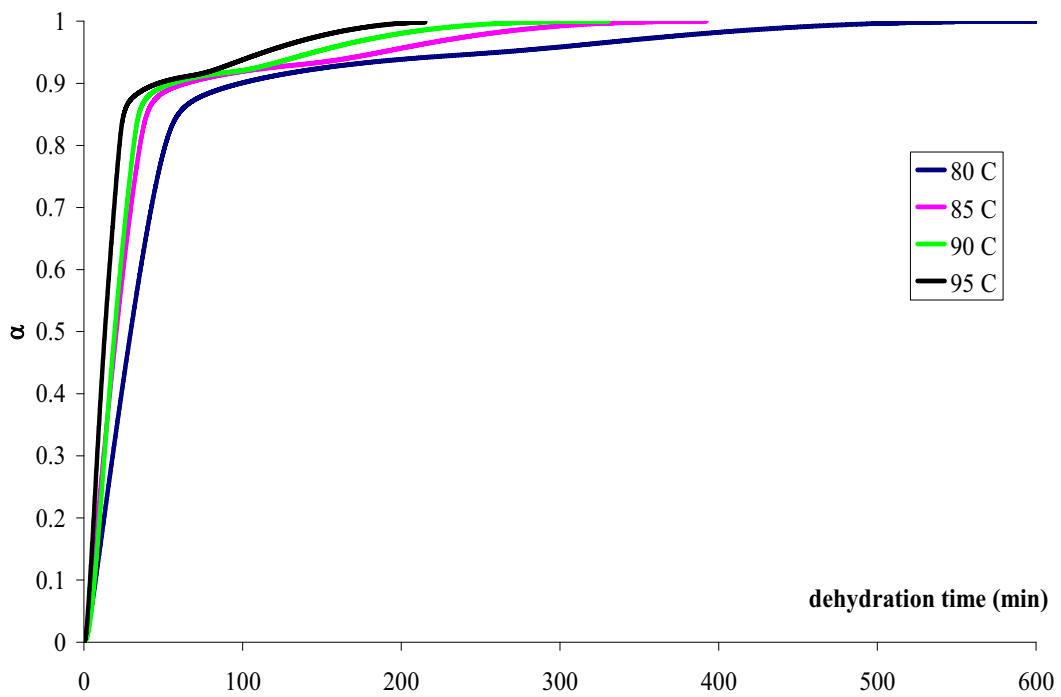


Figure 37  $\alpha$ -t curves during dehydration of pentahydrate NF at different  $T_{iso}$

Table 6 The activation energy of isothermal dehydration of trihydrate NF with various solid state kinetic models

Model equation	$E_a$ (kJ/mol)		
	First step of dehydration	Second step of dehydration	Third step of dehydration
	(0.10 to 0.30 of $\alpha$ )	(0.40 to 0.70 of $\alpha$ )	(0.93 to 0.97 of $\alpha$ )
Avrami Eroféev			
1 dimensional	80.52	97.02	93.69
2 dimensional	79.74	97.66	93.75
Order reaction			
1 <sup>st</sup> order	82.79	101.28	93.45
Phase Boundary			
1 dimensional	81.77	97.71	94.80

Table 7 The activation energy of isothermal dehydration of pentahydrate NF with various solid state kinetic models

Model equation	$E_a$ (kJ/mol)	
	First step of dehydration	Second step of dehydration
	(0.20 to 0.80 of $\alpha$ )	(0.93 to 0.97 of $\alpha$ )*
Diffusion Controlled		
1 dimensional	51.21	87.52
Phase Boundary		
1 dimensional	51.18	88.66
2 dimensional	51.38	71.68

\* The values are calculated from the IDSC data of  $T_{iso}$  85, 90 and 95 °C

The crystallographic data of materials are generally solved by SC-XRD and used as platform to evaluate and confirm the possibility of size reduction during thermal dehydration. In this study, hemipentahydrate NF, trihydrate NF and pentahydrate NF were generated with an inappropriate property to be tested by SC-XRD even several attempts were performed. To alternatively gain crystallographic data, XRPD was employed with the aid of specific software, PowderSolve<sup>®</sup>. Unfortunately, XRPD of all NF hydrates could not be indexed and did not provide valid lattice parameter. Therefore, it was not possible to

determine the NF hydrate structures. The lattice structures which will lead to the explanation of the possibility of particle size reduction via thermal dehydration of hemipentahydrate NF, trihydrate NF and pentahydrate NF was not achievable.

According to an ineffective process of particle size reduction by thermal dehydration of the stoichiometric NF hydrates, the relationship between the apparent particle size reduction energy and stoichiometry could not be established. However, dehydration energy of different stoichiometric NF hydrates would be considered instead of the apparent energy for particle size reduction. The calculated total dehydration energy from IDSC of various NF hydrates (Tables 2, 4 and 5) were found to be lower than the enthalpy of dehydration obtained by regular non-isothermal DSC (NIDSC) in Figure 38. It may be due to the condition of IDSC that generated temperature shift (from ambient temperature to the desired dehydration temperature) before the signal of IDSC was recorded. The energy loss during the initial temperature adjustment of NF hydrate samples by IDSC were determined as a function of dehydration temperature in conjunction with NIDSC at a heating rate of 10 °C/min prior to IDSC measurements (Figure 39). The initial energy calculation during initial NIDSC portion was obtained from the AUC starting at point X to point A as seen in Figure 39. The initial energy loss during heating of hemipentahydrate NF was 96.75, 101.70, 120.11 and 137.56 J/g at 80, 85, 90 and 95 °C, respectively. When the initial energy loss were added to the dehydration energy calculated from IDSC at each dehydration temperature, the total energy were in the range of 380-415 J/g and found to be close to the enthalpy of dehydration of hemipentahydrate NF obtained by regular NIDSC which was 408.79 J/g (Figure 38). For trihydrate NF, the initial energy loss were 87.01, 107.11, 120.16 and 133.25 at 80, 85, 90 and 95 °C, respectively while they were 101.66, 118.53, 137.93 and 151.60 at 80, 85, 90 and 95 °C, respectively for pentahydrate NF. The sum between the initial energy loss and calculated total dehydration energy from IDSC were 540-570 and 520-600 J/g for trihydrate NF and pentahydrate NF. These results were similar to the total enthalpy of dehydration from regular NIDSC of trihydrate NF (557.95 J/g) and pentahydrate NF (614.65 J/g). Thus, it should be reminded that IDSC method for the determination of dehydration energy of NF hydrates would lack the initial portion of the total dehydration energy. However, the dehydration energy from IDSC could preliminary be used to roughly evaluate the relationship between the stoichiometry of hydrates and required energy for dehydration.

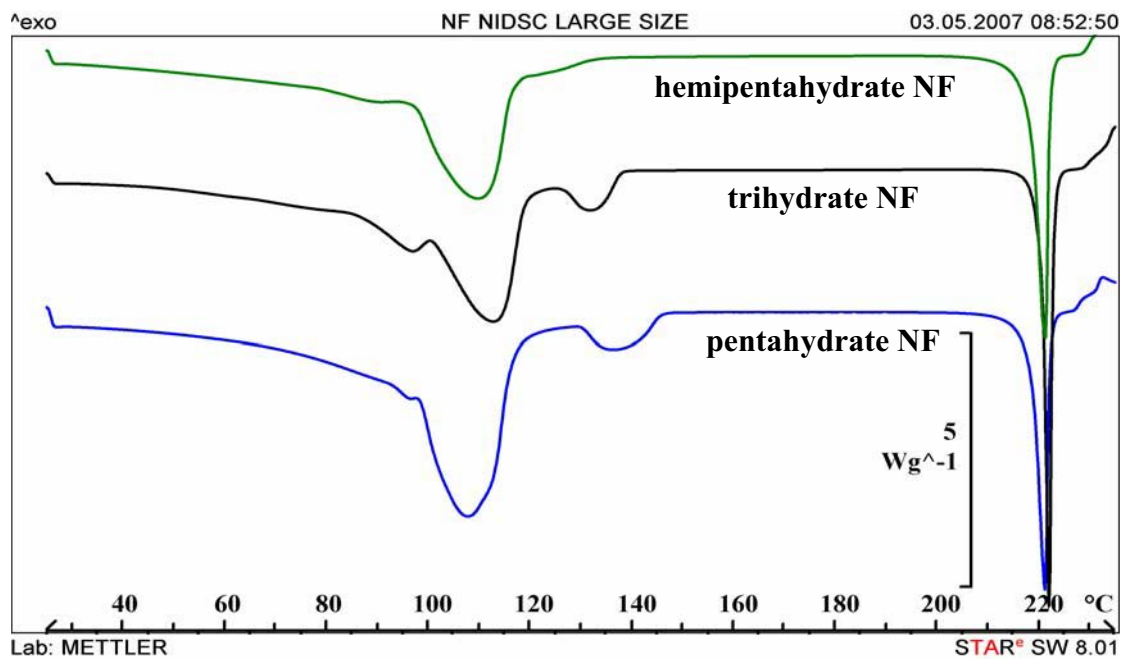


Figure 38 The regular non isothermal DSC (NIDSC) thermograms of some NF hydrates at the heating rate of 10 °C /min

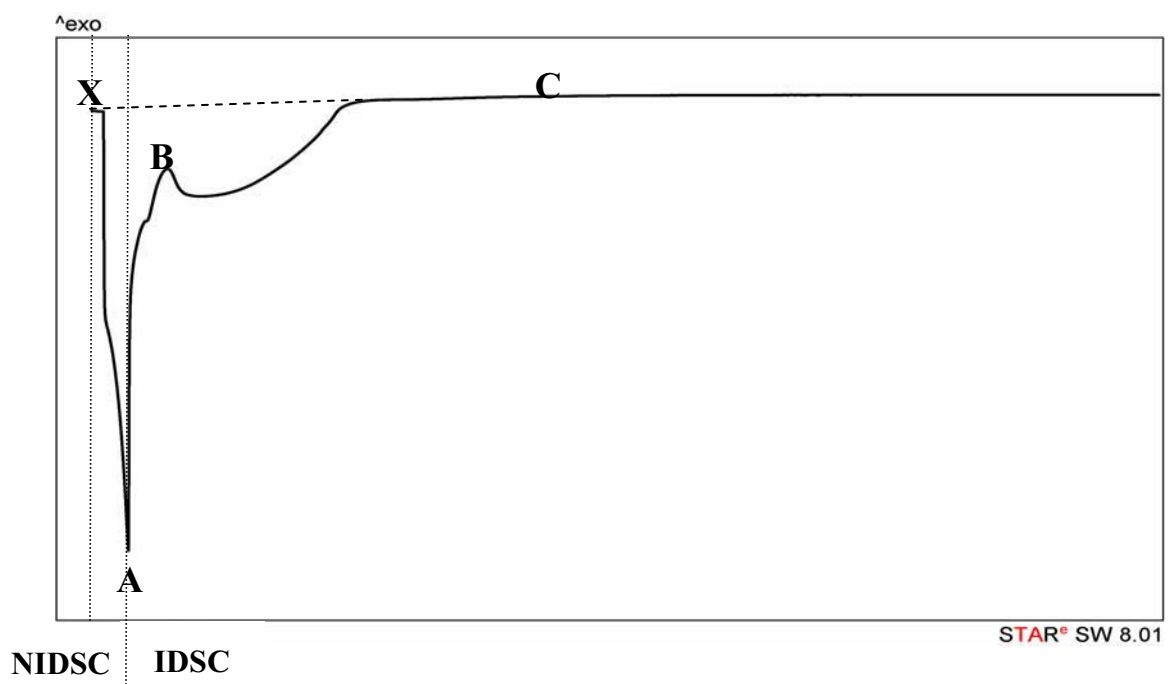


Figure 39 Model of NIDSC thermogram (X to A) before IDSC thermogram (A to C) of NF hydrate during isothermal dehydration

The relationship between the stoichiometry of NF hydrates and total dehydration energy used from IDSC is presented in Figure 40. Hemipentahydrate NF showed the lowest dehydration energy that followed the theoretical basis of chemical dehydration. Dehydration energy should be lower for the lower stoichiometry of the same hydrate compound. It is due to a less number of binding forces (particularly hydrogen bonds) between water molecules and the active moiety in the hydrated structure. However, dehydration energy of trihydrate NF was found not to be different than the pentahydrate NF. This result did not obey the general basis of dehydration as described above. This may be due to the lost of initial dehydration energy which was not accounted for by IDSC as discussed earlier. If the total energy, obtained by the regular NIDSC experiments were plotted against stoichiometry of NF hydrates, the relationship was found to be correlated to the energy and stoichiometry assumption of linearity more than when IDSC was used alone (Figure 40(open circle)). However, through this evaluation, the total dehydration energy of the pentahydrate NF was not critically higher than that of the trihydrate NF as was assumed if linearity was achieved. Another aspect to consider for dehydration of hydrates was regarding the types of hydrogen bonding in the hydrated structure. The shorter hydrogen bonds theoretically give stronger binding force and need more energy to break down (Jeffrey, 1997). This concept may explain the similarity of dehydration energy between lower stoichiometric trihydrate NF to the higher stoichiometric pentahydrate NF. However, this is only an assumption of this issue due to the crystallographic data of NF hydrates were not possible to be elucidated at this time.

Another factor which may govern the accurate calculation of the total dehydration energy is the positioning of water molecules within the crystal lattice. The model NF hydrates used in this study may have several sites for water molecules to reside. Thus, dehydration occurred in several steps and may lead to inaccurate calculation of energy for dehydration. A future good model proposed for the methods used in this experiment to prove the correlation of dehydration energy to the stoichiometry should have only one lattice site for water molecules to reside no matter what the stoichiometry should be.

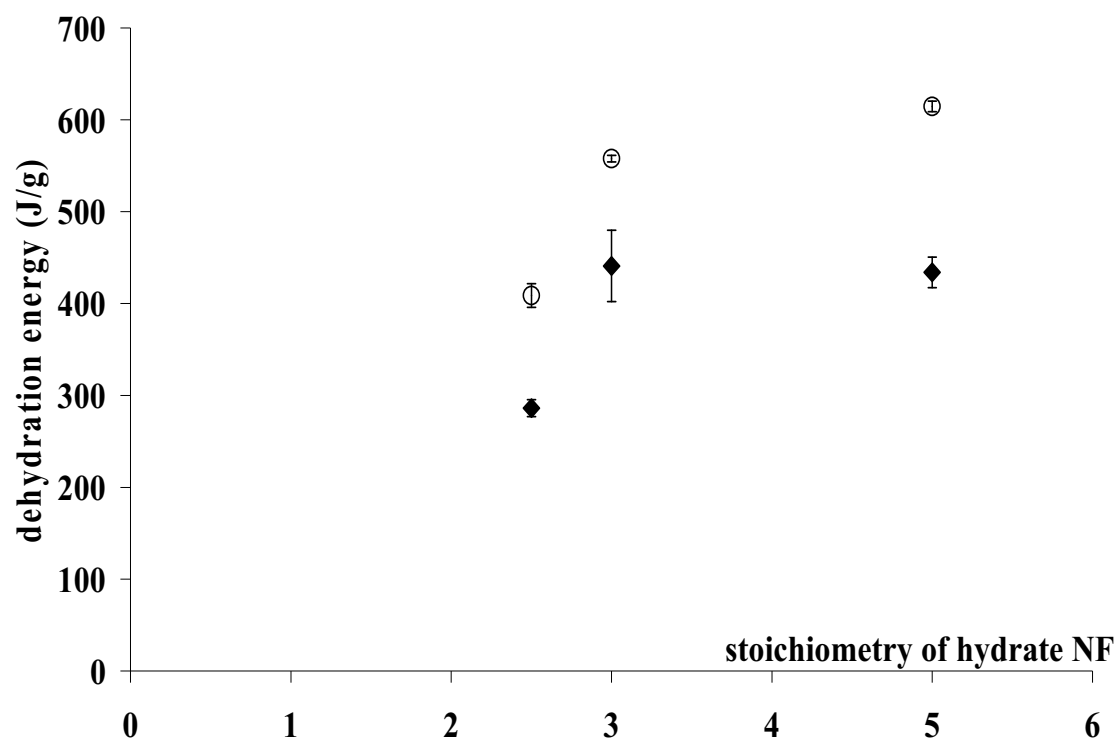


Figure 40 The relationship between stoichiometry and dehydration energy of NF hydrates obtained by different calculation methods (◆ IDSC method alone, ○ regular NIDSC)

### **Isothermal Dehydration of Dihydrate NF**

Due to a difficulty in the reproducible production of dihydrate NF, the amount of dihydrate NF was very limited. Therefore, this study could not be performed with a typical IDSC as described in the experimental method section due to limited amount of sample. Thermo microscopy was alternatively chosen as preliminary investigation on the particle size reduction via thermal dehydration. Single particle of dihydrate NF was placed on glass slide over heating station of hot stage (HSM) without immersing oil under different  $T_{iso}$ . The  $t_{iso}$  was applied of up to 6 hours.

HSM results revealed that dihydrate NF lost an anisotropic property with respect to heating time at every  $T_{iso}$ . Disappearance of anisotropy was seen from the development of opaque region from outer part towards the inner core of the crystal (Figure 41). The unilluminated phase of dihydrate NF was found to be due to a dehydration process during molecular rearrangement in the crystal lattice (Byrn et al., 1999). Thus, the dehydration time was directly proportional to the time used to obtain total unilluminated phase. The results showed the time for total unilluminated phase at 80 °C and 85 °C were approximately 10 mins and at 90 °C and 95 °C were approximately 5 mins. The higher  $T_{iso}$  resulted in shorter dehydration time. The small particle of dehydrated dihydrate NF was not generated at every  $T_{iso}$  used. However, SEM of all heated dihydrate NF only showed cracks around external surface of the crystal (Figure 42). Thermal dehydration could not destroy dihydrate NF particle, the structural arrangement was stable even after all the water molecules were removed and could not damage the dihydrate NF to a small particle of anhydrous NF.

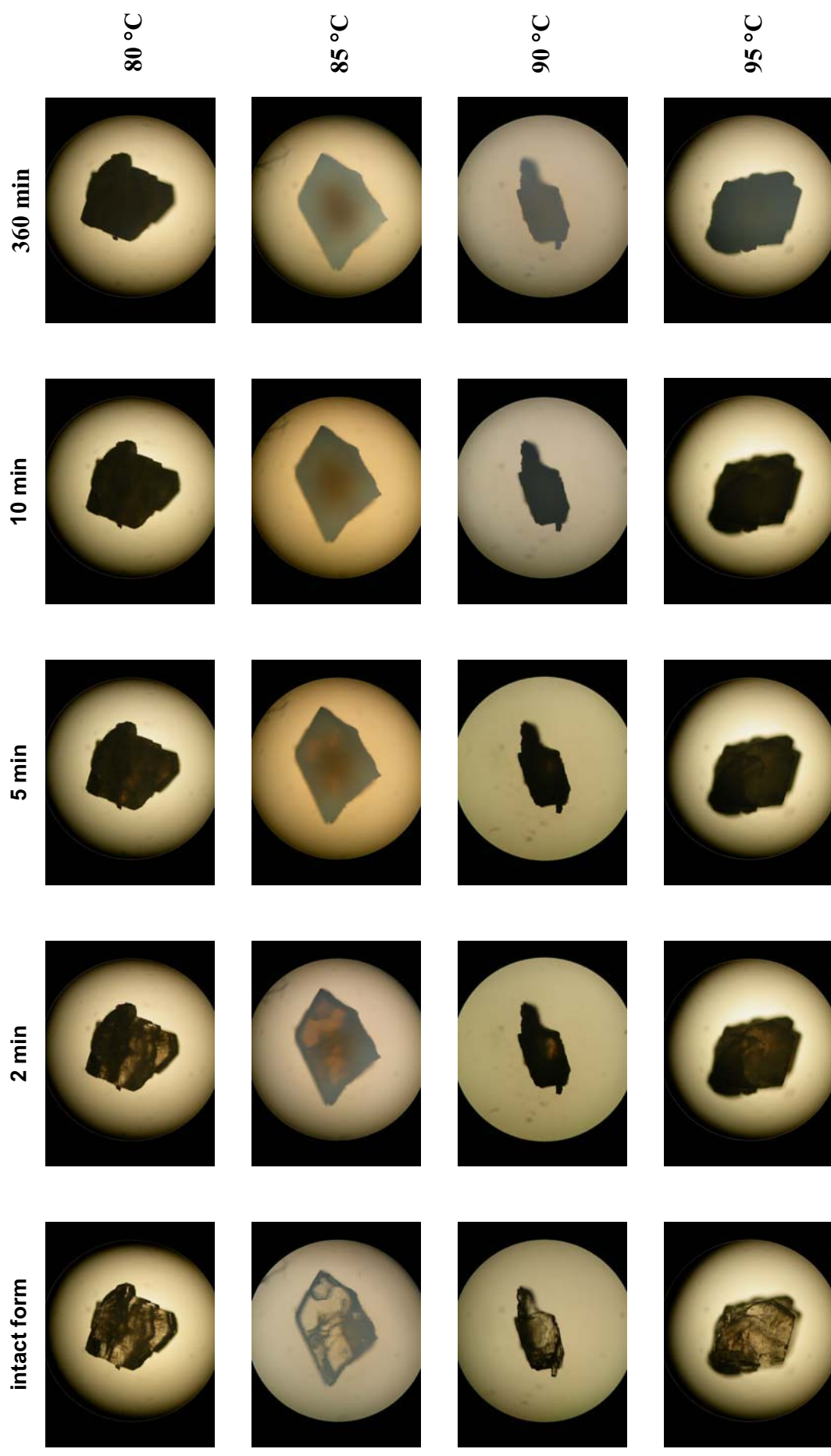


Figure 41 Photomicrographs of dihydrate NF during isothermal dehydration at various  $T_{iso}$  as a function of heating time

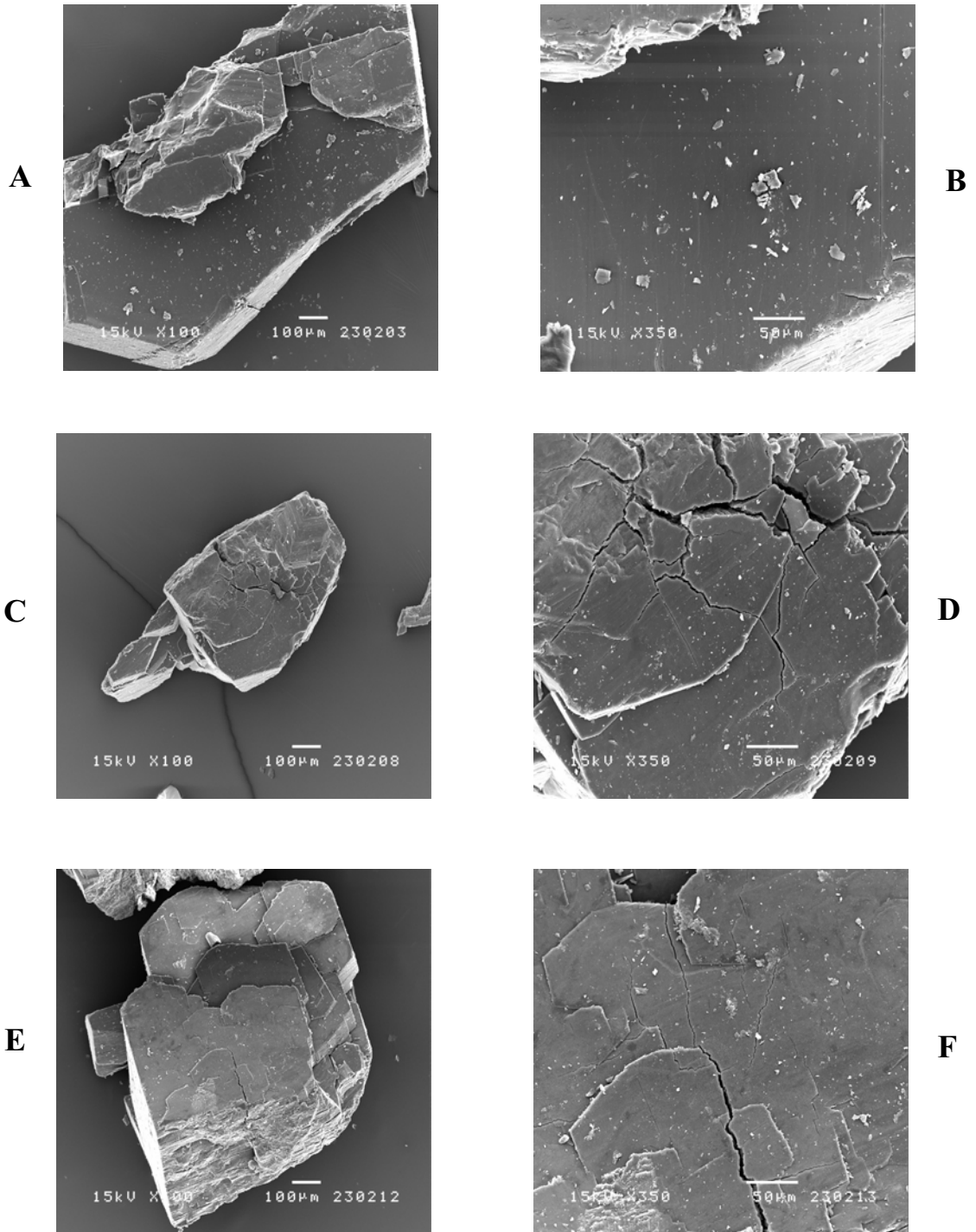


Figure 42 SEM photomicrographs of dihydrate NF after 360 mins of isothermal dehydration with respect to different  $T_{iso}$ . (A and B – intact dihydrate NF, C and D – 80 °C of isothermal dehydration, E and F - 85 °C of isothermal dehydration)

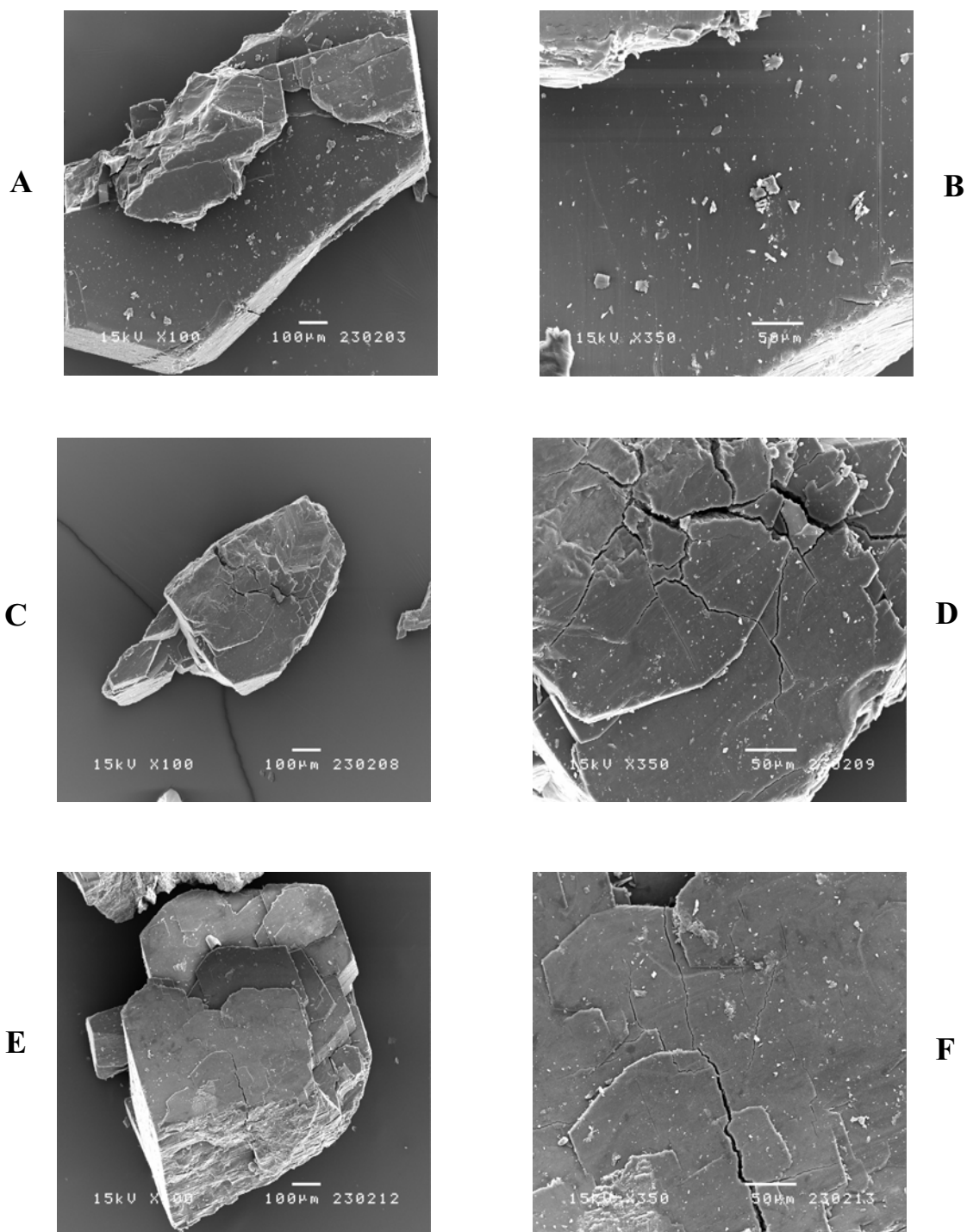


Figure 42 (cont.) SEM photomicrographs of dihydrate NF after 360 mins of isothermal dehydration with respect to different  $T_{iso}$ . (A and B – intact dihydrate NF, C and D – 90 °C of isothermal dehydration, E and F - 95 °C of isothermal dehydration)

Explanation of unchanged particle size of dihydrate NF during thermal dehydration of two molecules of crystalline waters was of great interest. The single crystal structure of dihydrate NF has already been resolved (Florence et al. (2000)). Hydrogen bond acted as dominant bonding for NF amidst water in the crystal lattice. An atomic position of NF and waters in the dihydrate structure is shown in Figure 43. There were five hydrogen bonds in dihydrate NF that played a major role to stabilize the crystalline water in the dihydrate structure (Figure 44). The hydrogen bonds in dihydrate NF structure were moderate hydrogen bonding. Two hydrogen bonds were moderate to strong bonding while the other three bonds were moderate to weak bonding (Table 8). The primary water molecule (O1) connected to two NF moieties with two moderate to weak hydrogen bonds and also bound to the secondary water (O2) with a moderate to weak hydrogen bond. The secondary water molecule (O2) directly connected to two molecules of NF with moderate to strong hydrogen bonds and acted as a main barrier on dehydration. It showed that the second water of crystallization molecule was bound to NF moiety stronger than the primary water. In addition, DSC thermogram of dihydrate NF was shown to have two consecutive endotherms. It was assumed that the primary water molecule was theoretically removed from the dihydrate structure before the secondary water molecule. However, these two events for liberating the water molecules could not be distinctly separated. The water tunnel in dihydrate NF structure was also observed. It showed only one open-end tunnel along the *c* axis that allowed the easy removal of water molecule (Figure 45).

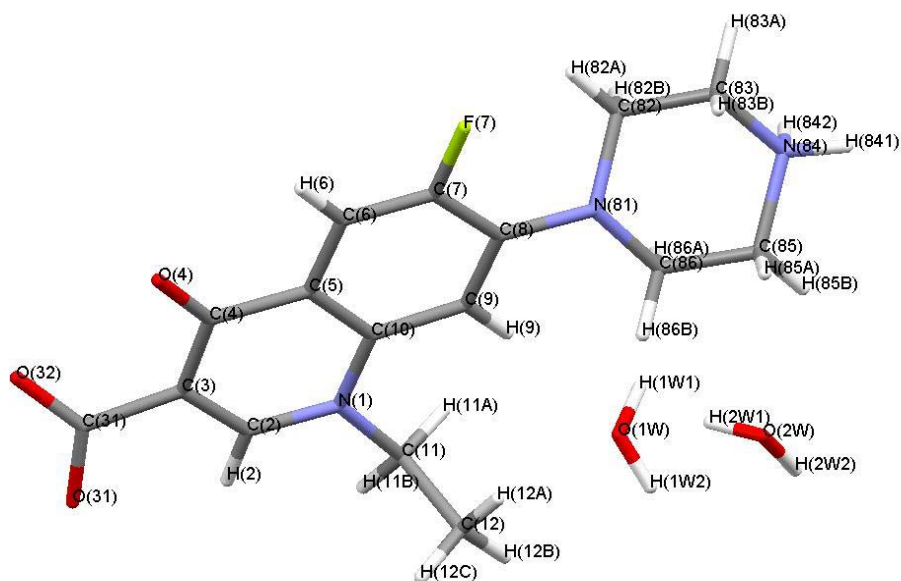


Figure 43 The atomic positions of NF moiety and water of crystallization molecules of dihydrate NF

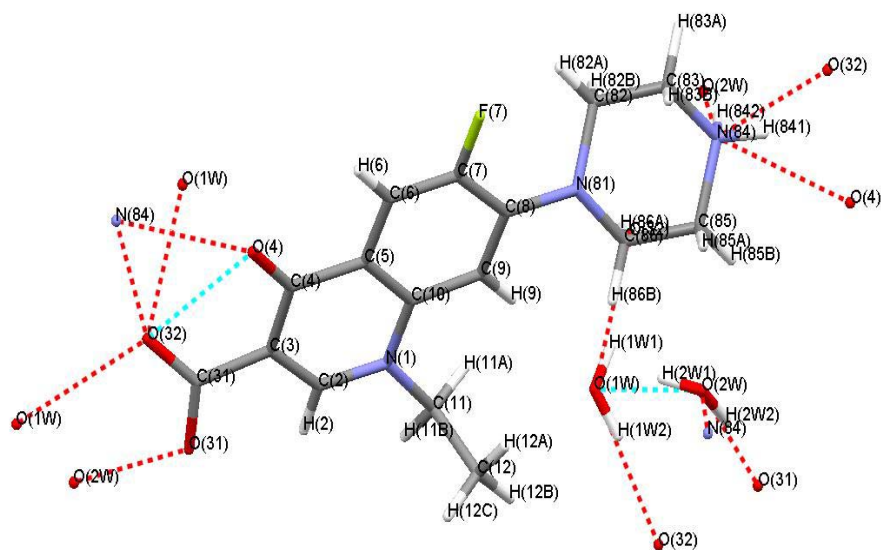


Figure 44 The hydrogen bonding in crystal lattice of dihydrate NF structure

Table 8 The hydrogen bond positions and molecular property in dihydrate NF crystal structure from crystallographic data

<b>Bond definition</b>	<b>Hydrogen bond position</b>	<b>Bond length (Å)</b>	<b>Bond angle(°)</b>	<b>Type of hydrogen bond</b>
	<i>O(1W)-H(1W2)-O(32)</i>			
<b>A----B</b>	O(1W)-O(32)	2.865	172.58	Moderate to weak
<b>H-A</b>	O(1W)-H(1W2)	0.896		
<b>H----B</b>	H(1W2)-O(32)	1.974		
	<i>O(1W)-H(1W1)-O(32)</i>			
<b>A----B</b>	O(1W)-O(32)	2.986	163.24	Moderate to Weak
<b>H-A</b>	O(1W)-H(1W1)	0.950		
<b>H----B</b>	H(1W1)-O(32)	2.064		
	<i>O(1W)-H(2W1)-O(2W)</i>			
<b>A----B</b>	O(1W)-O(2W)	2.783	153.81	Moderate to weak
<b>H-A</b>	O(1W)-H(2W1)	0.880		
<b>H----B</b>	H(2W1)-O(2W)	1.966		
	<i>O(2W)-H(2W2)-O(31)</i>			
<b>A----B</b>	O(2W)-O(31)	2.625	169.81	Moderate to strong
<b>H-A</b>	O(2W)-H(2W2)	0.967		
<b>H----B</b>	H(2W2)-O(31)	1.668		
	<i>O(2W)-H(842)-N(84)</i>			
<b>A----B</b>	O(2W)-O(2W)	2.712	169.26	Moderate to strong
<b>H-A</b>	O(2W)-H(842)	1.040		
<b>H----B</b>	H(842)-N(84)	1.684		

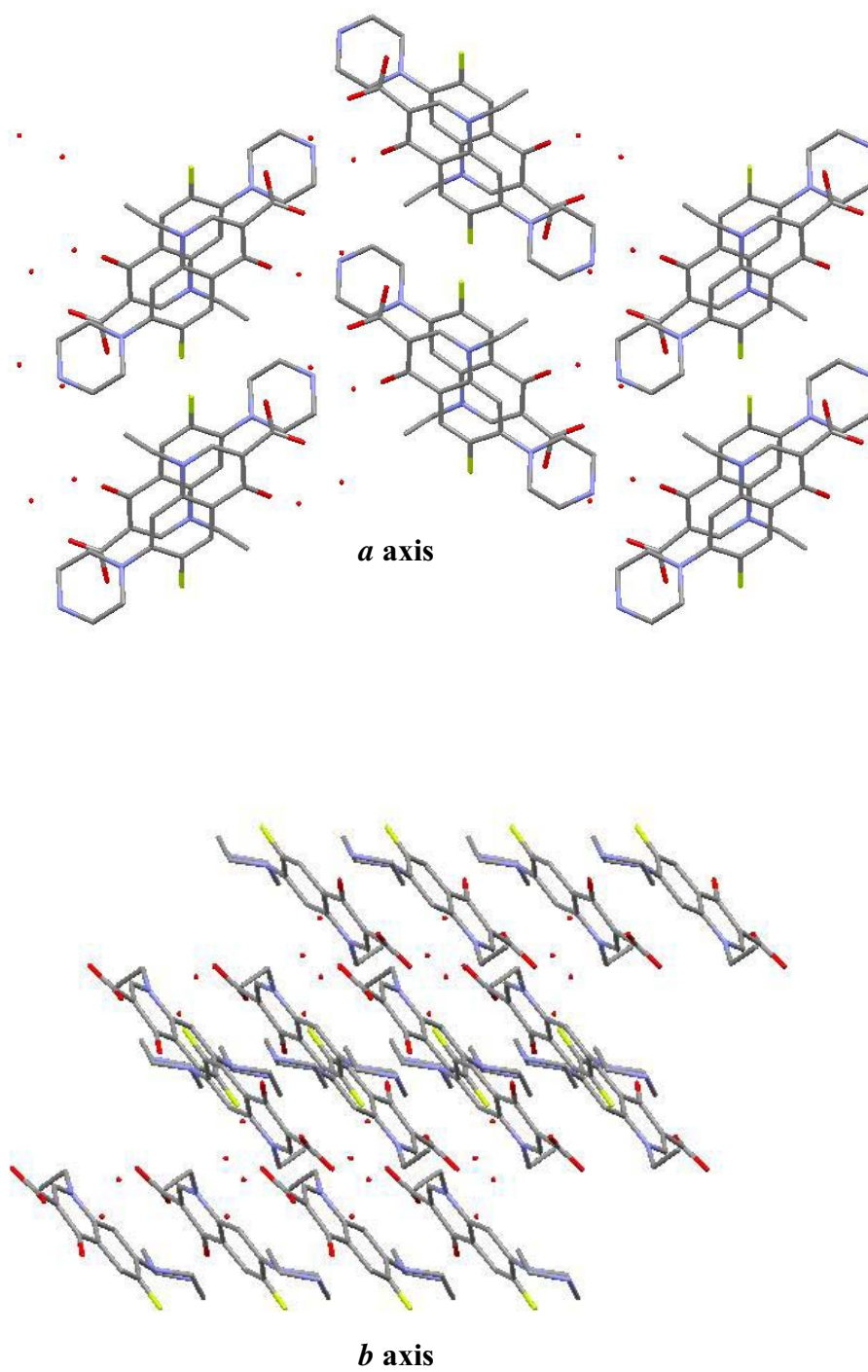


Figure 45 The crystallographic arrangement of water channel in dihydrate NF structure along different unit cell axis (free red dots are crystalline water).

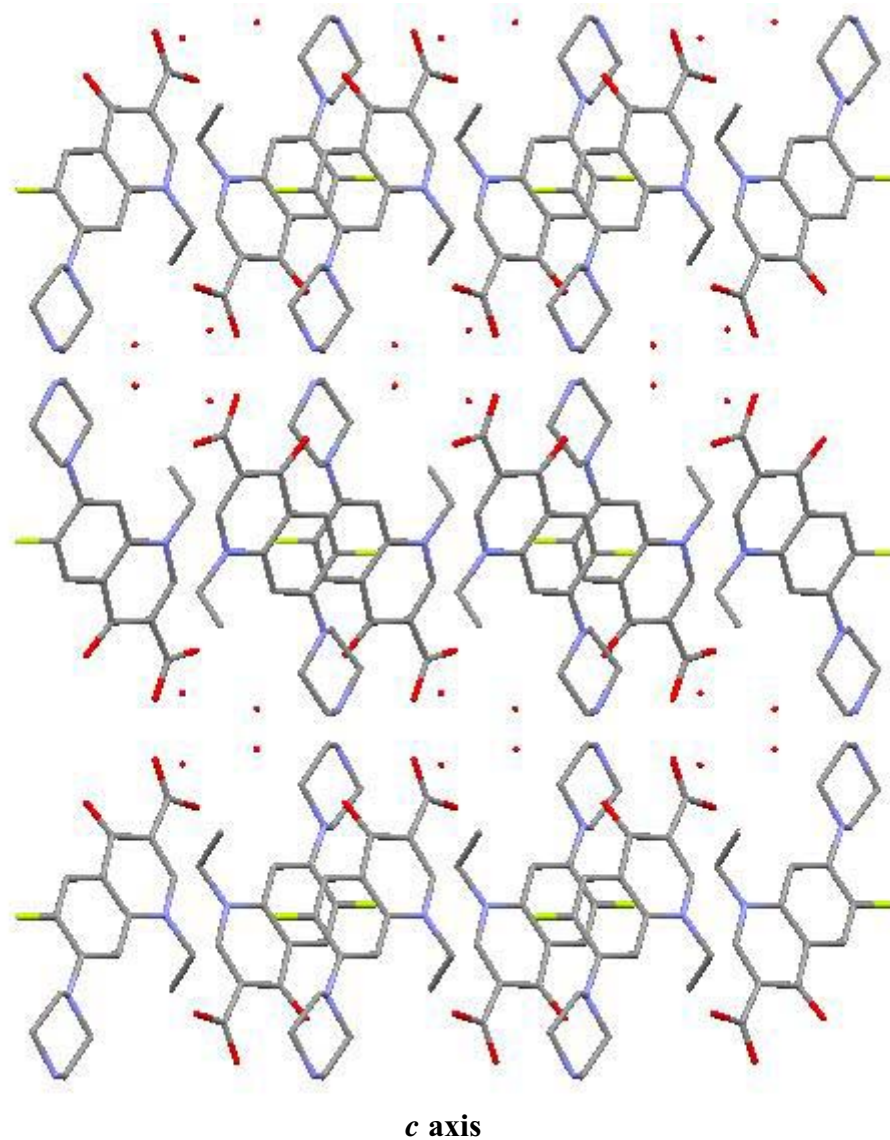


Figure 45 (cont.) The crystallographic arrangement of water channel in dihydrate NF structure along different unit cell axis (free red dots are crystalline water)

In addition, the concept of the compactness of solvent packing or  $K_{\text{chan}}$  was also considered (Perlovich et al., 1996 and 1998). The more compact the crystal packing, the higher the  $K_{\text{chan}}$  value and resulted in the difficulty of dehydration. The crystallographic data of NF dihydrate were reported by Florence et al. (2000) and was generated from our experiment. Z value and unit cell volume of NF dihydrate structure are 4 and  $1604.8 \text{ \AA}^3$ , respectively (Table 9). On the other hand, the essential data for the calculation of  $K_{\text{chan}}$  was a unit cell volume of the anhydrous NF Form A which was never reported elsewhere. There were two methods to obtain this data. The first method, a perfect crystal of anhydrous NF must be generated and resolved by single crystal X-ray diffractometry. Several attempts to

generate suitable crystal of anhydrous NF Form A were performed in this experiment but it was not successful. An alternative method was to employ the XRPD data. Software for crystal structure elucidation “PowderSolve<sup>®</sup>” under the license of Material Studio<sup>®</sup>, was used to elucidate the best possible anhydrous NF Form A crystal structure.

Table 9 Crystal data of dihydrate NF

Crystal data	Dihydrate NF
Empirical formula	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O
Molecular weight	355.34
Space group	Monoclinic
	P2 <sub>1</sub> /C
a (Å)	8.2835
b (Å)	21.7276
c (Å)	9.5436
β	110.886
crystal cell volume (Å <sup>3</sup> )	1604.8
Z	4

The first step of elucidation was the indexing of the unit cell with “Powder Indexing Program” by high quality XRPD pattern as an input data (Appendix D) and refined the simulated unit cell by “Powder Refinement Program”. Finally, the PowderSolve<sup>®</sup> program was employed at the final stage of crystal structure elucidation. In this experiment, Powder Indexing and Powder Refinement programs generated different possible unit cells with different space group as seen in Table 10. However, these data could not be finalized by PowderSolve<sup>®</sup> program to generate only one accurate crystal structure of anhydrous NF Form A. Although the single correct crystal structure of anhydrous NF Form A was not obtained, the unit cell volume from Powder Indexing program could be used to roughly determine the K<sub>chan</sub> of dihydrate NF. Powder Indexing program generated the several space groups with different unit cell volumes, the higher figure of merit (FOM) of the result from indexing generally indicated the more accurate unit cell data. From Table 10, the monoclinic space group with unit cell volume of 3682.59 Å<sup>3</sup> had a highest FOM. However, it was larger than the unit cell volume of dihydrate NF (1604.8 Å<sup>3</sup>). In general, the unit cell volume of the anhydrous structure should be lower than the unit cell volume of the hydrated structure. Thus, the monoclinic space group with highest FOM was not used for the determination of

$K_{chan}$ . The other results obtained by indexing, the four triclinic structures, showed high FOM with lower unit cell volume when compared to the unit cell volume of the dihydrate NF. These unit cell volume values were employed as representatives for possible anhydrous NF Form A unit cell volume.

The  $K_{chan}$  of dihydrate NF were calculated based on the unit cell volume of anhydrous NF Form A with the triclinic space group and are presented in Table 10. The estimated  $K_{chan}$  of dihydrate NF were in the range of 0.3368-0.6780. It was higher than those of risedronate sodium hemipentahydrate (equal to 0.1370) (Lester et al., 2006) and beclomethasone dipropionate monohydrate (equal to 0.1663). These results indicated that water of crystallization in dihydrate NF structure occupied the void space of around 33% to 68%. There was less free volume to allow for water mobility. Furthermore, a more close packing induced a strong hydrogen bonding between water and active species and led to higher bonding energy. Therefore, high value of  $K_{chan}$  in dihydrate NF supported the stability of crystal lattice during dehydration. In conclusion the main reason for dihydrate NF to retain the crystal size after dehydration largely depends on

1. The structure of dehydrated NF composed of moderate to strong hydrogen bonds
2. There was only one direction of water tunnel
3. The high compactness of solvent packing ( $K_{chan}$ ).

Thus, the opportunity for the structure to collapse after dehydration and eventually led to significantly smaller particles of dihydrate NF was unlikely and the apparent particle size reduction energy was impossible to calculate.

Table 10 Crystallographic data of anhydrous NF Form A obtained from Powder Indexing program of MATERIAL STUDIO<sup>®</sup> software simulated with XRPD data

	Figure of Merit (FOM)	K <sub>chan</sub> of dihydrate NF	Peak Used*	Unit cell							
				system	a (Å)	b (Å)	c (Å)	α (°)	β (°)	γ (°)	Volume (Å <sup>3</sup> )
1	2.20	-	22 of 22	Monoclinic	21.13912	15.69688	13.03046	90	121.60200	90	3682.59
2	2.00	0.3368	22 of 22	Triclinic	18.75665	12.96237	7.23957	126.21100	92.06500	101.24500	1367.25
3	2.10	0.5878	23 of 23	Triclinic	20.72207	12.81180	7.80562	125.57900	114.38100	88.58800	1468.71
4	1.90	0.3834	22 of 22	Triclinic	20.08745	12.87875	7.25269	55.86900	107.98300	115.49700	1396.15
5	1.70	0.6780	23 of 23	Triclinic	18.42371	10.54013	8.02520	75.16900	93.56300	99.18300	1486.81
6	1.50	-	22 of 22	Monoclinic	31.18705	4.15313	29.05046	90	106.36700	90	3610.24

\* The list of peaks used for indexing (Appendix D)

## บทที่ 4

### CONCLUSIONS

NF hydrates, was obtained from different methods. Different stoichiometry NF hydrates (dihydrate NF, hemipentahydrate NF, trihydrate NF and pentahydrate NF) were generated. Dehydration with desiccant of the pentahydrate NF resulted in the disordered NF, a new hydrated phase which has not been reported elsewhere. The levels of environmental moisture and temperature greatly affected the transformation of not only the anhydrous NF Form A but also the other stoichiometric hydrates. However, the reduction of moisture in an environment was less effective in removing crystalline water of NF hydrates.

The thermal dehydration behavior of hemipentahydrate NF, trihydrate NF and pentahydrate NF found to be complex and composed of at least two steps of dehydration. Unclear dehydration stages were found in the dehydration of hemipentahydrate NF whereas clear steps of dehydration were detected after thermal dehydration of trihydrate NF and pentahydrate NF. An incomplete dehydration of hemipentahydrate NF, trihydrate NF and pentahydrate NF generated the mixture of hydrated transitional phase and the anhydrous NF form A. However, the pure anhydrous NF Form A was found after the complete dehydration of the above three NF hydrates. Thermal dehydration induced only minor particle size reduction of hemipentahydrate NF, trihydrate NF and pentahydrate NF when statistically determined. However, when observed visually by SEM, thermal dehydration did not induce particle size reduction to the extent seen with BDM. Dehydration energy of different stoichiometry of NF hydrates obtained by regular NIDSC correlated well with the general conclusion that less energy of dehydration was required for the lower stoichiometric hydrates. However, the dehydration energy of trihydrate NF and pentahydrate NF were within the same range. It may be due to the location of water molecules and the strength of hydrogen bonding within the crystal lattice. The  $E_a$  of every NF hydrates obtained from solid state kinetic were positive and signified the temperature dependency of the rate of dehydration.

The total dehydration energy of NF hydrates were higher than the energy required for beclomethasone dipropionate monohydrate (Chinapak 2000). It was due to the higher bonding energy between crystalline water and NF molecules and the more compact structures with minimal void volume. Thus, the NF hydrates retained their structures after dehydration and resulted in an unchanged particle size. Conclusively, dehydration energy

and crystal structure void volume after dehydration are two of the factors which may be used and compared to the reference materials (risedronate sodium hemipentahydrate and beclomethasone dipropionate monohydrate) to preliminary determine the possibility of particle size reduction of hydrated structures.

The preliminary guideline for choosing organic hydrates for the particle size reduction via thermal dehydration was proposed. The most important factor was the compactness of crystal structure of hydrates. The hydrates with low  $K_{\text{chan}}$  should provide a high feasibility on structural collapse after dehydration due to more fragile anhydrous crystal structures. In addition, the directions of water channel or tunnel also played a key role on dehydration. The more directions of open-end water channel the higher dehydration rate. In term of binding forces between active moiety and crystalline water, hydrogen bonding is the fundamental attachment force in lattice structure of most hydrates. The number and strength of hydrogen bond indicates the dehydration possibility. After suitable hydrate model was selected, the recommended experiment for the particle size reduction via thermal dehydration should be performed. Isothermally dehydrated samples are evaluated for the particle size including solid state chemistry. Finally, one should be able to calculate the apparent particle size reduction energy and the total dehydration energy which are useful as reference values for future dehydration studies.

## REFERENCES

- Abdul-Fattah, A. M., Kalonia, D. S., and Piakl, M. J. 2007. The challenge of drying method selection for protein pharmaceuticals: Product quality implication. J. Pharm. Sci. published online: 24 Jan 2007.
- Almarsson, Ö., and Zaworotko, M. J. 2004. Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines?. Chem. Commun (Camb) 17: 1889-1896.
- Amolwan Chinapak. 2000. Particle size reduction by desolvation technique of a model drug: beclomethasone dipropionate. Master's Thesis. Department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University.
- Atkins, P., and Paula, J. 2002. Atkins' Physical Chemistry. 7<sup>th</sup>ed. New York, Oxford University Press.
- Barbas, R., Marti, F., Prohens, R., and Puigjaner, C. 2006. Polymorphism of norfloxacin: evidence of the enantiotropic relationship between polymorphs A and B. Cryst. Growth Des. 6(6): 1463-1467.
- Brodka-Pfeiffer, K., Häusler, H., Graß, P., and Langguth, P. 2003. Conditioning following powder micronization: influence on particle growth of sulbutamol sulfate. Drug Dev. Ind. Pharm. 29(10): 1077-1084.
- Brown, M. E., Galwey, A. K., and Po, A. L. W. 1993. Reliability of kinetic measurements for the thermal dehydration of lithium sulphate monohydrate. :Part 2. Thermogravimetry and differential scanning calorimetry. Thermochim. Acta. 220: 131-150.
- Byrn, S.R., and others. 1999. Solid State Chemistry of Drugs. 2<sup>nd</sup> ed. Indiana: SSCI.
- Byrn, S. R., Xu, W., and Newman, A. W. 2001. Chemical reactivity in solid-state pharmaceuticals: formulation implications. Adv. Drug Deliv. Rev. 48: 115-136.
- Buxton, P. C., Lynch, I. R., and Roe, J. M. 1988. Solid-state forms of paroxetine hydrochloride. Int. J. Pharm. 42(1-3): 135-143.
- Caldwell, H. C. 1973. Labile triazinoindole hydrates. J. Pharm. Sci. 62(2): 334-336.
- Chakravarty, S., Bhinge, A., and Varadarajan, R. 2002. A procedure for detection and quantitation of cavity volumes in proteins. J. Biol. Chem. 277(35): 31345-31353.
- Chemburkar, S. R., et al. 2000. Dealing with the impact of ritonavir polymorphs on the later stages of bulk drug process development. Org. Process Res. Dev. 4(5): 413-417.
- Childs, S. L., Chyall, L. J., Dunlap, J. T., Smolenskaya, V. N., Stahly, B. C., and Stahly, P.

- G. 2004. Crystal engineering approach to forming cocrystals of amine hydrochlorides with organic acids. Molecular complexes of fluoxetine hydrochloride with benzoic, succinic, and fumaric acids. J. Am. Chem. Soc. 126(41): 13335-13342.
- Chow, A. H. L., Tong, H. H. Y., Chattopadhyay, P., and Shekunov, B. 2007. Particle engineering for pulmonary drug delivery. Pharm. Res. 24(3): 411-437.
- Cordoba-Borrego, M., Cordoba-Diaz, M., and Cordoba-Diaz, D. 1999. Validation of a high-performance liquid chromatographic method for the determination of norfloxacin and its application to stability studies (photo-stability study of norfloxacin). J. Pharm. Biomed. Anal. 18(6): 919-926.
- Crowley, K. J., and Zografi, G. 2002. Cryogenic grinding of indomethacin polymorphs and solvates: Assessment of an amorphous phase formation and amorphous phase physical stability. J. Pharm. Sci. 91(2): 492-507.
- Dong, Z., et al. 2002. Dehydration kinetics of neotame monohydrate. J. Pharm. Sci. 91(6): 1423-1431.
- Duax, W. L., Cody, V., and Strong, P. D. 1981. Structure of the asthma drug beclomethasone dipropionate. Acta Cryst. B. 37: 383-387.
- Florence, A. J., Kennedy, A. R., Shankland, N., Wright, E., and Al-Rubayi, A. 2000. Norfloxacin dihydrate. Acta Cryst. C. 56: 1372-1373.
- Giron, D. 1995. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. Thermochim. Acta. 248: 1-59.
- Görbitz, C. H., and Hersleth, H. 2000. On the inclusion of solvent molecules in the crystal structures of organic compounds. Acta Cryst. B. 56: 526-534.
- Haleblian, J., and McCrone, W. 1969. Pharmaceutical applications of polymorphism. J. Pharm. Sci. 58(8): 911-929.
- Hakanen, A., and Laine, E. 1995. Characterization of two terfenadine polymorphs and a methanol solvate: kinetic study of the thermal rearrangement of terfenadine from the methanol solvate to the lower melting polymorph. Thermochim. Acta 248: 217-227.
- Haleblian, J. K. 1975. Characterization of habits and crystalline modification of solids and their pharmaceutical applications. J. Pharm. Sci. 64(8): 1269-1287.
- Himuro, I., Tsuda, Y., Sekiguchi, K., Horikoshi, I., and Kanke, M. 1971. Studies on the method of size reduction of medicinal compounds. IV. Solvate formation of chloramphenicol and its application to size reduction. Chem. Pharm. Bull. 19(5): 1034-1040.
- Hirsch, C. A., Messenger, R. J., and Brannon, J. L. 1978. Fenoprofen: Drug form

- selection and preformulation stability studies. J. Pharm. Sci. 67(2): 231-236.
- Hogan, S. E., Buckton, G. 2001. Water sorption/desorption-near IR and calorimetric study of crystalline and amorphous raffinose. Int. J. Pharm. 227(1-2): 57-69.
- Hu, T., Wang, S., Chen, T., and Lin, S. 2002. Hydration-induced proton transfer in the solid state of norfloxacin. J. Pharm. Sci. 91(5): 1351-1357.
- Jeffrey, G. A. 1997. An introduction to hydrogen bonding. New York: Oxford University Press.
- Katdare, A. V. 1984. Hydrate related dissolution characteristics of norfloxacin. Drug Dev. Ind. Pharm. 10(5): 789-807.
- Katdare, A. V., and Bavitz, J. F. 1984. Study of the relationship between the initial rate of moisture sorption/desorption of norfloxacin tablets to the total moisture and temperature of surrounding environment. Drug Dev. Ind. Pharm. 10(7): 1041-1048.
- Katdare, A. V., Ryan, J. A., Bavitz, J. F., Erb, D., and Guillory, J. K. 1986. Characterization of hydrates of norfloxacin. Mikrochim. Acta. 3: 1-12.
- Khankari, R. K., and Grant, D. J. W. 1995. Pharmaceutical hydrates. Thermochim. Acta 248: 61-79.
- Khawam, A., and Flanagan, D. R. 2005. Role of isoconversional methods in varying activation energies of solid-state kinetics I. isothermal kinetic studies. Thermochim. Acta. 95: 472-498.
- Khawam, A., and Flanagan, D. R. 2006. Basics and applications of solid-state kinetics: A pharmaceutical perspective. J. Pharm. Sci. 95(3): 472-498.
- Kishore, K. 1978. Study of solid state kinetics by differential scanning calorimetry. Anal. Chem. 50(8): 1079-1083.
- Kitamura, S., Miyamae, A., Koda, S., and Morimoto, Y. 1989. Effect of grinding on the solid state stability of cefixime trihydrate. Int. J. Pharm. 56(2): 125-134.
- Kitamura, S., Koda, S., Miyamae, A., Yasuda, T., and Morimoto, Y. 1990. Dehydration effect on the stability of cefixime trihydrate. Int. J. Pharm. 59(3): 217-224.
- Kotny, M. J., and Conners, J. J. 2002. Water sorption of drugs and dosage forms. In J. Swarbrick,; and J. C. Boylan (ed) Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Vol 3, 2<sup>nd</sup> ed, pp. 2970-2987. New York: Marcel Dekker.
- Laidler, K. J. 1984. The development of the Arrhenius equation. J. Chem. Edu. 61(6): 494-498.
- Landgraf, K., Olbrich, A., Pauluhn, S., Emig, P., Kutscher, B., and Stange, H. 1998. Polymorphism and desolvation of flupirtine maleate. Eur. J. Pharm. Biopharm. 46(3):

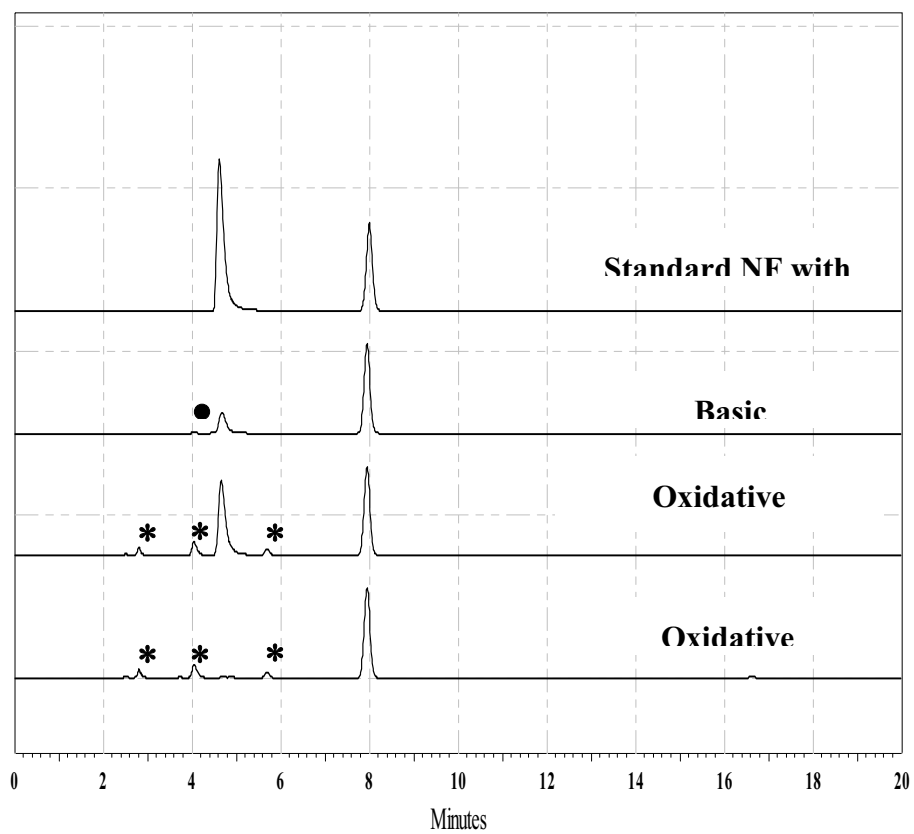
- 329–337.
- Lester, C., et al. 2006. Dehydration of risedronate hemi-pentahydrate: analytical and physical characterization. J. Pharm. Sci. 95(12): 2631-2644.
- Lin, S., and Chien, J. 2003. In vitro simulation of solid-solid dehydration, rehydration, and solidification of trehalose dihydrate using thermal and vibrational spectroscopic techniques. Pharm. Res. 20(12): 1926-1931.
- Mazuel, C. 1991. Norfloxacin. In K. Florey (ed.) Analytical Profile of Drug Substances. Vol 20, pp. 557-600. San Diego: Academic Press.
- Millard, J. W., and Myrdal, P. B. 2002. Anhydrous beclomethasone dipropionate. Acta Cryst. E. 58: o712-o714.
- Mosharraf, M., and Nyström, C. 2003. Apparent solubility of drugs in partially crystalline systems. Drug Dev. Ind. Pharm. 29(6): 603-622.
- Narueporn Nachientung. 1997. Solid state characterization of beclomethasone dipropionate solvates and polymorphs. Doctoral dissertation. Department of Industrial and Physical Pharmacy, School of Pharmacy, Purdue University.
- Nyquist, H. 1983. Saturated salt solutions for maintaining specified relative humidities. Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr. 4: 47-48.
- O'Neil, M. J., et al. 2001. The Merck Index: An encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals. 13<sup>th</sup> eds, 1200-1201 pp. New Jersey.
- Perlovich, G. L., Zielenkiewicz, W., Kaszukur, Z., Utzig, E., and Golubchikov, O. A. 1998. Thermophysical and structural properties of crystalline solvates of tetraphenylporphyrin and their zinc, copper and cadmium metallo-complexes. Thermochim. Acta. 311: 163-171.
- Perlovich, G. L., Zielenkiewicz, W., Utzig, E., Kaszukur, Z., and Golubchikov, O. A. 1996. Thermophysical and structural investigations of crystalline solvates based on tetraphenylporphyrin and its copper complex. Thermochim. Acta. 279: 121-136.
- Peterson, M. L., Hickey, M. B., Zaworotko, M. J., and Almarsson, Ö. 2006. Expanding the scope of crystal form evaluation in pharmaceutical science. J. Pharm. Pharmaceut. Sci. 9(3): 317-326.
- Puechagut, H. G., Bianchotti, J., and Chiale, C. A. 1998. Preparation of norfloxacin spherical agglomerates using the ammonia diffusion system. J. Pharm. Sci. 87(4): 520-523.
- Redman-furey, N., et al. 2005. Structural and analytical characterization of three hydrates and an anhydrate form of risedronate. J. Pharm. Sci. 94(4): 893-911.

- Sakata, Y., Shiraishi, S., and Otsuka, M. 2004. Characterization of dehydration behavior of untreated and pulverized creatine monohydrate powders. Colloids Surf. B Biointerfaces. 35(3-4): 1851-191.
- Sekiguchi, K., Horikoshi, I., and Himuro, I. 1968. Studies on the method of size reduction of medicinal compounds. III. Size reduction of griseofulvin by solvation and desolvation method using chloroform (3). Chem. Pharm. Bull. 16(12): 2495-2502.
- Sekiguchi, K., Ito, K., Owada, E., and Ueno, K. 1964. Studies on the method of size reduction of medicinal compounds. II. Size reduction of griseofulvin by solvation and desolvation method using chloroform (2). Chem. Pharm. Bull. 12(10): 1192-1197.
- Sekiguchi, K., Shirotani, K., Kanke, M., Furukawa, H., and Iwatsuru, M. 1976. Studies on the methods of particle size reduction of medicinal compounds. VI. Solvate formation of griseofulvin with benzene and dioxane. Chem. Pharm. Bull. 24(7): 1621-1630.
- Sekiguchi, K., Tsuda, Y., and Kanke, M. 1974. Studies on the methods of size reduction of medicinal compounds. V. Size reduction of several sulfonamides by desorption of ammonia from their ammonia compounds. Chem. Pharm. Bull. 22(12): 2972-2978.
- Sekiguchi, K., Tsuda, Y., Kanke, M., and Suzuki, E. 1978. Ammonia adducts of barbiturates and their application to particle size reduction. Chem. Pharm. Bull. 26(4): 1279-1290.
- Steckel, H., Rasenack, N., and Müller, B. W. 2003. In-situ-micronization of disodium cromoglycate for pulmonary delivery. Eur. J. Pharm. Biopharm. 55(2): 173-180.
- Stephenson, G. A., Groleau, E. G., Kleemann, R. L., Xu, W., and Rigsbee, D. R. 1998. Formation of isomorphic desolvates: creating a molecular vacuum. J. Pharm. Sci. 87(5): 536-542.
- Šuštar, B., Bukovec, N., and Bukovec, P. 1993. Polymorphism and stability of norfloxacin,(1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolino- carboxylic acid. J. Therm. Anal. 40: 475-481.
- Suzuki, E., Shirotani, K., Tsuda, Y., and Sekiguchi, K. 1979. Studies on the method of size reduction of medicinal compounds. VIII. Size reduction by freeze-drying and the influence of pharmaceutical adjuvants on the micromeritic properties of freeze-dried powders. Chem. Pharm. Bull. 27(5): 1214-1222.
- The Stationary Office. 2002. British Pharmacopoeia., Vol I. 1234pp. London.
- Tsuda, Y., Kanke, M., Miyachi, I., Maeno, K., and Sekiguchi, K. 1980. Ammonia adducts of chloramphenicol and chloramphenicol palmitate and their application to particle size reduction. Chem. Pharm. Bull. 28(3): 947-955.

- Turel, I. 2002. The interactions of metal ions with quinolone antibacterial agents. Coordination Chem. Rev. 232: 27-47.
- United State Pharmacopeial Convention. 2004. The United State Pharmacopoeia (Asian edition). 27- The National Formulary. 1342 pp. Madison.
- Venables, H. J., and Wells, J. I. 2001. Powder mixing. Drug Dev. Ind. Pharm. 27(7): 599-612.
- Vitez, I.M., Newman, A. W., Davidovich, M., and Kiesnowski, C. 1998. The evolution of hot-stage microscopy to aid solid-state characterizations of pharmaceutical solids. Thermochim. Acta 324: 187-196.
- Vyazovkin, S. 2000. Kinetic concepts of thermally stimulated reactions in solids: a view from a historical perspective. Int. Rev. Phy. Chem. 19(1): 45-60.
- Vyazovkin, S., and Wight, C. A. 1997. Kinetics in solids. Annu Rev. Phys. Chem. 48: 125-149.
- Willart, J. F., Gusseme, A., Hemon, S., Descamps, M., Leveiller, F., and Rameau, A. 2002. Vitrification and polymorphism of trehalose induced by dehydration of trehalose dihydrate. J. Phys. Chem. B 106(13): 3365-3370.
- Yuasa, R., Imai, J., Morikawa, H., Kusajima, H., Uchida, H., and Irikura, T. 1982. Pharmaceutical studies on hydrates of AM-715 Physical characteristics and intestinal absorption. Yakugaku Zasshi 102: 469-476.
- Zhou, D., et al. 2003. Model-free treatment of the dehydration kinetics of nedocromil sodium trihydrate. J. Pharm. Sci. 92(7): 1367-1376.
- Zhu, H., Yuen, C., and Grant, D. J. W. 1996a. Influence of water activity in organic solvent + water mixtures on the nature of the crystallizing drug phase. 1. Theophylline. Int. J. Pharm. 135(1-2): 151-160.
- Zhu, H., and Grant, D. J. W. 1996b. Influence of water activity in organic solvent + water mixtures on the nature of the crystallizing drug phase. 2. Ampicillin. Int. J. Pharm. 139(1-2): 33-43.

## APPENDIX A

### SI-HPLC

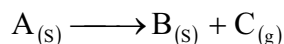


Comparative HPLC chromatograms of standard NF with methyl paraben (MP) as internal standard by SI-HPLC method. (\* degradant from oxidative reaction and ● degradant from basic reaction)

## APPENDIX B

### THE RATE LAW

Classical chemical reaction of desolvation pharmaceutically follows the reaction schemes below:



So the rate of reaction usually declares as a function of the concentration of reactant or products. It should be derived as follows.

$$\text{Rate} = \frac{d[A]}{dt} = -\frac{d[B]}{dt} = -\frac{d[C]}{dt}$$

In general, rate of reaction,  $k$ , is commonly monitored with respect to the decrease of reactant or the increase of product in term of amount or concentration. Thus, it will be presents here.

$$\text{Rate} = -k[A]^n = k([A]_0 - [B])^n = k([A]_0 - [C])^n$$

Where  $A_0$  is initial concentration of A and  $n$  is order of reaction.

In the case of desolvation, liberated gas is carried out from the system and made the  $[C]$  became to zero. If unimolecular reaction,  $n$  is 1, is considered. By following the reactant point of view, the rate would be illustrated as

$$\text{Rate} = \frac{d[A]}{dt} = -k[A]$$

By intergration

$$-\ln \frac{[A]}{[A_0]} = kt$$

Solid state kinetics will be observed the progress of reaction by describing the fraction of conversion ( $\alpha$ ) instead of the reaction concentration. The rate is hence transformed based on above relation and expressed as

$$\text{Rate} = \frac{d\alpha}{dt} = k(1 - \alpha)$$

then be integrated as

$$-\ln(1 - \alpha) = kt$$

In addition, unlike solution state, solid state kinetics should be varied depend on several factors. It can be commonly illustrated as

$$\frac{d\alpha}{dt} = kf(\alpha)$$

and

$$g(\alpha) = kt$$

where  $f(\alpha)$  is the differential reaction model and  $g(\alpha)$  is the integral reaction model.

The temperature dependence of the rate constant ( $k$ ) is normally described by the Arrhenius relationship.

$$k = Ae^{-\frac{E_a}{RT}}$$

where  $A$  is the frequency factor,  $E_a$  is activation energy,  $R$  is the gas constant and  $T$  is absolute temperature. Combining above equations yield the relationship below.

$$\frac{d\alpha}{dt} = Ae^{-\frac{E_a}{RT}}f(\alpha)$$

and

$$g(\alpha) = Ae^{-\frac{E_a}{RT}}t$$

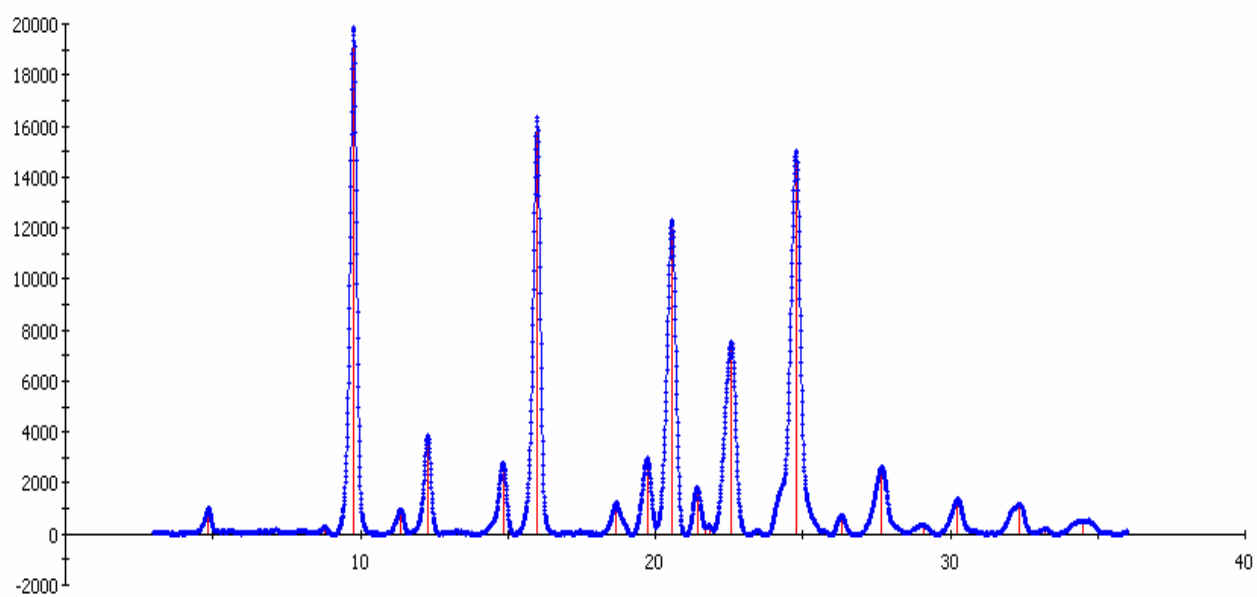
**APPENDIX C**  
**SOLID STATE KINETIC EQUATION**  
 (Byrn et al., 1999; Dong et al., 2002)

Model	Mechanism
$[-\ln(1-\alpha)]^{\frac{1}{2}} = kt$	One-dimensional growth of nuclei (Avrami-Erofe'ev equation, $n=2$ )
$[-\ln(1-\alpha)]^{\frac{1}{3}} = kt$	Two-dimensional growth of nuclei (Avrami-Erofe'ev equation, $n=3$ )
$[-\ln(1-\alpha)]^{\frac{1}{4}} = kt$	Three-dimensional growth of nuclei (Avrami-Erofe'ev equation, $n=4$ )
$\alpha^2 = kt$	One-dimensional diffusion
$(1-\alpha)\ln(1-\alpha) + \alpha = kt$	Two-dimensional diffusion
$(1-(1-\alpha)^{\frac{1}{3}})^2 = kt$	Three-dimensional diffusion (Jander equation)
$1 - \frac{2}{3}\alpha - (1-\alpha)^{\frac{2}{3}} = kt$	Three-dimensional diffusion (Ginstling-Brounshtein equation)
$-\ln(1-\alpha) = kt$	First order reaction (Mampel)
$\frac{1}{(1-\alpha)} - 1 = kt$	Second order reaction
$\frac{1}{2}\left(\frac{1}{(1-\alpha)^2} - 1\right) = kt$	Third order reaction
$\frac{1}{3}\left(\frac{1}{(1-\alpha)^3} - 1\right) = kt$	Fourth order reaction
$\ln\left(\frac{\alpha}{(1-\alpha)}\right) = kt$	Random nucleation (Prout-Tompkins equation)
$\alpha^{\frac{1}{2}} = kt$	Power law ( $n=1/2$ )
$\alpha^{\frac{1}{3}} = kt$	Power law ( $n=1/3$ )
$\alpha^{\frac{1}{4}} = kt$	Power law ( $n=1/4$ )
$\alpha = kt$	One-dimensional phase boundary reaction (zero-order mechanism)
$1 - (1-\alpha)^{\frac{1}{2}} = kt$	Two-dimensional phase boundary reaction (contracting cylinder)
$1 - (1-\alpha)^{\frac{1}{3}} = kt$	Three-dimensional phase boundary reaction (contracting sphere)

## APPENDIX D

## List of Peaks Used for Indexing

Group of 22 peaks	Group of 23 peaks
4.855	4.855
8.810	8.810
9.770	9.770
11.360	11.360
12.290	12.290
14.840	14.840
15.995	15.995
18.680	18.680
19.725	19.725
20.560	20.560
21.420	21.420
21.835	21.835
22.580	22.580
24.775	24.222
26.335	24.775
27.660	26.335
29.003	27.660
30.235	29.003
30.840	30.235
32.282	30.840
33.230	32.282
34.493	33.230
	34.493

**High refined XRPD of anhydrous NF Form A**

## บทที่ 5

### ข้อเสนอแนะสำหรับงานวิจัยในอนาคต

The most important factor for choosing organic hydrates for the particle size reduction via thermal dehydration was the compactness of crystal structure of hydrates. The hydrates with low  $K_{chan}$  should provide a high feasibility on structural collapse after dehydration due to more fragile anhydrous crystal structures. In addition, the directions of water channel or tunnel also played a key role on dehydration. The more directions of open-end water channel the higher dehydration rate. In term of binding forces between active moiety and crystalline water, hydrogen bonding is the fundamental attachment force in lattice structure of most hydrates. The number and strength of hydrogen bond indicates the dehydration possibility. After suitable hydrate model was selected, the recommended experiment for the particle size reduction via thermal dehydration should be performed. Isothermally dehydrated samples are evaluated for the particle size including solid state chemistry. Finally, one should be able to calculate the apparent particle size reduction energy and the total dehydration energy which are useful as reference values for future dehydration studies.

## Output จากโครงการวิจัย

### 1. ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติ

Wanchai Chongcharoen, Stephen R. Byrn, Narueporn Sutanthavibul. Solid State Characterization and Interconversion of Norfloxacin and its Hydrates. *J. Pharm. Sci.* 2008; 97(1):473-89.

### 2. ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการในประเทศ

วันชัย จงเจริญ วีระเกียรติ บุญกนกวงศ์ และ นฤพร สุตันทวิบูลย์, การประยุกต์ใช้เคมีคัล โซลเวตในทางเภสัชกรรม. *Thai Pharm Health Sci J.* 2009; 4(3):377-386.

W. Chongchareon, Stephen R. Byrn and N. Sutanthavibul. Solid State Characterization and Interconversion of Norfloxacin Hydrates. The American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) Annual Meeting and Exposition. October 29- November 2, 2006. San Antonio, Texas, USA.

### 3. การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์

#### 3.1 การได้รับเชิญเป็นวิทยากรบรรยาย

บริษัท เมดิก้าอินโนวา จำกัด

ธันวาคม 2551

หัวข้อ Application and Instrumentation of X-ray Diffractometry

หัวข้อ Application and Instrumentation of Thermal Analysis

วิทยากร อ. ดร. นฤพร สุตันทวิบูลย์

บริษัท มิลลิเมด จำกัด

วันที่ 28 พฤศจิกายน 2551

หัวข้อ ลักษณะผลึก Glucosamine Sulfate ที่มีผลต่อการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกาย

วิทยากร อ. ดร. นฤพร สุตันทวิบูลย์

สมาคมไทยอุตสาหกรรมผลิตยาแผนปัจจุบัน

กลุ่มอุตสาหกรรมยา สมาอุตสาหกรรมแห่งประเทศไทย

จัดการประชุมวิชาการ เรื่อง "มุ่งพัฒนาอุตสาหกรรมยา เพื่อคุณภาพชีวิต"

ณ ศูนย์การประชุมแห่งชาติสิริกิติ์

วันที่ 18-19 ธันวาคม 2550

หัวข้อ Preformulation of Pharmaceuticals

วิทยากร อ. ดร. นฤพร สุตตันท์วิบูลย์

บริษัท แม็กซ์เวย์ จำกัด

วันที่ 27 กรกฎาคม 2549

การประชุมเชิงปฏิบัติการเรื่องเทคนิคการผลิตอาหารเสริมรูปแบบเม็ดและแคปซูล

หัวข้อ คุณสมบัติทางเคมีและกายภาพของสารในสูตรตำรับ

วิทยากร อ. ดร. นฤพร สุตตันท์วิบูลย์

วิทยาลัยการสาธารณสุข

วันที่ 6 มิถุนายน 2549

วิชา เกษษกรรมไทยประยุกต์ 5

หัวข้อ การพัฒนาตำรับ (Preformulation)

วิทยากร อ. ดร. นฤพร สุตตันท์วิบูลย์

สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ (Chulabhorn Research Institute)

วันที่ 10 กุมภาพันธ์ 2549

บรรยายเรื่อง Solid State Chemistry

วิทยากร อ. ดร. นฤพร สุตตันท์วิบูลย์

บรรยายเรื่อง Hydrates and its Applications

วิทยากร ภก. วันชัย จงเจริญ

หน่วยวิจัยและพัฒนาเภสัชภัณฑ์รูปของแข็ง

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ร่วมกับ

บริษัท Mettler-Toledo (Thailand) จำกัด

วันที่ 9-10 สิงหาคม 2548

เรื่อง การประชุมเชิงปฏิบัติการเรื่องการประยุกต์การวิเคราะห์เชิงความร้อนใน

อุตสาหกรรมยา

หัวข้อ Solid state chemistry of pharmaceutical materials

หัวข้อ Basic principles behind thermal analysis

วิทยากร อ. ดร. นฤพร สุตตันท์วิบูลย์

### 3.2 การสร้างเครือข่ายความร่วมมือ

ภก. วันชัย จงเจริญ เดินทางไป Purdue University, W. Lafayette ประเทศสหรัฐอเมริกา เป็นระยะเวลา 8 เดือน เพื่อแลกเปลี่ยนเรียนรู้และดำเนินงานวิจัยส่วนที่เป็นการวิเคราะห์โครงสร้างทางของแข็งของ norfloxacin hydrate ต่างๆ โดยใช้ x-ray แบบผลึกเดี่ยว (single crystal x-ray diffractometry) และศึกษาการเปลี่ยนรูปในสถานะของแข็ง (solid state interconversion) ของ hydrate เหล่านั้น ร่วมกับ Professor Stephen R. Byrn และคณะ

### 3.3 การสร้างนักวิจัยรุ่นใหม่

สร้างบัณฑิต ระดับดุษฎีบัณฑิต 1 คนสู่อุตสาหกรรมยา (ภก. ดร. วันชัย จงเจริญ)

**ภาคผนวก**

# Solid State Interconversion between Anhydrous Norfloxacin and its Hydrates

WANCHAI CHONGCHAROEN,<sup>1</sup> STEPHEN R. BYRN,<sup>2</sup> NARUEPORN SUTANTHAVIBUL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

<sup>2</sup>School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Purdue University, West Lafayette, Indiana

Received 9 March 2007; revised 22 June 2007; accepted 11 July 2007

Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI 10.1002/jps.21165

**ABSTRACT:** This work is focused on characterizing and evaluating the solid state interconversion of norfloxacin (NF) hydrates. Four stoichiometric NF hydrates, dihydrate, hemipentahydrate, trihydrate, pentahydrate and a disordered NF state, were generated by various methods and characterized by X-ray powder diffractometry (XRPD), thermal analysis and Karl Fisher titrimetry. XRPD patterns of all NF hydrates exhibited crystalline structures. NF hydrate conversion was studied with respect to mild elevated temperature and various degrees of moisture levels. NF hydrates transformed to anhydrous NF Form A after gentle heating at 60°C for 48 h except dihydrate and trihydrate where mixture in XRPD patterns between anhydrous NF Form A and former structures existed. Desiccation of NF hydrates at 0% RH for 7 days resulted in only partial removal of water molecules from the hydrated structures. The hydrated transitional phase and the disordered NF state were obtained from the incomplete dehydration of NF hydrates after thermal treatment and pentahydrate NF after desiccation, respectively. Anhydrous NF Form A and NF hydrates transformed to pentahydrate NF when exposed to high moisture environment except dihydrate. In conclusion, surrounding moisture levels, temperatures and the duration of exposure strongly influenced the interconversion pathways and stoichiometry of anhydrous NF and its hydrates.

© 2007 Wiley-Liss, Inc. and the American Pharmacists Association *J Pharm Sci*

**Keywords:** norfloxacin; hydrate; hydration; solid state; dehydration; interconversion; X-ray powder diffractometry; thermal analysis

## INTRODUCTION

Norfloxacin (NF) is a 4-fluoroquinolone antibacterial agent that has been widely used to treat various infectious diseases such as urinary tract infections, upper respiratory tract infections, bone and joint infections and sexually transmitted diseases. It has a powerful activity against aerobic gram-negative bacteria with less potential to kill

gram-positive bacteria.<sup>1</sup> Several research publications have indicated that NF has a potential to form various solid state forms especially hydrates. Two forms of anhydrous state, Form A and B, were discovered and recently found to be enantiotropic.<sup>2,3</sup> Meanwhile, amorphous state was also generated and characterized.<sup>2</sup> Moreover, at least six hydrate forms of NF were reported but not characterized for its complete interconversion, that is, hemihydrate, sesquihydrate, dihydrate, trihydrate, hemipentahydrate, and pentahydrate.<sup>4-9</sup> Variable-temperature Fourier Transformed Infrared Spectroscopy (FT-IR) is used to monitor the transformation between anhydrous

Correspondence to: Narueporn Sutanthavibul (Telephone: +662-218-8276; Fax: +662-218-8279; E-mail: pooh@aut.co.th)

*Journal of Pharmaceutical Sciences*

© 2007 Wiley-Liss, Inc. and the American Pharmacists Association



and hydrate forms.<sup>10</sup> The IR spectra of anhydrous form show a shift of the carboxylate anion (unprotonated form) peak to the protonated carboxylic peak after heating. In addition, the  $\text{NH}_3^+$  peak is also shifted to  $\text{NH}_2$  peak position synchronously. This is due to the zwitterionic property of NF molecules at the carboxylic functional group and the piperazine ring. Thus, the hydrated forms may result in a more highly charged molecule and could be easily hydrated with water than the uncharged anhydrous NF form. This may in turn increase dissolution rate of solid dosage forms. Yuasa et al.<sup>9</sup> reported that hemipentahydrate NF had a dissolution rate similar to pentahydrate NF which was significantly higher than anhydrous NF. However, these three different solid forms did not show any significant difference in bioavailability.<sup>9</sup>

Various hydrate forms often have different physicochemical properties and enormously affect the pharmaceutical manufacturing processes including dosage form performances.<sup>11–13</sup> The different anhydrate and hydrate forms of magnesium stearate exhibit variation in lubrication efficiency due to dissimilarity of crystal lattice arrangement, particularly the spacing of lattice which is dependent on hydration state.<sup>11</sup> In addition, the path of conversion between anhydrate and hydrate of magnesium stearate was also reported and demonstrated that their transformation occurred in the condition encountered during pharmaceutical manufacturing.<sup>14</sup> Therefore, to define suitable processing parameters for magnesium stearate with maximum lubricating power, the data of solid state conversion pathway is required. On the dosage form performance point of view, the conversion between dihydrate and anhydrous forms of carbamazepine was extensively investigated. Kobayashi et al.<sup>15</sup> and Ono et al.<sup>16</sup> reported that anhydrous carbamazepine is converted to dihydrate upon hydration while dihydrate is transformed to anhydrous during heating. The dihydrate carbamazepine is shown to have lower intrinsic dissolution rate leading to lower bioavailability compared with anhydrous forms. Thus, the path of conversion of a solid drug substance must be fully understood in order to formulate a solid dosage form with stabilized desired solid structure and to ensure optimal therapeutic efficacy.

In the case of NF, previous studies have shown that anhydrous NF was converted to undefined NF hydrate due to exposure to moisture during tablet manufacturing and storage. This conver-

sion had a significant impact on the dosage form performance of NF tablet.<sup>17,18</sup> The dissolution profile of moisture treated NF tablet is higher than that of original NF tablet. Due to the fact that NF is able to exist as more than one hydrate form, it is very important to investigate the complete paths of conversion among possible hydrates eventhough incomplete evidence about the paths of conversion of NF have been previously reported.<sup>9</sup> Hence, the aim of this study was to extensively explore and fully gather information on the interconversion phenomena of anhydrous NF and different NF hydrate produced.

## EXPERIMENTAL SECTION

### Materials

Norfloxacin (anhydrous) Form A was purchased from Sigma–Aldrich (St. Louis, MO). Isopropanol (IPA), acetone and dichloromethane were analytical grade reagents from Mallinkrodt Chemicals (Phillipsburg, NJ). Ammonium hydroxide (J.T. Baker, Phillipsburg, NJ), hydrogen peroxide, 30% w/v (PanReac, Barcelona, Spain), ortho-phosphoric acid (Univar, Seven Mills, Australia) was used. Salts for preparing saturated solution to provide different % relative humidities (% RH) were obtained from Unilab, Australia. Anhydrous calcium sulfate (Drierite, Xenia, OH<sup>®</sup>) was used as the desiccant. Double distilled water was employed throughout this study.

### Preparation of NF Hydrates

#### *Dihydrate NF*

NF Form A was dissolved in a mixture of IPA and water (0.915 mol fraction of IPA) at 60°C in a light resistant container. The final NF concentration was equal to 1.5 mg/mL. The clear solution was allowed to cool down and left undisturbed at ambient condition to facilitate recrystallization. The resultant crystalline powder was harvested and kept in a tight and light-resistant container.

#### *Trihydrate NF*

Preparation of trihydrate NF was modified from the method reported by Puechagut et al.<sup>7</sup> Anhydrous NF Form A was dissolved in 20% w/v aqueous ammonia solution to give a final clear solution at a concentration of 17.5 mg/mL. Antisolvent was obtained by mixing 564 mL of acetone and 156 mL of dichloromethane. The

aqueous ammonia NF solution of 68.5 mL was gradually poured into antisolvent with continuous agitation. White and fluffy precipitates were developed and harvested. Dichloromethane was used to wash the resultant precipitates. The product was then placed in the drying oven at 50°C for approximately 1 h to remove residual solvents.

#### ***Hemipentahydrate and Pentahydrate NF***

Hemipentahydrate and pentahydrate NF were prepared by hydration of anhydrous NF Form A at specified % RH level. Anhydrous NF Form A was placed under 75% RH and 100% RH at ambient temperature for 1 week to yield hemipentahydrate and pentahydrate, respectively.<sup>5,9</sup> Additionally, pentahydrate was also prepared by suspending anhydrous NF Form A in excess amount of double distilled water with continuous stirring. Dispersed solid was filtered and dried at ambient condition.

### **Solid State Characterization of NF hydrates**

#### ***Thermal Analysis***

The thermal properties of NF crystalline hydrates were evaluated using DSC 822<sup>e</sup> (Mettler Toledo, Zurich, Switzerland) with STAR<sup>e</sup> software. Sample (5 mg) in an aluminum pan with one pinhole was evaluated from 30 to 230°C at a scanning rate of 10°C/min under nitrogen purge at 60 mL/min. TGA/SDTA 851<sup>e</sup> (Mettler Toledo) was employed to investigate the liberation of volatile substance. The TGA operating conditions were the same as those used in the DSC study.

#### ***Hot Stage Microscopy (HSM)***

Hot stage FP90 (Mettler Toledo) equipped with optical microscope Eclipse, E2000 (Nikon, Japan) was employed to visually evaluate solvates or hydrates.<sup>19</sup> Heating rate and temperature range were 10°C/min and 30–240°C, respectively. A small amount of sample was initially suspended in mineral oil and placed on a glass slide before being fixed on to the heating station. The liberation of gas bubbles at specified temperature was observed and recorded.

#### ***Karl Fischer Titrimetry (KF)***

The water contents of NF hydrates were monitored using 720 KFS Titrino and 703 Ti Stand

(Metrohm, Heraisu, Switzerland). Due to low solubility of NF hydrates in methanol, heating oven (KF 707; Metrohm) was selected as an additional attachment. Approximately 50 mg of the sample was inserted into the heating oven. The oven temperature of 160°C was gradually increased to initiate the evaporation of water molecules. Water vapor was carried by dried nitrogen gas to react with KF reagents in the titration vessel where water contents were finally quantified.

#### ***X-Ray Powder Diffraction (XRPD)***

X-ray powder diffractometry was done using D500 diffractometer (Siemens, Karlsruhe, Germany) equipped with CuK $\alpha$  radiation at 40 kV and 20 mA. Samples were measured at a step size of 0.04°2 $\theta$  with a scan speed 5°2 $\theta$ /min from 5° to 35°2 $\theta$ .

#### ***Fourier Transformed Infrared Spectroscopy (FT-IR)***

ATR FT-IR model Spectrum One<sup>®</sup> (Perkin-Elmer, Shelton, CT) was employed to observe the changes in peak positions between anhydrous NF and NF hydrates. The samples were triturated and gently ground with dried potassium bromide in an agate mortar. The spectra were recorded as percent transmittance (%T) with respect to wavenumber in the range of 450 to 4000 cm<sup>-1</sup>.

#### ***Stability Indicating High Performance Liquid Chromatography (SI-HPLC)***

SI-HPLC method was modified from the method used by Cordoba-Borrego et al.<sup>20</sup> HPLC (LC 10-ADvP, Shimadzu, Japan) equipped with Hypersil BDS-C18 column in conjunction with C18-guard column was used. The mobile phase comprised of 0.1% v/v aqueous o-phosphoric acid:acetonitrile at volume ratio of 70:30. The flow rate was equal to 1 mL/min. UV detection was carried out at 278 nm. Degradation product of NF was prepared by dispersing NF in 30%w/v hydrogen peroxide in clear glass vial and was exposed to light and heat (80°C) in an oven up to 8 h. In addition, forced degradation in basic environment condition was evaluated according to the method used to prepare trihydrate NF. Small amount of anhydrous NF was added to 20% w/v aqueous ammonia solution and heated at 80°C to initiate degradation.

#### ***Scanning Electron Microscopy (SEM)***

The morphology of sample was recorded with a JSM-5410LV (JEOL, Tokyo, Japan) at 15 kV. The sample was carefully attached on the metal stub.

It was then coated with gold by Sputter coater SCD040 (Balzers, Liechtenstein) for 3 min at 0.05 mbar, 15 mA with a working distance of 5 cm.

### Solid State Interconversion of NF Hydrate

In an attempt to explore the interconversion pathways among NF hydrates and the anhydrous form, specific conditions were identified. Temperature and surrounding % RH were of main interest.

### Effect of Relative Humidity on the Conversion of NF Anhydrous and NF Hydrates

The effect of % RH on the conversion of anhydrous NF Form A was evaluated. Preliminary study on sorption and desorption behaviors of anhydrous phase was investigated by dynamic vapor sorption (DVS) using symmetrical gravimetric analyzer (SGA-100, VTI Corporation, Hialeah, FL). Fifteen milligrams of anhydrous NF Form A was dried in a vacuum at 25°C for 6 h to minimize traces of surface associated water. Isothermic equilibrium condition of the cycle was 0.01% w/w within 15 min with a maximum step time of 75 min. The step change of % RH in both sorption and desorption phase were 5% RH/step. The change in sample weight against % RH was recorded.

Due to limited amounts of the samples obtained by DVS experiments, the sample at each equilibrium % RH was not sufficient to be collected in order to monitor for their solid state characteristics by XRPD. Thus, larger amounts of NF samples were exposed to specific moisture levels. The generation of various % RH in an air tight and light resistant container was made by using saturated solutions of lithium chloride (11.3% RH), magnesium chloride (32.8% RH), potassium carbonate (43% RH), sodium bromide (57.5% RH), sodium chloride (75% RH), potassium bromide (81% RH), potassium chloride (84% RH), dextrose monohydrate (87% RH), potassium nitrate (93.7% RH), and purified water (100% RH) at 25°C.<sup>21,22</sup> The drug was exposed to each relative humidity for 7 days before being characterized.

The preliminary results obtained by DVS and relative humidity exposures, indicated that phase transformation of anhydrous NF Form A to various stoichiometric hydrates occurred. Thus, every stoichiometric NF hydrate produced was subjected to an extremely high moisture level of 100% RH and very dry environment of 0% RH

(Drierite<sup>®</sup>) and monitored for further transformation. The samples were stored for 7 days and then characterized by XRPD compared to the corresponding references. Additional storage time was needed in some cases where 7 days was insufficient to induce any transformation in the solid state.

### Effect of Temperature on the Conversion of NF Hydrates

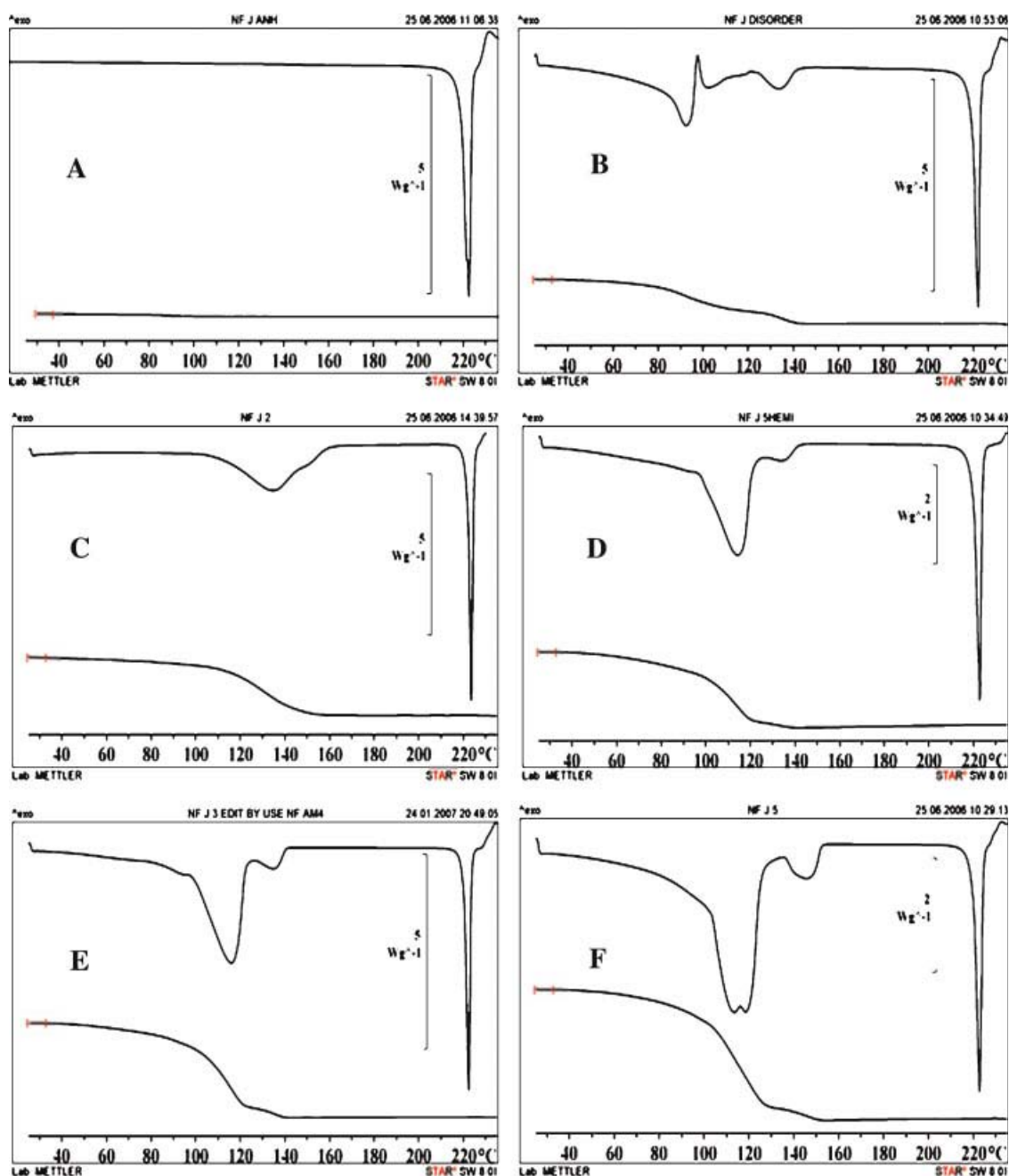
The temperature effect, particularly heating, was aimed to investigate dehydration of NF hydrates. A mild temperature of 60°C was selected in an attempt to avoid chemical degradation. NF hydrates were placed in the drying oven at 60°C for 48 h before being characterized by XRPD. However, additional exposure time of up to 1 month was needed for some NF hydrates to confirm the solid state transformation.

## RESULTS AND DISCUSSION

### Solid State Characterization of NF Hydrate

Anhydrous NF starting material was characterized by XRPD, DSC, and TGA. TGA revealed negligible mass loss of less than 1% w/w (Fig. 1A) which was in accordance with USP and BP specifications of anhydrous NF.<sup>23,24</sup> DSC experiment confirmed a single sharp endotherm at a temperature range of approximately 220 to 225°C for anhydrous NF (Fig. 1A). XRPD of anhydrous NF (Fig. 2A) showed characteristic peak positions identical to those reported for NF Form A.<sup>3,5,9</sup> It was hence concluded that the anhydrous NF in our experiment was polymorphic anhydrous NF Form A.

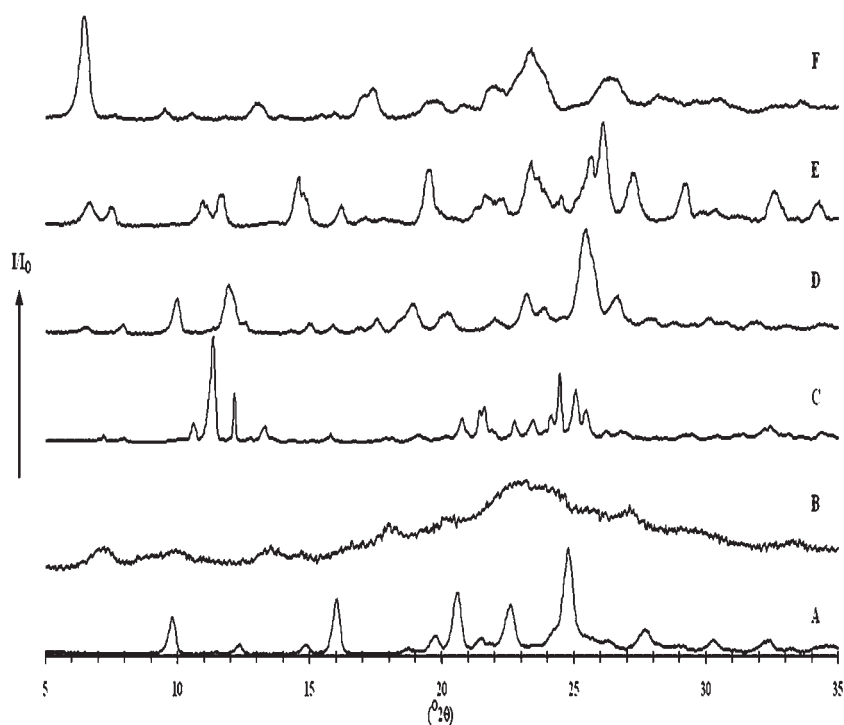
Slow recrystallization of NF solution in IPA: water mixture resulted in dihydrate NF. Thermal properties and water content of this hydrate are shown in Figure 1C. DSC and TGA thermograms showed endothermic peaks along with weight loss at the temperature range of 80–140°C. HSM also showed water vapor liberation by observing gas bubbles within the same temperature range (Fig. 3B). Water content obtained by KF titration agreed well with the weight change obtained by TGA (Tab. 1) which indicated a dihydrate stoichiometry. XRPD pattern of the dihydrate NF was not reported in any previous publications for reference. Thus, a single crystal X-ray diffraction data from crystal obtained by the above



**Figure 1.** DSC and TGA thermograms of anhydrous NF Form A (A), disordered NF state (B), dihydrate NF (C), hemipentahydrate NF (D), trihydrate NF (E) and pentahydrate NF (F).

recrystallization method was compared to dihydrate NF single crystal X-ray diffraction data reported by Florence et al.<sup>6</sup> and were found to be identical. Therefore, the experimental XRPD pattern of dihydrate NF (Fig. 2C) was confirmed by the calculated powder diffraction pattern generated from single crystal X-ray diffraction data by MERCURY<sup>®</sup> software and served as

reference XRPD pattern for dihydrate NF in future experiments. However, this recrystallization process was time-consuming and chemical degradation of NF is of great concern. The results obtained from SI-HPLC of the recrystallized dihydrate NF did not show sign of degradation. Thus, the quality of dihydrate NF produced was essentially free from degraded compounds and



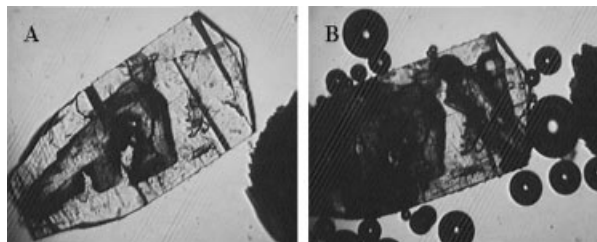
**Figure 2.** XRPD patterns of anhydrous NF Form A (A), disordered NF state (B), dihydrate NF (C), hemipentahydrate NF (D), trihydrate NF (E), and pentahydrate NF (F).

was acceptable to be used as the reference for future studies.

Trihydrate NF generated from antisolvent precipitation method was characterized. The results from HSM confirmed the existence of solvate or hydrate as seen from the evolution of vapor bubbles during heating. DSC showed a large endotherm immediately followed by another minor endotherm at the temperature range of 80–130°C (Fig. 1E). Total weight loss obtained by TGA was 14.81% w/w and occurred at the same temperature range as that of DSC endotherm (Fig. 1E). Meanwhile, KF titration confirmed the

trihydrate stoichiometry of the crystalline precipitate (Tab. 1). XRPD pattern shown in Figure 2E was used as reference XRPD pattern of trihydrate NF due to the fact that no reference was available in any previous works. In addition, SI-HPLC did not detect any NF degradation after trihydrate NF was generated.

DSC analysis of the hemipentahydrate NF (Fig. 1D) and the pentahydrate NF (Fig. 1F) which were produced from direct exposure to moisture, showed large endotherm at 120°C followed by a smaller endotherm at approximately 140°C. TGA showed a two step weight loss at the same temperature as achieved by DSC. The total weight loss from TGA and the water content obtained from KF titration were in good agreement confirming the stoichiometry of the hemipentahydrate NF and the pentahydrate NF (Tab. 1). HSM showed continuous liberation of vapor bubbles during the temperature range corresponding to their DSC and TGA dehydration endotherms. XRPD of both hydrates are illustrated in Figure 2D and F and the XRPD patterns were essentially the same as XRPD of the hemipentahydrate NF and the pentahydrate NF reported by Yuasa et al.<sup>9</sup>



**Figure 3.** HSM photomicrographs of dihydrate NF immersed in mineral oil upon heating, at initial ambient temperature (A) and 100°C (B).

**Table 1.** Water Content (KF), Percent Weight Loss (TGA) and Stoichiometry between NF and Water Molecules

Method of Preparation	KF Water Content (%)	TGA % Weight Loss	Stoichiometry (NF:Water Molecule)
Recrystallization from IPA:water mixture	10.10 (0.08)	9.34 (0.136)	1:2.0
Exposure to 75% RH	11.55 (0.611)	12.12 (0.039)	1:2.5
Precipitate from aqueous ammonia solution	14.49 (0.342)	14.81 (0.046)	1:3.0
Exposure to 100% RH	20.55 (0.367)	20.87 (0.153)	1:5.0

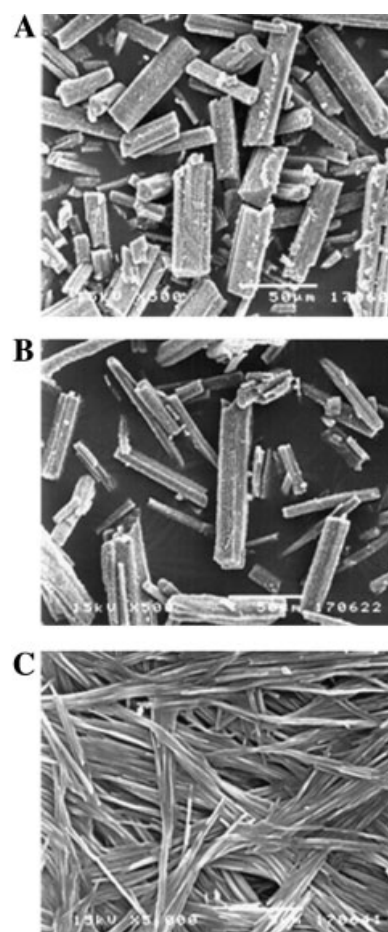
SD shown in parentheses.

Pentahydrate NF, which was obtained from an alternative method of suspending anhydrous NF Form A in water, also provided the same thermal behavior and XRPD pattern (data not shown) as the one hydrated at 100% RH water vapor. However, the crystal habits of the two pentahydrate NF materials were different. Scanning electron micrographs of each solid were generated. Light yellow and coarse powder of anhydrous NF Form A (Fig. 4A) was converted to opaque white, needle-like fluffy pentahydrate NF after having directly come into contact with water (Fig. 4C). In contrast, exposure of anhydrous NF Form A to 100% RH did not change the appearance of the original powder even when the internal structure was found to be converted to the pentahydrate NF (Fig. 4B).

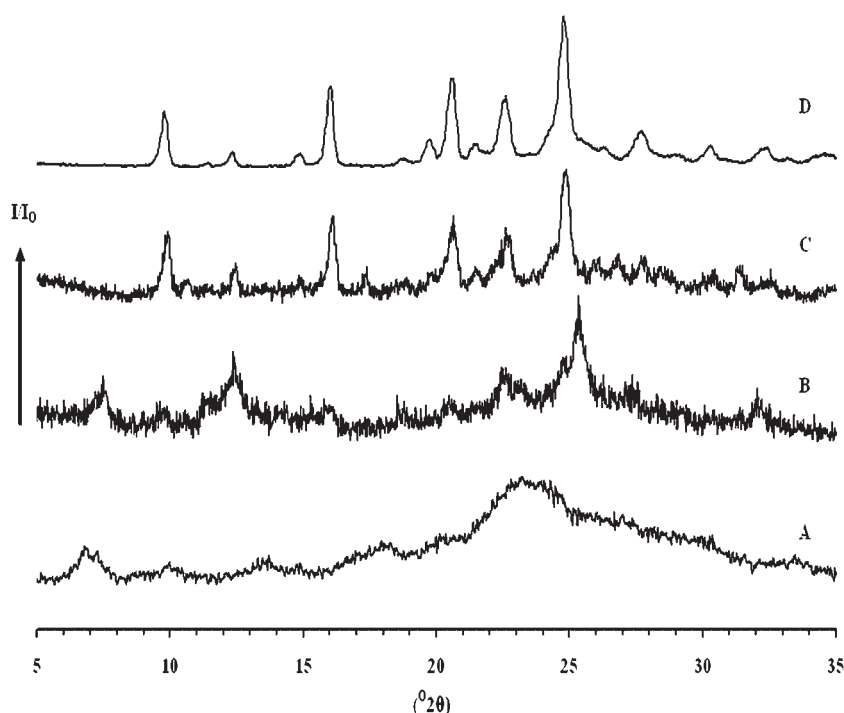
Another NF hydrate form found in this study, the disordered NF state, has not been previously reported elsewhere. Dehydration of pentahydrate NF via desiccation (0% RH) over time produced a so-called disordered NF state. DSC and TGA of the disordered NF state are shown in Figure 1B where a complex dehydration behavior was observed. Dehydration was detected during the first broad endotherm (100°C) and immediately followed by a sharp exotherm (115°C) and another broad endotherm. Mass loss of disordered NF state also took place over the same temperature range as found in the DSC study. The sharp exotherm was possibly due to the rearrangement of NF molecules after water molecules were partially removed. Disordered NF provided an XRPD pattern similar to the amorphous material (Fig. 2B). However, minor peak intensities in certain regions could still be observed.

In order to characterize the complex thermal behavior of the disordered NF, XRPD was utilized to monitor the molecular rearrangement of intact and heated disordered NF at predetermined times (Fig. 5). Disordered NF was heated from 25 to 120°C by DSC (D-I) and the XRPD pattern is

displayed in Figure 5B. It showed increased crystallinity compared to the initial disordered NF. Initial disordered NF was also heated from 25 to 160°C (D-II) and its XRPD pattern is illustrated in Figure 5C. The solid obtained after D-II exhibited higher order than that of initial disordered NF and after D-I treatment and was



**Figure 4.** Scanning electron photomicrographs of anhydrous NF Form A (A), pentahydrate NF obtained from 100% RH vapor exposure (B) and pentahydrate NF from directly dispersed in water (C).



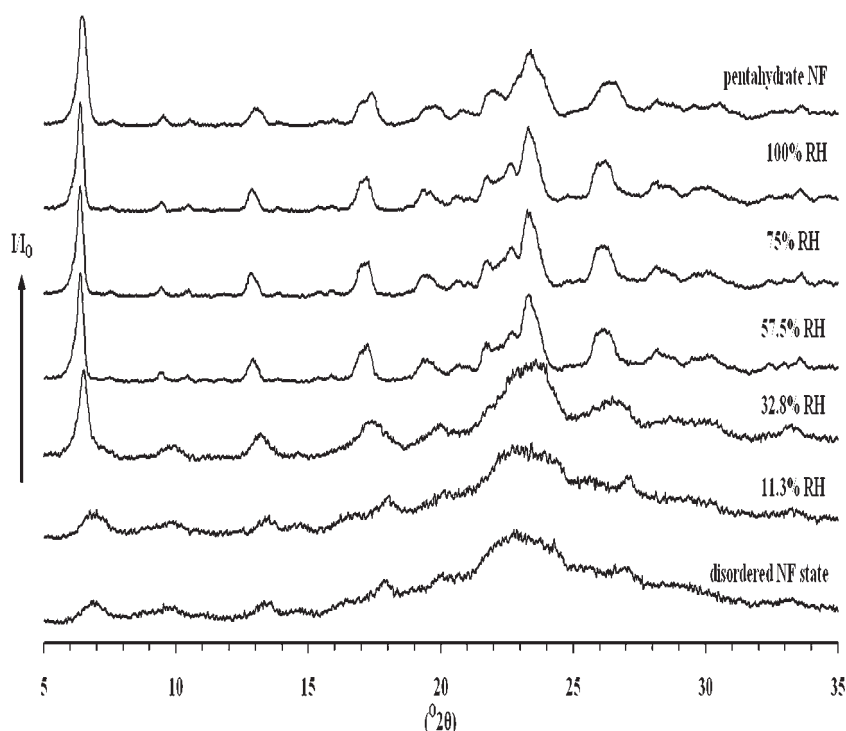
**Figure 5.** XRPD patterns of disordered NF state (A), after D-I (B), after D-II (C), and anhydrous NF Form A (D).

shown to be identical to that of the anhydrous NF Form A. TGA confirmed that the solid obtained after D-II treatment showed no weight loss. It could, hence, be concluded that the solid powder collected after D-II treatment is an anhydrous NF Form A. The total weight change from D-I to D-II was approximately 1.64% which was higher than the value allowed for anhydrous NF in the official monographs (less than 1%).<sup>23,24</sup> Thus, the solid powder resulted from D-I treatment was a hydrated transitional phase which, in turn, would convert to the anhydrous NF Form A upon further heating.

In general, materials of disordered molecular arrangement are more sensitive to moisture than the ordered crystalline phase. Consequently, the moisture sensitivity of the disordered NF was a critical issue. The disordered NF was thus exposed to various humidity levels for 7 days and the XRPD patterns were recorded (Fig. 6). The transformation of the disordered NF to the crystalline pentahydrate NF form was completed when at least 57% RH was used. At 32.8% RH, partial transformation to the pentahydrate NF was seen according to the presence of peaks at 6.40, 13.00, 17.28, 23.36, and 26.20°2θ. On the other hand, the disordered NF was stable under

11.3% RH for at least 2 months (data not shown) similar to the XRPD pattern after 7 days exposure to 11.3% RH. Thus, exposing the disordered NF to more than 32.8% RH would eventually generate the crystalline pentahydrate NF. However, at humidity of 11.3% RH or below, the disordered NF structure was retained.

Chemical interaction between water of crystallization and active moiety of every NF hydrate was investigated by spectroscopic FT-IR (Fig. 7). The signal at specific wavenumber can be interpreted in terms of the functional group of the material. The IR spectrum of anhydrous NF Form A exhibited main absorption peaks at 1732 and 1253  $\text{cm}^{-1}$  indicating C=O and C–O bond stretching of carboxylic group, respectively. When water molecules are incorporated in to the crystal structure, the response of C=O and C–O are found to gradually decreased as a function of increased number of water of crystallization.<sup>8</sup> Meanwhile, the responses at 1584 and 1340  $\text{cm}^{-1}$  of carboxylate anion are markedly increased. The above results suggested that structures of the carboxylic group in these hydrates are the carboxylate anion.<sup>10</sup> In addition, the responses in the regions of 3700–3250  $\text{cm}^{-1}$  owing to OH stretching were clearly present in all NF hydrates,



**Figure 6.** XRPD patterns of disordered NF state exposed to different relative humidities for 7 days.

signifying hydrogen bonding between carboxylic group and water molecules in the crystal structure.<sup>12</sup> The FT-IR spectrum of the disordered NF was also investigated. The presence of peaks at 1581 and 1334  $\text{cm}^{-1}$  confirmed the occurrence of carboxylate anion identical to other hydrates and limited responses at 1732 and 1253  $\text{cm}^{-1}$  indicated that C=O and C–O stretching of carboxylic group was disturbed by water molecule as well. It can be concluded that water molecules in disordered NF formed structural hydrogen bonds with NF molecules similar to those of other stoichiometric hydrates. Thus, it is believed that the disordered NF form was not a true amorphous state but a metastable phase with short range ordered structure.

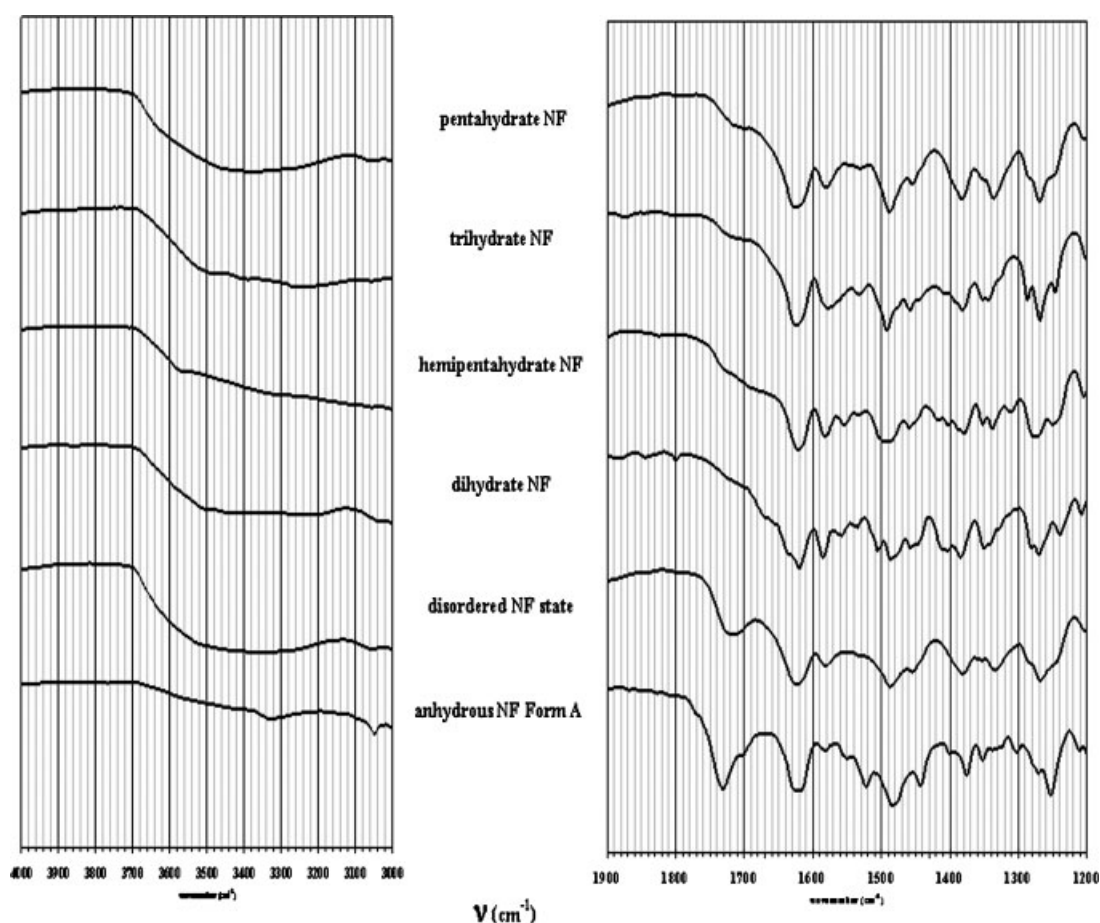
#### Solid State Interconversion of NF Hydrate

XRPD patterns of NF hydrates (Fig. 2) were used as reference patterns to show specific characteristics of each form and were used to identify the solid state transformation. The following studies gathered evidences on the solid state transformation of NF hydrates under different environmental conditions, that is, relative humidities and

temperatures. It should be noted that the observed trends are based on visual inspection of the diffraction patterns and are not intended to be quantitative.

#### Effect of Relative Humidities on Solid State Transformation of NF Hydrates

Moisture content in the environment usually plays the most pivotal part in hydrate formation of many organic compounds.<sup>25,26</sup> The anhydrous NF Form A placed under different relative humidities were found to form varying stoichiometric NF hydrates.<sup>5,9</sup> The moisture sorption study was used as a rough evaluation on the hydrate formation behavior due to moisture. Moisture vapor sorption data of the anhydrous NF Form A obtained by DVS showed that under 60% RH, the anhydrous stoichiometry was retained (Fig. 8). On the other hand, at moisture levels higher than 60% RH, anhydrous NF Form A showed a marked mass increase. The higher the relative humidity of the environment above 60% RH, the higher the weight gain. The final solid structure formed at the end of the sorption phase was later found to be pentahydrate NF by XRPD.



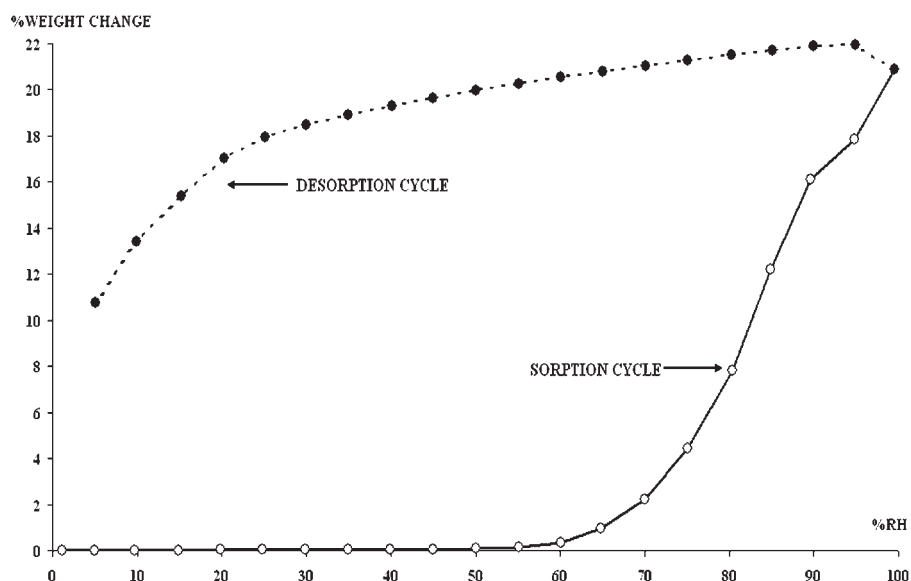
**Figure 7.** FT-IR spectra of anhydrous NF Form A, disordered NF state and other stoichiometric hydrates of NF.

Desorption phase of the induced pentahydrate NF showed that the pentahydrate NF was very stable even below 30% RH. However, when the humidity decreased below 20% RH, significant weight loss occurred. The result suggested that for dehydration of the pentahydrate NF to occur the environment must reach very low relative humidity. These data could be used to determine a suitable storage condition of NF raw material. The storage condition suggested for anhydrous NF Form A should be in an environment where moisture level is below 60% RH at room temperature. The pentahydrate NF form should not be stored in areas where relative humidity is below 20% RH to prevent dehydration.

The degree of hydration of anhydrous NF Form A with respect to relative humidity was investigated and characterized by XRPD (Fig. 9). The hemipentahydrate NF was achieved when anhydrous NF Form A was exposed to 75% RH as mentioned in the previous section. XRPD patterns of the anhydrous NF Form A which were stored

between 81% RH to 87% RH, however, showed mixed characteristics at  $6.48^{\circ}2\theta$  and  $25.48^{\circ}2\theta$  of pentahydrate NF and hemipentahydrate NF, respectively. Increasing the moisture level was found to accentuate the intensity of the peak at  $6.48^{\circ}2\theta$ . Meanwhile the intensity at  $25.48^{\circ}2\theta$  was reduced. When anhydrous NF Form A was exposed to humidity higher than 93.7% RH, pure pentahydrate NF was found. In addition, exposure of the anhydrous NF Form A at very high humidity did not generate any degradation products as confirmed by SI-HPLC (data not shown) and the transformation was found to evolve through the presence of hemipentahydrate NF before eventually converting to the stable pentahydrate NF.

NF hydrates were placed under 100% RH for 7 days after which XRPD patterns were recorded. The XRPD results (data not shown) revealed that every sample converted to the pentahydrate NF, except the dihydrate NF. The dihydrate NF exposed to 100% RH showed mixed characteristics

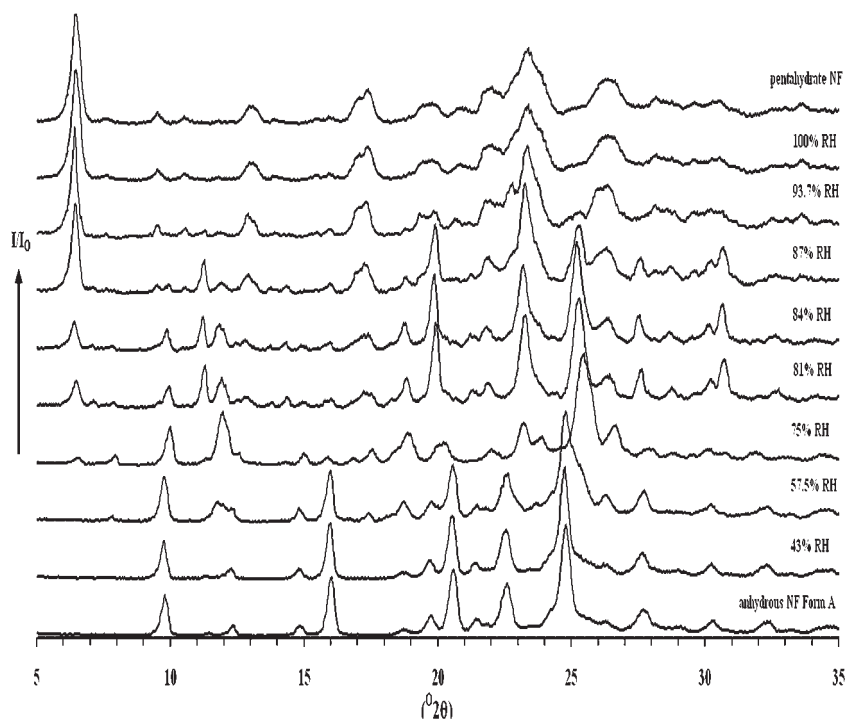


**Figure 8.** Dynamic water vapor sorption and desorption isotherms of anhydrous NF Form A at 25°C.

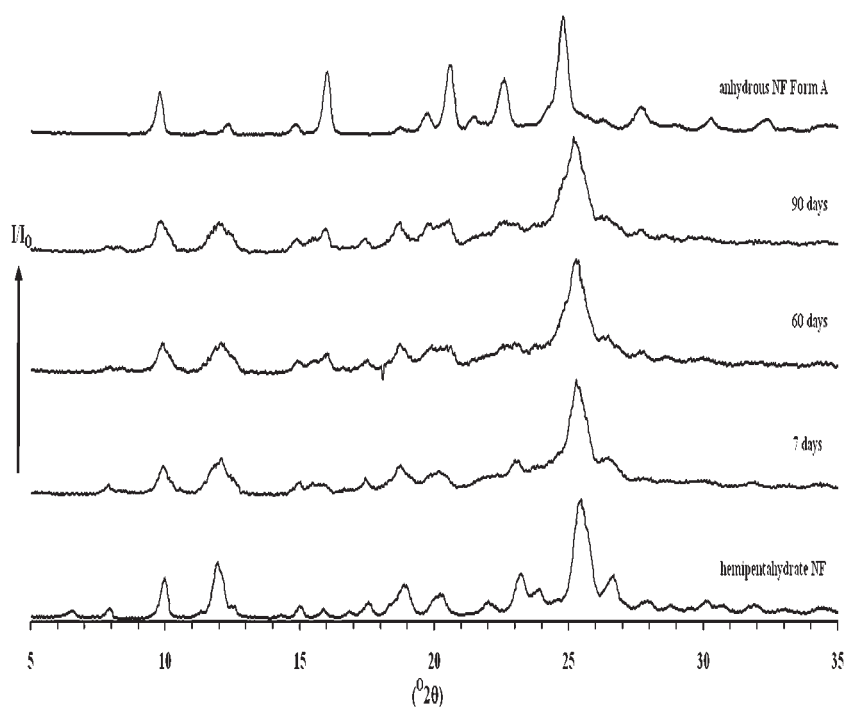
of both dihydrate NF and pentahydrate NF. It could be inferred that the pentahydrate NF was the most stable form in extremely high moisture environments.

On the other hand, NF hydrate exposures to 0% RH were also investigated. The pentahydrate NF was transformed to the disordered NF state as

discussed earlier. The XRPD pattern of the hemipentahydrate NF at 0% RH is illustrated in Figure 10. The characteristic peak at  $25.48^{\circ}2\theta$  was slightly shifted to lower angle of  $24.84^{\circ}2\theta$  which corresponded to the anhydrous NF Form A. Meanwhile, the intensity at  $26.68^{\circ}2\theta$  gradually decreased as a function of exposure time. The



**Figure 9.** XRPD patterns of anhydrous NF Form A under different relative humidities for 7 days.



**Figure 10.** XRPD patterns of hemipentahydrate NF under desiccant (0% RH) as a function of exposure time.

longer contact time to dry environment led to the formation of a mixture of the two forms. The trihydrate NF showed the same phenomenon on the conversion to the anhydrous NF Form A during exposure to 0% RH condition. The XRPD patterns of the trihydrate NF during dehydration are shown in Figure 11. After 7 days of dehydration, peaks at  $9.84$ ,  $20.52$  and  $24.84^\circ 2\theta$  of the sample were found to be of the anhydrous NF Form A. Peak positions at  $7.52$  and  $25.40^\circ 2\theta$  were also apparent and related to the hydrated transitional phase similar to the heat treated (D-I) of the disordered NF state (Fig. 5B). Meanwhile, other strong and characteristic trihydrate peaks still existed. In summary, dehydration by reduction of environmental moisture was not an effective method to convert neither the hemipentahydrate NF nor the trihydrate NF to the pure anhydrous NF Form A even after 90 days exposure. Hence, the dihydrate NF was not further evaluated due to lack of dehydration efficiency by this approach.

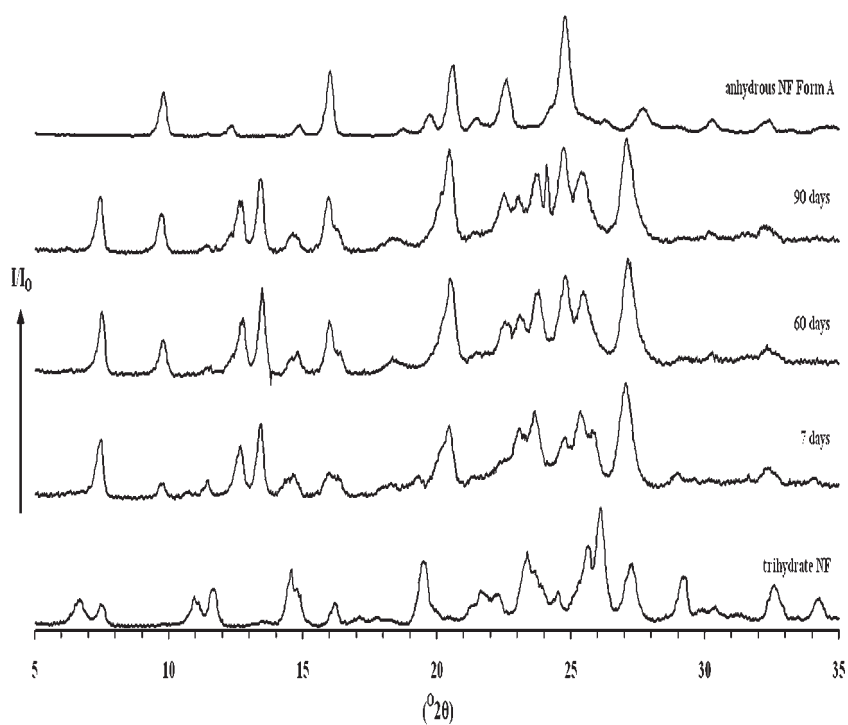
#### Effect of Elevated Temperature on Solid State Transformation of NF Hydrates

Thermal dehydration is the most common way to prepare anhydrous materials in the pharmaceutical industry. There are many publications

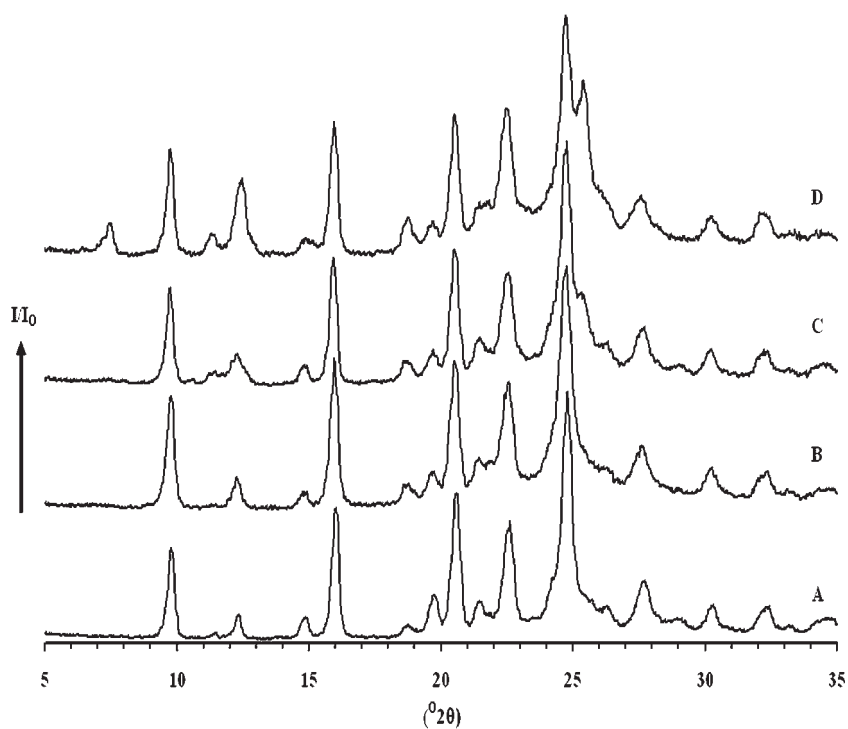
reported the polymorphic transformation or occurrence of desolvation upon thermal treatment.<sup>27–30</sup> In this study, a mild temperature of  $60^\circ\text{C}$  was selected to minimize potential chemical degradation associated with higher temperatures.

The disordered NF, hemipentahydrate NF and pentahydrate NF were heated at  $60^\circ\text{C}$  for 48 h. XRPD showed the transformation to the anhydrous NF Form A (Fig. 12). The residual water contents of the heated samples were investigated using KF titration. The water contents were 1.02, 0.60, and 0.46 for heated samples of the disordered NF, the hemipentahydrate NF and the pentahydrate NF, respectively. The results revealed that all heated samples were essentially anhydrous because the water content was approximately at or below the maximum limit (1%) for anhydrous NF specified in the monograph.<sup>23,24</sup> Note that the heated pentahydrate NF resulted in a similar XRPD pattern to that of the anhydrous NF Form A but with two additional peaks at  $7.52$  and  $25.40^\circ 2\theta$  (Fig. 12D). These two peaks were assumed to be the residual of the hydrated transitional phase (Fig. 5B) found during D-I treatment of the disordered NF state.

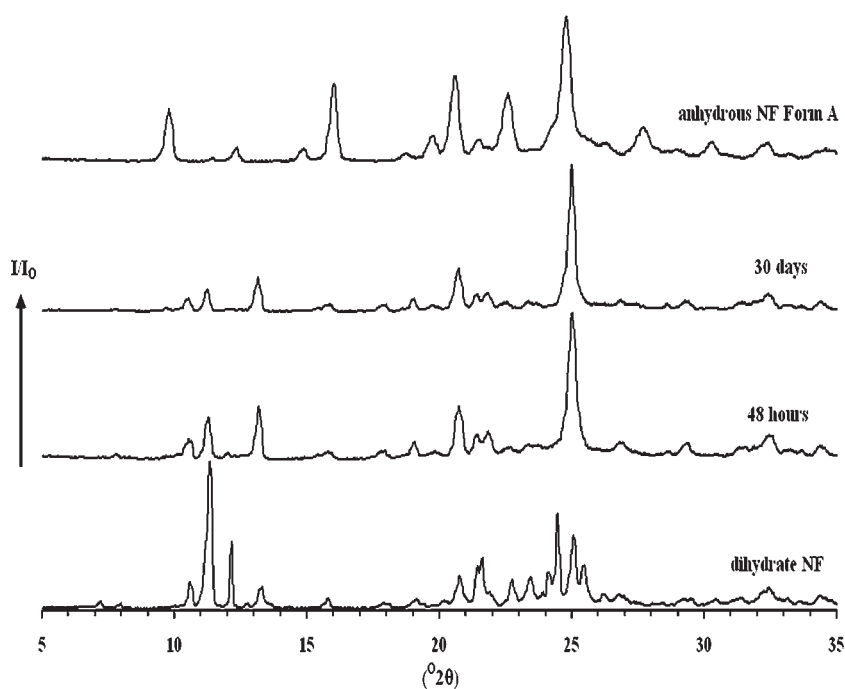
The results from the heated dihydrate NF and the heated trihydrate NF are shown in Figures 13 and 14, respectively. The XRPD of the dehydrated dihydrate NF revealed that a partial anhydrous



**Figure 11.** XRPD patterns of trihydrate NF under desiccant (0% RH) as a function of exposure time.



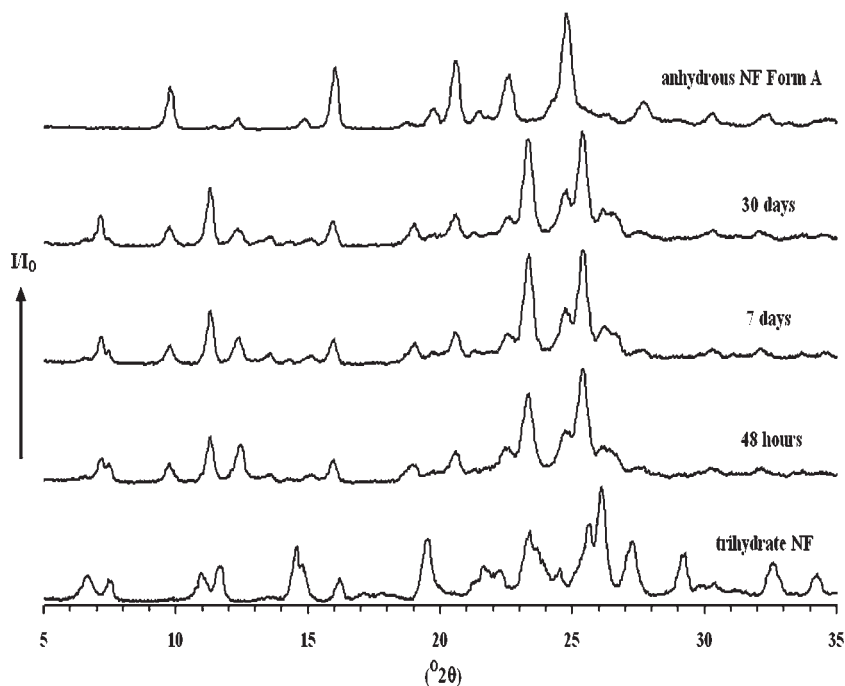
**Figure 12.** XRPD patterns of anhydrous NF Form A (A), disordered NF state (B), hemipentahydrate NF (C) and pentahydrate NF (D) after heated at 60°C for 48 h.



**Figure 13.** XRPD patterns of dihydrate NF after heated at 60°C for various time period.

phase was generated after thermal dehydration for 48 h. However, the peaks at 10.60, 11.32 and 13.16 and 25.00° $2\theta$  corresponding to the dihydrate NF were still present. Extended heating time of up

to 1 month gave material with an identical pattern to that of the 48-h treated sample. Thus, the longer heating time did not fully convert the dihydrate NF to the anhydrous NF Form A. The



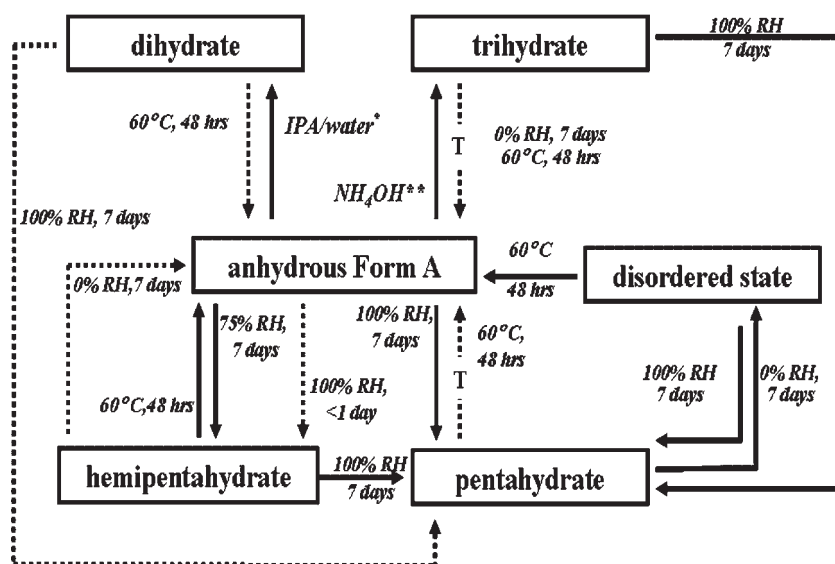
**Figure 14.** XRPD patterns of trihydrate NF after heated at 60°C for various time period.

trihydrate NF also did not show full conversion to the anhydrous NF Form A upon thermal dehydration. XRPD of the treated trihydrate NF indicated the anhydrous NF Form A peaks at 9.80, 16.04, 22.68, and 24.84°2 $\theta$ . Additional peak positions at 7.52 and 25.40°2 $\theta$  were also noticeable and related to the hydrated transitional phase (Fig. 5B) while the trihydrate NF peak at 23.36°2 $\theta$  remained pronounced indicating mixture of the three forms. Extended thermal dehydration of the trihydrate NF at 60°C of up to 1 month did not generate the pure structure of anhydrous NF Form A.

The solid state interconversion of NF hydrates is summarized in Scheme 1. The conditions used in the proposed methodology of Scheme 1 were based on exposing anhydrous NF Form A and its hydrates to 100% RH (7 days), 0% RH (7 days) and 60°C (48 h). The anhydrous NF Form A and the other NF hydrate forms transformed to the pentahydrate NF when exposed to saturated water vapor. Meanwhile, the anhydrous NF Form A could be produced from thermal dehydration of the disordered NF state and hemipentahydrate NF. On the contrary, dihydrate NF, trihydrate NF, and pentahydrate NF were not fully converted to the anhydrous NF Form A upon heating. Dehydration of NF hydrates with the aid of desiccant did not provide pure anhydrous NF Form A. Instead, it generated the disordered NF

state from the pentahydrate NF. The disordered NF state had specific rehydration behavior and instability against humidity such that it could easily be transformed to the pentahydrate NF starting at very low moisture of 32.8% RH compared to the anhydrous NF Form A where it needs 93.7% RH to convert to the pentahydrate NF.

An additional XRPD information on the relative rate of transformation was collected (Tab. 2). The rate of transformation mostly confirmed what was stated in Scheme 1, with minor exception. As previously reported, anhydrous NF Form A transformed to pentahydrate NF through hemipentahydrate NF as an intermediate at 100% RH but the relative rate of change to hemipentahydrate has not yet been stated up to this time. The characteristic peaks of hemipentahydrate NF were found to be clearly visible within less than 24 h before completely converted to pentahydrate NF in 7 days. In addition, trihydrate NF was transformed to pentahydrate NF in 3 days at 100% RH which was less than the duration indicated in Scheme 1. Another difference is the transformation of pentahydrate NF to anhydrous NF Form A at 60°C where the residual peaks of hydrated transitional phase remained present with the anticipated anhydrous NF Form A longer than specified in Scheme 1 even after 7 days of exposure.



**Scheme 1.** Summary of the solid state interconversion of anhydrous NF Form A and its hydrates (—, complete transformation; ----, incomplete transformation; T, hydrated transitional phase; \*, the dihydrate NF derived from recrystallization in the mixture of IPA and water; \*\*, the trihydrate NF generated by antisolvent precipitation from aqueous ammonia NF solution).

**Table 2.** Relative Rates of Norfloxacin Solid State Transformation Which Induced Observed Solid Morphology at Specified Conditions

From	100% RH		0% RH		60°C	
	To	Time (Day)	To	Time (Day)	To	Time (Day)
Anhydrous	Hemipentahydrate <sup>a</sup>	<1	Anhydrous	Stable	Anhydrous	Stable
	Pentahydrate	7				
Dihydrate	Pentahydrate <sup>a</sup>	7	<sup>b</sup>		Anhydrous <sup>a</sup>	30
Hemipentahydrate	Pentahydrate	7	Anhydrous <sup>a</sup>	90	Anhydrous	2
Trihydrate	Pentahydrate	3	Anhydrous <sup>a</sup>	90	Anhydrous <sup>a</sup>	30
Pentahydrate	Pentahydrate	Stable	Disordered state	7	Anhydrous <sup>a</sup>	7
Disordered state	Pentahydrate	7	Disordered state	Stable	Anhydrous	2

<sup>a</sup>Indicates mixture of XRPD patterns between the original and the resultant solid morphology.

<sup>b</sup>Not observed.

## CONCLUSIONS

NF hydrates could be generated by various approaches. The approaches used in this study include slow recrystallization from mixture of IPA and water, direct exposure of the anhydrous NF Form A under 75% RH, precipitation from basic ammoniated solution with antisolvent mixture to produce dihydrate NF, hemipentahydrate NF, and trihydrate NF, respectively. In addition, direct exposure of the anhydrous NF Form A to 100% RH and dispersing the anhydrous NF Form A in water could also produced the pentahydrate NF. The pentahydrate NF formed from different methods of preparation possessed different crystal habits while the internal lattice structures were identical. The hydrogen bonding between carboxylic groups could be detected using IR spectroscopy and the specific site of water of crystallization in dihydrate NF was defined using single crystal analysis. The levels of environmental moisture greatly affected the transformation of the anhydrous NF Form A and other stoichiometric hydrates. However, dehydration of the pentahydrate NF *via* reduction in moisture resulted in the disordered NF. Extremely dry environment, 0% RH, was ineffective in withdrawing the internal water molecules from NF hydrates. On the other hand, water of crystallization was removed by mild temperature elevation. However, the water of crystallization in the dihydrate NF and the trihydrate NF was partially removed by thermal energy and, thus, resulted in the mixture of the anhydrous NF Form A, their original hydrated structures and the hydrated transitional phase (for trihydrate). The information on the solid state interconversion of NF hydrates obtained in this study may be a crucial

basic understanding for making sound judgment on the pharmaceutical product development strategies in the pharmaceutical industry.

## ACKNOWLEDGMENTS

Sincere gratitude is directed toward The Thailand Research Fund (TRF), Chulalongkorn University Graduate Scholarship to Commemorate the 72nd Anniversary of His Majesty King Bhumipol Adulyadej and the Graduate School, Chulalongkorn University for financial support and to the Government Pharmaceutical Organization (GPO) for the assistance on KF studies. A special appreciation goes to Dr. Phillips E. Fanwick for single crystal X-ray structure elucidation of dihydrate NF.

## REFERENCES

1. Turel I. 2002. The interactions of metal ions with quinolone antibacterial agents. *Coord Chem Rev* 232:27–47.
2. Sustar B, Bukovec N, Bukovec P. 1993. Polymorphism and stability of norfloxacin, 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylic acid. *J Therm Anal* 40:475–481.
3. Barbas R, Marti F, Prohens R, Puigjaner C. 2006. Polymorphism of norfloxacin: Evidence of the enantiotropic relationship between polymorphs A and B. *Cryst Growth Des* 6:1463–1467.
4. Budavari S. 2001. The merck index. 13th edition. Merck and Co, Inc. White House, NJ.
5. Katdare AV, Ryan JA, Bavitz JF, Erb DM, Guillory JK. 1986. Characterization of hydrates of norfloxacin. *Mikrochim Acta* 3:1–12.

6. Florence AJ, Kennedy AR, Shankland N, Wright E, Al-Rubayi A. 2000. Norfloxacin dihydrate. *Acta Crystallogr Sect C* 56:1372–1373.
7. Puechagut HG, Bianchotti J, Chiale CA. 1998. Preparation of norfloxacin spherical agglomerates using the ammonia diffusion system. *J Pharm Sci* 87:519–523.
8. Mazuel C. 1991. Norfloxacin. *Analytical Profile of Drug Substances*. pp. 557–600.
9. Yuasa R, Imai J, Morikawa H, Kusajima H, Uchida H, Irikura T. 1982. Pharmaceutical studies on hydrates of AM-715. Physical characteristics and intestinal absorption. *Yakugaku Zasshi* 102: 469–476.
10. Hu T-C, Wang S-L, Chen T-F, Lin S-Y. 2002. Hydration-induced proton transfer in the solid state of norfloxacin. *J Pharm Sci* 91:1351–1357.
11. Khankari RK, Grant DJW. 1995. Pharmaceutical hydrates. *Thermochim Acta* 248:61–79.
12. Byrn SR, Pfeiffer RR, Stowell JG. 1999. *Solid state chemistry of drugs*. 2nd edition. West Lafayette, IN: SSCI Inc.
13. Byrn SR, Xu W, Newman AW. 2001. Chemical reactivity in solid-state pharmaceuticals: Formulation implications. *Adv Drug Deliv Rev* 48:115–136.
14. Swaminathan V, Kildsig DO. 2001. An examination of the moisture sorption characteristics of commercial magnesium stearate. *AAPS Pharm Sci Tech* 2:28.
15. Kobayashi Y, Ito S, Itai S, Yamamoto K. 2000. Physicochemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and dihydrate. *Int J Pharm* 193:137–146.
16. Ono M, Tozuka Y, Oguchi T, Yamamura S, Yamamoto K. 2002. Effects of dehydration temperature on water vapor adsorption and dissolution behavior of carbamazepine. *Int J Pharm* 239: 1–12.
17. Katdare AV, Bavitz JF. 1984. Hydrate related dissolution characteristics of norfloxacin. *Drug Dev Ind Pharm* 10:789–807.
18. Katdare AV, Bavitz JF. 1984. Study of the relationship between the initial rate of moisture sorption/desorption on norfloxacin tablets to the total moisture and temperature of surrounding environment. *Drug Dev Ind Pharm* 10:1041–1048.
19. Vitez IM, Newman AW, Davidovich M, Kiesnowski C. 1998. The evolution of hot-stage microscopy to aid solid-state characterizations of pharmaceutical solids. *Thermochim Acta* 324:187–196.
20. Córdoba-Borrego M, Córdoba-Díaz M, Córdoba-Díaz D. 1999. Validation of a high-performance liquid chromatographic method for the determination of norfloxacin and its application to stability studies (photo-stability study of norfloxacin). *J Pharm Biomed Anal* 18:919–926.
21. Nyquist H. 1983. Saturated salt solutions for maintaining specified relative humidities. *Int J Pharm Technol Prod Manuf* 4:47–48.
22. Kotny MJ, Connors JJ. 2002. Water sorption of drugs and dosage forms. In: Swarbrick J, Boylan JC, editors. *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. 2nd edition. New York: Marcel Dekker Inc. pp. 2970–2987.
23. *The United State Pharmacopoeia (Asian Edition)*. 2004. 27th edition. Rockville, MD: United States Pharmacopoeial Convention, Inc.
24. *British Pharmacopoeia*. ed. 2002. The Stationary Office. London, UK.
25. Zhu H, Yuen C, Grant DJW. 1996. Influence of water activity in organic solvent + water mixtures on the nature of the crystallizing drug phase. 1 Theophylline. *Int J Pharm* 135:151–160.
26. Zhu H, Grant DJW. 1996. Influence of water activity in organic solvent + water mixtures on the nature of the crystallizing drug phase 2. Ampicillin. *Int J Pharm* 139:33–43.
27. Lin S-Y, Chien J-L. 2003. In vitro simulation of solid-solid dehydration, rehydration, and solidification of trehalose dihydrate using thermal and vibrational spectroscopic techniques. *Pharm Res* 20:1926–1931.
28. Willart JF, Gusseme AD, Hemon S, Descamps M, Leveiller F, Rameau A. 2002. Vitrification and polymorphism of trehalose induced by dehydration of trehalose dihydrate. *J Phys Chem B* 106:3365–3370.
29. Landgraf K-F, Olbrich A, Pauluhn S, Emig P, Kutscher B, Stange H. 1998. Polymorphism and desolvation of flupirtine maleate. *Eur J Pharm Biopharm* 46:329–337.
30. Hakanen A, Laine E. 1995. Characterization of two terfenadine polymorphs and a methanol solvate: Kinetic study of the thermal rearrangement of terfenadine from the methanol solvate to the lower melting polymorph. *Thermochim Acta* 248:217–227.

## การประยุกต์ใช้เคมีคัลโซลเวตในทางเภสัชกรรม

วันชัย จงเจริญ<sup>1</sup>, วีระเกียรติ บุญกนกวงศ์<sup>2\*</sup> และ นฤพร สุทัศน์วิบูลย์<sup>2</sup>

<sup>1</sup> บริษัท เมดิกา อินโนวา จำกัด

<sup>2</sup> ภาควิชาวิทยาการเภสัชกรรมและเภสัชอุตสาหกรรม

หน่วยพัฒนาเภสัชภัณฑ์และการถ่ายทอดเทคโนโลยี, ศูนย์นวัตกรรมทางยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\* Corresponding author: Veerakiet.B@chula.ac.th

### บทคัดย่อ

สารประกอบทางเคมีประเภทที่เรียกว่า โซลเวต (solvate) หมายถึง สารเคมีที่มีโครงสร้างที่เกิดจากการรวมกันระหว่างสารเคมีหลักกับโมเลกุลของตัวทำละลาย (solvent) ซึ่งมีอัตราส่วนโดยจำนวนต่อกันที่แน่นอนตามปริมาณสัมพันธ์ (stoichiometry) ในกรณีที่โมเลกุลของตัวทำละลายนั้นเป็นน้ำซึ่งถูกจับอยู่ในโครงสร้างของสารจะเรียกสารประกอบนั้นว่า ไฮเดรต (hydrate) โดยทั่วไปโซลเวตหรือไฮเดรตจะมีสมบัติทางเคมีกายภาพแตกต่างไปจากสารนั้นในรูปไม่มีตัวทำละลาย คุณสมบัติดังกล่าว เช่น สภาพไหลได้ สมบัติในการยึดเกาะ ความสามารถดกอัดได้ สภาพละลายได้ เสถียรภาพทางกายภาพและทางเคมี เป็นต้น ด้วยเหตุผลข้างต้นจึงมีการศึกษาวิจัยเพื่อนำเอาประโยชน์ที่เหนือกว่าของโซลเวตมาใช้ทางเภสัชกรรม โดยเฉพาะเพื่อปรับปรุงคุณสมบัติต่าง ๆ ของผลึกหรืออนุภาคของสารเคมี นอกจากนี้ ภาวะของสารเคมีที่เกิดเป็นโซลเวตชนิดที่ไม่เป็นไปตามปริมาณสัมพันธ์ (nonstoichiometric solvate) ก็มีประโยชน์ในการประยุกต์ใช้ทางเภสัชกรรมและทางเคมีเช่นกัน

คำสำคัญ: โซลเวต, ไฮเดรต, ภาวะพหุสัณฐานเทียม, การลดขนาดอนุภาค, สมบัติทางเคมีกายภาพ

*Thai Pharm Health Sci J 2009;4(3):377-386*<sup>§</sup>

### บทนำ

สารประกอบทางเคมี (chemical compounds) สามารถจัดแบ่งประเภทตามสมบัติทางสถานะของแข็ง (solid state properties) โดยใช้ลักษณะรูปร่างภายนอก (habit) เช่น รูปทรงต่าง ๆ ของอนุภาคหรือผลึก และโดยใช้ลักษณะการจัดเรียงตัวของโครงสร้างภายใน (internal structure) หากพิจารณาถึงลักษณะการจัดเรียงตัวของโครงสร้างภายในเป็นเกณฑ์ จะสามารถแบ่งประเภทของสารได้เป็นสองกลุ่ม โดยกลุ่มที่หนึ่ง คือ สารที่มีลักษณะการจัดเรียงตัวของหน่วยแลตทิซ (lattice unit) อย่างมีระเบียบแบบแผน หรือที่เรียกว่าสถานะผลึก (crystalline state) และกลุ่มที่สอง คือ สารที่มีลักษณะการจัดเรียงตัวที่อิสระหรือไม่มีแบบแผน หรือที่เรียกว่าสถานะอสัณฐาน (amorphous state) ซึ่งสารทั้งสองกลุ่มนี้มีคุณสมบัติทางเคมีกายภาพที่แตกต่างกันโดย

สิ้นเชิง เช่น สารที่อยู่ในสถานะอสัณฐานจะมีความสามารถในการละลายน้ำได้ดีมากกว่าเมื่ออยู่ในสถานะผลึก

สารทางเภสัชกรรมที่ใช้ในการเตรียมเภสัชภัณฑ์ส่วนใหญ่จะอยู่ในรูปของแข็งผลึก (crystalline solid) มากกว่ารูปอสัณฐาน (amorphous form) อย่างไรก็ตาม สารในกลุ่มที่มีลักษณะเป็นของแข็งผลึกเองก็มีความแตกต่างและความหลากหลายอยู่มาก จึงทำให้สามารถจำแนกสารในกลุ่มนี้อีกกว้าง ๆ ได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มแรกซึ่งเป็นสารที่มีโครงสร้างของสารเคมีหลักเพียงชนิดเดียวหรือเอนทิตีเดียว (single entity) ซึ่งอาจมีความแตกต่างกันของการจัดเรียงตัวภายในโครงสร้างหรือที่เรียกว่าการเกิดภาวะพหุสัณฐาน (polymorphism)<sup>1-4</sup> และกลุ่มที่สองซึ่งเป็นสารที่มีโครงสร้างที่เกิดจากการรวมกันระหว่างสารเคมีหลักกับโมเลกุลของตัวทำละลายอินทรีย์ซึ่งอาจหมายรวมถึงน้ำด้วย อาจเรียกสารประกอบในกลุ่มนี้ว่า โซลเวต (solvate) หรือ

<sup>§</sup> 14<sup>th</sup> year of Srinakharinwirot Journal of Pharmaceutical Science

molecular adduct ซึ่งเป็นกลุ่มสารที่ได้รับความสนใจน้อย แต่พบว่า มีข้อดีหลายประการที่สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในทางเภสัชกรรมได้อย่างมีประสิทธิภาพ การเกิด molecular adduct หรือ solvate จะขึ้นอยู่กับคุณสมบัติทางเคมีและขนาดที่เหมาะสมของโมเลกุลตัวทำละลายที่จะสามารถอยู่ในโครงสร้างของสารเคมีหลักได้ไม่ว่าจะด้วยแรงทางพันธะหรือความจำเพาะของขนาดต่อช่องว่างในโมเลกุลของสารหลักก็ตาม และจะต้องสามารถอยู่ได้อย่างเสถียรในสภาวะปกติอีกด้วย การเกิดสารประกอบประเภทนี้อาจถูกเรียกได้ว่าภาวะพหุสัณฐานเทียม (pseudopolymorphism)<sup>2,5-9</sup> อย่างไรก็ตาม แม้ว่าคุณสมบัติที่แสดงออกของพหุสัณฐานเทียม (pseudopolymorphs) จะมีลักษณะที่คล้ายกับพหุสัณฐาน (polymorphs) แต่ในความเป็นจริงแล้ว ลักษณะและคุณสมบัติของพหุสัณฐานเทียมเหล่านี้เกิดจากโมเลกุลของตัวทำละลายที่บรรจุหรือสอดแทรกอยู่ในโครงสร้างของสารหลักโดยที่แลตทิซผลึก (crystal lattice) ของสารหลักนั้นไม่ได้เปลี่ยนแปลงไปจากเดิมเลย จึงไม่อาจเรียกปรากฏการณ์การเกิดภาวะพหุสัณฐานเทียมว่าเป็นภาวะพหุสัณฐานได้

Molecular adduct ที่มีโมเลกุลของน้ำถูกจับไว้ในโครงสร้างหลัก นิยมเรียกว่า ไฮเดรต (hydrate)<sup>10-11</sup> ในทางเภสัชกรรมจะพบว่า วัตถุตั้งทางยาจำนวนมากมีสภาพที่เป็นไฮเดรต เช่น ampicillin trihydrate และ amoxicillin trihydrate เป็นต้น ซึ่งมีข้อดีเหนือกว่ารูปแบบที่ปราศจากน้ำ (anhydrous form) อยู่หลายประการ นอกจากนี้ ในบรรดาโซลเวตเองยังสามารถแบ่งออกตามเกณฑ์การเกิดอัตราส่วนของโมเลกุลของสารหลักต่อโมเลกุลของตัวทำละลายอินทรีย์ในการก่อรวมตัวอย่างเสถียร ถ้าอัตราส่วนนี้เป็นไปเป็นตามปริมาณสัมพันธ์ (stoichiometry) จะเรียกโซลเวตชนิดนี้ว่า stoichiometric solvate หรือเรียกสั้น ๆ ว่า solvate แต่ถ้าอัตราส่วนนี้ไม่เป็นไปตามปริมาณสัมพันธ์ จะเรียกโซลเวตเหล่านี้ว่า nonstoichiometric solvate ซึ่งสารในกลุ่ม nonstoichiometric solvates นี้ยังสามารถแบ่งออกตามลักษณะการจัดเรียงตัวของตัวทำละลายอินทรีย์ในโครงสร้างหลักได้อีก โดยมีชื่อเรียกเฉพาะ เช่น cage, channel หรือ clathrate ในทางเภสัชกรรมสามารถพบรูปแบบ clathrate ได้ในวัตถุตั้งบางชนิด เช่น warfarin USP 24<sup>12</sup>

การรวมตัวหรือการจัดเรียงตัวของโมเลกุลตัวทำละลายอินทรีย์ในโครงสร้างหลักที่แตกต่างกันย่อมส่งผลให้โซลเวตมีสมบัติทางเคมีกายภาพที่แตกต่างไปจากเอนทิตีเดี่ยวของสารชนิดเดียวกัน<sup>11</sup> โดยความแตกต่างนี้อาจเป็นข้อได้เปรียบหรือ

ข้อจำกัดของการนำเอาโซลเวตมาใช้ในทางเภสัชกรรมก็ได้ ดังนั้น บทความนี้จึงได้รวบรวมประโยชน์และการประยุกต์ใช้โซลเวตในทางเภสัชกรรมเพื่อเป็นแนวทางในการพัฒนาการผลิตเภสัชภัณฑ์ต่อไป

## การลดขนาดอนุภาคด้วยเทคนิค solvation และ desolvation

จากความรู้พื้นฐานที่เกี่ยวข้องกับโครงสร้างทางเคมีและความสามารถในการก่อรวมตัวระหว่างโครงสร้างหลักของสารเคมีกับโมเลกุลของตัวทำละลายอินทรีย์ที่มีความเหมาะสมกันทั้งในด้านขนาดและด้านสมบัติทางโครงสร้าง (เช่น ประจุและการเรียงตัว เป็นต้น) ทำให้โมเลกุลของสารทั้งสองสามารถอยู่ร่วมกันได้อย่างเสถียรด้วยแรงทางพันธะต่าง ๆ เช่น พันธะไฮโดรเจน (hydrogen bond) แรงทางไฟฟ้าสถิต (electrostatic force) หรือแรงแวนเดอร์วาลส์ (van der Waals force) รวมถึงความจำเพาะของการจัดเรียงตัวของโมเลกุลตัวทำละลายอินทรีย์ในช่องว่างของโครงสร้างสารเคมีหลักอีกด้วย เมื่อโซลเวตได้รับแรงกระตุ้น (เช่น จากการให้พลังงานในรูปความร้อนหรือแรงทางเชิงกล) จะสามารถเร่งหรือทำลายพันธะระหว่างโมเลกุลของตัวทำละลายอินทรีย์กับโครงสร้างหลัก ทำให้โมเลกุลของตัวทำละลายหลุดออกจากโครงสร้างหลัก และส่งผลให้เกิดความไม่สมบูรณ์ในโครงสร้างของโมเลกุลของสารเคมีหลักและ/หรืออาจเกิดการเปลี่ยนแปลงการจัดเรียงตัวของโครงสร้างภายในโมเลกุลหลักที่เรียกว่าการเกิดภาวะพหุสัณฐาน

กรณีที่เกิดความไม่สมบูรณ์ในโครงสร้างของสารเคมีหลัก โดยยังคงมีการจัดเรียงตัวของโครงสร้างภายในที่ไม่เปลี่ยนแปลงจะสามารถนำมาประยุกต์ใช้เพื่อการลดขนาดอนุภาคและอาจส่งผลไปสู่การเพิ่มพื้นที่ผิวของอนุภาคที่มีขนาดเล็กลง ซึ่งจะนำไปสู่การเพิ่มความสามารถในการละลายของยาที่ละลายน้ำได้น้อย โดยใช้การก่อเกิด molecular adduct ของสารเคมีกับโมเลกุลตัวทำละลายที่เหมาะสม แล้วไล่โมเลกุลของตัวทำละลายออกจากโครงสร้างด้วยวิธีการเพิ่มอุณหภูมิรวมกับการลดความดัน การทำแห้งเยือกแข็ง (freeze drying) หรือการใช้แรงทางเชิงกล (mechanical stress) หลังจากเกิดโครงสร้างที่ไม่สมบูรณ์หรือเปราะบางแล้วอาจจะให้พลังงานเพียงเล็กน้อย เช่น การบดอนุภาคด้วยแรงเพียงเล็กน้อยก็จะสามารถทำให้ผลึกของสารนั้นแตกออกเป็นชิ้นเล็ก ๆ ได้ ทำให้มีพื้นที่ผิวโดยรวมมากขึ้นต่อน้ำหนักของสารที่เท่ากัน เมื่อเทียบกับอนุภาคก่อนทำการลด

ขนาด แต่ในบางครั้งพลังงานเชิงกลที่ใส่เข้าไปหลังจากเกิดโครงสร้างที่ไม่สมบูรณ์แล้วอาจจะไม่มีความจำเป็นต่อการลดขนาดอนุภาคก็ได้ เนื่องจากหลังจากโมเลกุลของตัวทำละลายอินทรีย์ออกจากโครงสร้างหลักของสารเคมีจะเกิดการลั่นหรือแตกออกเป็นชิ้นเล็ก ๆ ได้เอง ตัวอย่างการศึกษาวิธีการลดขนาดอนุภาคยาด้วย solvation-desolvation method ได้แสดงในตารางที่ 1

ปัจจัยที่มีผลต่อการลดขนาดอนุภาคด้วยเทคนิค solvation-desolvation นี้ ปัจจัยแรก คือ **ชนิดของตัวทำละลายอินทรีย์**ที่ใช้ในการทำให้เกิด molecular adduct โดยพบว่าสารเคมีหลักชนิดใดชนิดหนึ่งสามารถเกิดการรวมตัวกับโมเลกุลของตัวทำละลายอินทรีย์ได้มากกว่าหนึ่งชนิด แต่ไม่จำเป็นที่โซลเวนต์ทุก ๆ ชนิดจะสามารถเกิด desolvation แล้วจะทำให้ขนาดอนุภาคเล็กลงได้ นอกจากนี้ **วิธีการทำ desolvation** ยังมีความสำคัญต่อการลดขนาดอนุภาคด้วยเช่นกัน โดยพบว่าโซลเวนต์ชนิดเดียวกันเมื่อใช้วิธีการทำ desolvation ที่แตกต่างกันอาจสามารถไล่ตัวทำละลายอินทรีย์ออกจากโซลเวนต์ได้แตกต่างกัน ซึ่งจะส่งผลถึงความสามารถในการลดขนาดอนุภาคของสาร

ปัจจัยต่อมาที่มีผลต่อการลดขนาดอนุภาค คือ **อุณหภูมิ**ที่ใช้เพื่อไล่โมเลกุลของตัวทำละลายอินทรีย์ออกจากโครงสร้าง ซึ่งจะส่งผลโดยตรงต่อความสามารถในการลดขนาดอนุภาค จากการศึกษาของ Chinapak<sup>20</sup> พบว่าเมื่อใช้อุณหภูมิที่ต่ำเกินไปในการกำจัดน้ำออกจาก beclomethasone dipropionate monohydrate จะไม่สามารถลดขนาดอนุภาคของสารนี้ได้

ในขณะที่เมื่อใช้อุณหภูมิที่สูงขึ้นจะมีประสิทธิภาพในการลดขนาดอนุภาคได้ด้วยวิธีการเดียวกัน เนื่องจากการใช้อุณหภูมิที่ต่ำเกินไปจะไม่สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดความไม่สมบูรณ์ของโครงสร้างที่มากพอ ดังนั้นการใช้วิธีลดความดันร่วมกับการเพิ่มอุณหภูมิในการไล่ตัวทำละลายอินทรีย์จึงเป็นทางเลือกที่เหมาะสมต่อการลดขนาดอนุภาคด้วยเทคนิคนี้ และยิ่งเหมาะกับตัวยาที่ไวต่อความร้อนอีกด้วย เช่น sulfathiazole ammonia adduct ซึ่งอุณหภูมิที่สูงประมาณ 80 องศาเซลเซียสจะไม่เพียงพอต่อการ deammoniation จึงต้องใช้การลดความดันร่วมด้วยจึงจะสามารถไล่ ammonia ออกจากโครงสร้างของ sulfathiazole ได้ นอกจากนี้ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับ**จำนวนรอบ (cycle)** ของการทำ solvation และ desolvation ยังส่งผลอย่างชัดเจนต่อขนาดอนุภาคที่ได้หลังจากผ่านกระบวนการนี้ เช่น griseofulvin chloroform adduct เมื่อผ่านการทำ solvation และ desolvation จำนวน 2 รอบทำให้ขนาดอนุภาคเล็กลงกว่าเริ่มต้น ในขณะที่เมื่อผ่านกระบวนการนี้เป็นจำนวนรอบมากขึ้นกลับไม่มีผลต่อการลดขนาดอนุภาค<sup>21</sup> และ chloramphenicol palmitate ammonia adduct ก็ให้ผลในทิศทางเดียวกัน<sup>15</sup>

อย่างไรก็ตาม การลดขนาดอนุภาคด้วยวิธีการนี้ สิ่งที่สำคัญและจำเป็นต่อการประเมินผลขนาดอนุภาคที่เล็กลงคือพหุสัณฐานที่อาจเกิดขึ้นได้หลังจากการก่อ molecular adduct รวมถึงตัวทำละลายอินทรีย์ที่อาจตกค้างอยู่ในอนุภาคนั้นว่ามีปริมาณมากน้อยอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้หรือไม่ และอาจเกิดอันตรายกับผู้ใช้ได้หรือไม่

ตารางที่ 1 การลดขนาดอนุภาคของสารบางชนิดด้วยเทคนิค solvation-desolvation

Chemical	Solvent	Desolvation method	Reference
Barbiturates	Ammonia	การเพิ่มอุณหภูมิร่วมกับการลดความดัน	13
Sulfonamides	Ammonia	การเพิ่มอุณหภูมิร่วมกับการลดความดัน	14
Chloramphenicol palmitate	Ammonia	การเพิ่มอุณหภูมิร่วมกับการลดความดัน	15
Chloramphenicol	Ammonia	การเพิ่มอุณหภูมิร่วมกับการลดความดัน	15
	Pyridine	การเพิ่มอุณหภูมิร่วมกับการลดความดัน	16
Griseofulvin	Benzene	การทำแห้งเยือกแข็ง (freeze drying)	17
	Chloroform	การเพิ่มอุณหภูมิร่วมกับการลดความดัน	18
	Dioxane	การเพิ่มอุณหภูมิร่วมกับการลดความดัน	19
Beclomethasone dipropionate	Water	Isothermal dehydration	20

## การปรับปรุงสมบัติทางกายภาพของอนุภาคโดยเทคนิค solvation

การจัดเรียงตัวของโครงสร้างภายในผลึกอาจสะท้อนถึงสมบัติทางกายภาพของสารเคมีได้ เมื่อเกิดการเปลี่ยนแปลงของการจัดเรียงตัวภายในผลึก (โดยไม่มี การเปลี่ยนแปลงของพหุสัณฐานของสาร) จะส่งผลต่อสมบัติต่าง ๆ ของสารได้ ดังนั้นภาวะของการเกิดเป็น molecular adduct ก็ย่อมส่งผลกระทบต่อสมบัติดังกล่าวด้วยเช่นกัน เนื่องจากการจัดเรียงตัวของหน่วยแลตทิซในสารจะไม่เปลี่ยนแปลง แต่การมีโมเลกุลชนิดอื่น (ซึ่งคือ โมเลกุลของตัวทำละลายอินทรีย์) สอดแทรกหรือเกิดพันธะกับ สารเคมีหลักย่อมทำให้สมบัติของ สารที่แสดงออกเปลี่ยนแปลงตามไปด้วย ด้วยเหตุนี้ การเปลี่ยนแปลงสมบัติทางกายภาพของสารเมื่อเกิด solvation จึงมีประโยชน์และถูกนำมาประยุกต์ใช้ต่อการพัฒนารูปผลึกหรืออนุภาคในทางเภสัชกรรม จากการศึกษาพบว่า lactose และ dextrose monohydrate เมื่อถูกทำให้สูญเสียน้ำออกจากโมเลกุลไปบางส่วน จะทำให้อนุภาคที่ได้มีสภาพไหลได้ (flowability) และสมบัติในการยึดเกาะ (binding property) ที่ดีขึ้น เมื่อเทียบกับรูปแบบ hydrate ที่ยังมีโมเลกุลของน้ำอยู่ครบสมบูรณ์<sup>22-24</sup> ดังนั้น anhydrous lactose และ anhydrous dextrose จึงเป็นตัวเลือกที่ดีในการใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณในกระบวนการผลิตยาเม็ดด้วยวิธีการตอกอัดโดยตรง (direct compression)

การเปลี่ยนแปลงรูปร่างผลึกของสารบางประเภทสามารถทำได้โดยเทคนิค solvation ตัวอย่างเช่น paracetamol ซึ่งผงยามีลักษณะผลึกรูปเข็ม ซึ่งเป็นลักษณะด้อยที่ไม่เอื้อต่อกระบวนการผลิตยาเม็ดด้วยวิธีการตอกอัดโดยตรง เนื่องจากผลึกรูปเข็มมีลักษณะการไหลที่ไม่ดีและยังปราศจากความสามารถในการยึดเกาะอีกด้วย จึงได้มีความพยายามในการพัฒนาวิธีการผลิตโดยการเติมสารปรุงแต่งยา (excipient) ชนิดต่าง ๆ รวมถึงการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตยาเม็ด paracetamol ด้วยวิธีที่หลากหลาย<sup>25</sup> แต่เป็นที่น่าสนใจว่าเมื่อ paracetamol เกิด solvation กับ dioxane แล้วกำจัด dioxane ออกจากผลึกที่ได้ จะทำให้รูปร่างผลึกเปลี่ยนแปลงไปจากเริ่มต้นโดยมีความกลมมากขึ้น ทำให้การไหลของผงยาดีขึ้นและบริเวณพื้นผิวของผลึกยังมีลักษณะ sintered-like อีกด้วย จากลักษณะเด่นทั้งสองประการนี้ทำให้ paracetamol-dioxane solvate ที่ทำการ desolvate แล้วสามารถตอกอัดโดยตรงได้ ซึ่งช่วยให้กระบวนการผลิตยาเม็ด paracetamol สะดวกรวดเร็วและลดต้นทุนการผลิตได้<sup>26</sup>

การเกิดโซลเวตในระหว่างกระบวนการผลิตสามารถนำมาใช้เพื่อเปลี่ยนแปลงสมบัติของรูปผลึกของสารบางชนิดได้ Wong และ Mitchell<sup>27</sup> ศึกษา hydrate form ของ chlorpromazine (CPZ) ที่เกิดขึ้นในระหว่างการทำแกรนูลเปียกโดยใช้สารผสมระหว่าง ethanol และน้ำเป็น binding liquid หลังจากอบแห้งได้น้ำออกบางส่วน พบว่าแกรนูลที่เกิดขึ้นมีความสามารถในการถูกตอกอัดได้ดีกว่าอนุภาคของวัตถุดิบ CPZ ซึ่งมีความสามารถในการถูกตอกอัดที่ต่ำมากและยังอาจส่งผลให้เกิด picking, laminating รวมถึง capping ได้ เมื่อทำการตรวจสอบพบว่า CPZ ในแกรนูลนั้นเปลี่ยนแปลงเป็นรูป monohydrate ดังนั้นสังเกตได้ว่า water of hydration ส่งผลต่อการเสถียรภาพของอนุภาครวมทั้งการเกิด interparticulate bonding นอกจากนี้ยังพบว่า carbamazepine dihydrate form มีคุณสมบัติในการตอกอัดที่เหนือกว่า  $\alpha$  และ  $\beta$  form โดยเฉพาะ  $\beta$  form นั้นแทบจะไม่สามารถตอกอัดเป็นเม็ดได้เลย หรืออาจกล่าวได้ว่ามีความสามารถในการยึดเกาะที่ต่ำมาก อย่างไรก็ตาม แม้ว่า CBZ dihydrate จะมีสมบัติในการตอกอัดที่ดี แต่ภายใต้แรงตอกอัดที่เหมาะสมสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเป็น  $\beta$  form ได้เช่นกัน ดังนั้นจึงต้องเผื่อระวังการเปลี่ยนแปลงนี้<sup>28</sup>

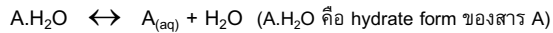
Solvation state ของสารบางชนิดยังช่วยให้การสังเคราะห์สารเคมีในรูปแบบ anhydrate มีความเหมาะสมและคุ้มทุนต่อการผลิตหรือสังเคราะห์ โดยมีผลลดต้นทุนและแรงงานในการผลิตเนื่องจากได้ปริมาณผลผลิตที่มากขึ้น ตัวอย่างของการใช้โซลเวตช่วยในการสังเคราะห์ ได้แก่ gabapentin ในรูป monohydrate<sup>29</sup> เมื่อใช้ hydrate form ในการสังเคราะห์จะสามารถเพิ่มผลผลิตของการสังเคราะห์ได้มากกว่าเดิมถึงร้อยละ 12 และยังให้อนุภาคที่มีสมบัติทางกายภาพที่เหนือกว่าการสังเคราะห์แบบเดิมที่ไม่ใช่ hydrate form อีกด้วย

Amoxicillin N-methyl-2-pyrrolidone solvate เป็นสารเคมีที่ดูดความชื้น (hygroscopic) น้อยกว่า amoxicillin sodium ทำให้สามารถใช้ solvate form ซึ่งเป็นรูปแบบที่เสถียรมาเตรียมเป็นยาผงสำหรับฉีดได้โดยมีเสถียรภาพทางกายภาพและทางเคมีเป็นที่น่าพอใจ<sup>30</sup> นอกจากนี้ N-acetyl-muramyl-L- $\alpha$ -aminobutyryl-D-isoglutamine (ABU-MDP) ในรูปผลึก hydrate ก็มีความสามารถในการดูดความชื้นน้อยกว่า ABU-MDP ในรูป anhydrous ซึ่งมีความสามารถในการดูดน้ำและสามารถเกิดปฏิกิริยาเคมีที่รวดเร็วเมื่อเพิ่มอุณหภูมิ ในขณะที่เดียวกัน hydrate ของ ABU-MDP นั้น ยังให้ฤทธิ์เป็นตัวเสริม (adjuvant) ที่เหนือกว่า anhydrous form อีกด้วย<sup>31</sup>

กล่าวโดยสรุป solvate form ของสารบางประเภททำให้สมบัติทางเคมีกายภาพของผลึกเปลี่ยนแปลงไปจาก anhydrate form ซึ่งอาจมีทั้งข้อดีและข้อเสีย ดังนั้นเราจึงสามารถนำประโยชน์ที่เกิดขึ้นมาประยุกต์ใช้ในทางเภสัชกรรมได้ แต่การจะทำนายว่ายาหรือสารเคมีชนิดใดบ้างที่เมื่อเกิด solvation แล้วจะทำให้สมบัติทางกายภาพเป็นผลดีตามต้องการเป็นเรื่องที่ยาก และยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับหลักการนี้มากนัก

### Solvation state กับการประยุกต์ใช้ในตำรับยาเตรียม

Hydrate form ของสารต่าง ๆ มีความสามารถในการละลายในน้ำได้น้อยกว่า anhydrous form ของตัวมันเอง<sup>32</sup> เนื่องจากกฎของสมดุล เมื่อพิจารณาไฮเดรตที่อยู่ในสภาวะที่มีน้ำในระบบ การละลายของไฮเดรตจะเป็นดังสมการ



เมื่อนำ  $A \cdot H_2O$  เติมลงในน้ำจะเกิดการแยกตัวของโมเลกุลน้ำออกจาก hydrate form จึงทำให้ในระบบมีปริมาณน้ำมากขึ้น และจากกฎของสมดุลจะทำให้เกิดการผันกลับไปทางด้านสารตั้งต้น ซึ่งทำให้มี  $A \cdot H_2O$  มากขึ้นหรือหมายถึง  $A \cdot H_2O$  มีค่าการละลายน้อยลงหรือมีการแตกตัวในน้ำน้อยลง

Hydration state ที่เสถียรสามารถใช้ในการตั้งตำรับยาน้ำแขวนตะกอนได้ ส่วนการใช้ anhydrous form เพื่อการเตรียมยาน้ำแขวนตะกอน เมื่อกระจายผงยาในกระสายยาที่เป็นน้ำจะทำให้มียาบางส่วนละลายสู่วัฏภาคน้ำอย่างรวดเร็วจนถึงสภาวะอิ่มตัวยิ่งยวด และเหลือยาบางส่วนตกผลึกกลับออกมาเป็นของแข็ง ต่อมาของแข็งบางส่วนจะละลายกลับเข้าสู่วัฏภาคน้ำอีกครั้งวนเวียนเช่นนี้ตลอดไป เรียกว่าเกิด Ostwald ripening แต่การตกผลึกกลับมากจะทำให้ผลึกที่เกิดขึ้นมีขนาดใหญ่ขึ้น (crystal growth) และมีการละลายที่เปลี่ยนแปลงไป รวมถึงอาจเกิดการอัดตัวแน่น (caking) ที่กันภาชนะ เนื่องจากเกิดการทับถมของตะกอนที่มีขนาดแตกต่างกัน หรืออาจกล่าวได้ว่าเกิดความไม่มีเสถียรภาพของผลึก ดังนั้นการใช้ hydrate form ซึ่งมีค่าการละลายต่ำกว่า anhydrous form จึงเหมาะกับการเป็นวัตถุดิบในการเตรียมยาน้ำแขวนตะกอน เนื่องจากลดโอกาสการตกผลึกที่มีขนาดเปลี่ยนแปลงไปจากเริ่มต้น Hoelgaard และ Møller<sup>33</sup>

พบว่า metronidazole benzoate dihydrate มีความเหมาะสมในการเป็นวัตถุดิบในการเตรียมยาน้ำแขวนตะกอนมากกว่า anhydrate form I และ II

ถึงแม้ว่า hydrate form จะเหมาะสมในการใช้เป็นวัตถุดิบสำหรับการเตรียมยาน้ำแขวนตะกอน แต่ความเหมาะสมของขนาดผลึกเริ่มต้นและองค์ประกอบในตำรับก็สำคัญไม่ยิ่งหย่อนไปกว่ากัน ดังนั้นการลดขนาดของ hydrate form จึงยังคงจำเป็นก่อนนำไปเตรียมเป็นเภสัชภัณฑ์ แต่การลดขนาด hydrate form อาจส่งผลต่อการสูญเสียน้ำออกจากโครงสร้างผลึกได้ ซึ่งจะทำให้สารเริ่มต้นกลายเป็น anhydrous form แทน จึงต้องศึกษาให้ละเอียดเสียก่อนว่าเมื่อมีการลดขนาด hydrate form แล้วอนุภาคหรือผลึกที่ได้ยังคงเป็น hydrate form อยู่หรือไม่ และมีขนาดของอนุภาคเท่าไรที่เปลี่ยนไป เช่น triazinoindole hydrate ที่ผ่านการลดขนาดด้วย air mill ยังคงให้รูป hydrate ที่มีขนาดเล็กลงและสามารถเพิ่มเสถียรภาพทางกายภาพได้เมื่อเตรียมเป็นเภสัชภัณฑ์รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน<sup>34</sup>

อย่างไรก็ตาม มีข้อมูลบางส่วนที่ขัดแย้งกับสมมติฐานข้างต้น เนื่องจากพบว่า hydrate form ของสารบางชนิดสามารถละลายน้ำได้ดีกว่า anhydrous form เช่น tranilast<sup>35</sup>, acyclovir<sup>36</sup>, และ carbamazepine<sup>37</sup> เหตุผลในเรื่องนี้คงต้องพิจารณาถึงรูปแบบของพหุสัณฐาน (polymorphic form) ของ hydrate form ที่อาจจะสามารถละลายน้ำได้ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับพหุสัณฐานของ anhydrous form จึงมีโอกาสสูงที่จะทำให้ hydrate form ละลายน้ำได้ดีกว่า anhydrous form

หากพิจารณาการละลายในน้ำของโซลเวตที่เกิดจากตัวทำละลายอินทรีย์ การละลายของโซลเวตในน้ำจะตรงกันข้ามกับการละลายของไฮเดรตในน้ำ เนื่องจากเมื่อละลายโซลเวตในน้ำ ตัวทำละลายอินทรีย์ในโซลเวตจะหลุดออกจากโครงสร้างผลึก และน้ำในระบบจะถูกใช้ไปเพื่อการล้อมรอบสารเคมีหลัก จึงทำให้โมเลกุลของโซลเวตกลายเป็นโมเลกุลของสารเคมีหลักที่มีน้ำล้อมรอบ ( $A_{(aq)}$ ) ทิศทางของปฏิกิริยาในสมดุลจะไปข้างหน้ามากขึ้น ดังนั้นโซลเวตจึงสามารถละลายน้ำได้ดีกว่าไฮเดรต ตัวอย่างของยาหรือสารเคมีบางชนิดที่รูปแบบโซลเวตมีสภาพละลายได้ (solubility) มีค่ามากกว่าในรูปแบบไฮเดรตแสดงข้อมูลอยู่ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 รูปแบบโซลเวต (solvate form) ของยาหรือสารเคมีที่มีการละลายในน้ำดีกว่ารูปแบบไฮเดรต (hydrate form)

Chemical	Solvating molecule	Relative water solubility	Reference
Succinyl sulfathiazole	Pentanol	Pentanol > Anhydrous > Hydrate	32
Fludocortisone acetate	Pentanol	Pentanol > Hydrate	32
Urapidil	Methanol	Methanol > Anhydrous form I > Anhydrous form II	38
Oxyphenbutazone	Benzene Cyclohexane	Benzene > Cyclohexane > Anhydrous > Hemihydrate > Monohydrate	39
Sulindac	Acetone Chloroform	Chloroform ~ Acetone > Anhydrous	40
Sulfamethoxydiazine	Chloroform Dioxane	Amorphous > Dioxane > Chloroform > Form I and II	41
Glibenclamide	Pentanol Toluene	Pentanol >> Toluene > Anhydrous form I and II	42

ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ที่จะนำเอา solvate form ของสารบางชนิดที่มีค่าการละลายสูงกว่า anhydrous form หรือ hydrate form มาใช้ในการตั้งตำรับยาเตรียม เพื่อช่วยให้สามารถละลายน้ำได้มากขึ้น และยังอาจส่งผลต่อโอกาสการเอื้อประโยชน์ในร่างกายได้ อย่างไรก็ตาม การประยุกต์ใช้โซลเวตนี้ต้องพิจารณาถึง solvating molecule ด้วยว่ามีอันตรายหรือเกิดพิษรุนแรงมากน้อยเพียงใด ถึงแม้จะไม่เป็นอันตรายมากแต่ปริมาณที่เกิดขึ้นนั้นอาจมากพอที่จะเกิดพิษทั้งในระยะสั้นหรือระยะยาวได้

Hydrate form ที่มีการละลายในน้ำต่ำกว่า anhydrous form นั้น ย่อมส่งผลต่อการเอื้อประโยชน์ของยาในร่างกาย (bioavailability) เนื่องจากเป็นที่ทราบกันอย่างกว้างขวางแล้วว่าการละลายเป็นขั้นตอนสำคัญในการกำหนดปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย ตัวอย่างเช่น ampicillin anhydrous สามารถละลายในน้ำได้ดีกว่า trihydrate form จึงให้การเอื้อประโยชน์ที่สูงกว่าทั้งในคนและสุนัข<sup>43</sup> ภายหลังมีการศึกษาพบว่าค่าการละลายของ ampicillin ในน้ำ ไม่ได้เป็นปัจจัยหลักที่กำหนดการเอื้อประโยชน์ในร่างกาย แต่องค์ประกอบของตำรับส่งผลต่อการเอื้อประโยชน์มากกว่า อย่างไรก็ตาม มีงานวิจัยบางรายงานแสดงให้เห็นว่า hydrate form ให้การเอื้อประโยชน์ที่สูงมากกว่า anhydrous form ตัวอย่างเช่น Kahela และคณะ<sup>37</sup> ศึกษาพบว่า carbamazepine (CBZ) dihydrate ให้การเอื้อประโยชน์ที่สูงกว่า anhydrous CBZ ทั้งนี้เหตุผลส่วนหนึ่งเนื่องมาจาก CBZ dihydrate มีความสามารถในการเปียก (wettability) และละลาย

ได้ดีกว่า anhydrous CBZ และเนื่องมาจาก anhydrous CBZ มีอัตราการเกิดการโตของผลึก (crystal growth) อย่างรวดเร็ว ส่วน CBZ dihydrate มีอัตราการโตของผลึกช้ามาก จึงทำให้โดยรวมแล้ว anhydrous CBZ มีค่าการละลายต่ำกว่า CBZ dihydrate และทำให้ CBZ dihydrate มีการเอื้อประโยชน์ที่สูงกว่า anhydrous CBZ

ในปี ค.ศ. 1975 Haleblan<sup>44</sup> พบว่าอัตราการดูดซึมของ monoethanol solvate ของ t-butyl acetate ของ hydrocortisone มีค่าสูงกว่า hemiacetone solvate และมากกว่า anhydrous form ประมาณ 5 เท่า และอัตราการดูดซึมของ monoethanol solvate ของ t-butyl acetate ของ prednisone มีค่าสูงกว่า hemichloroform solvate และมากกว่า anhydrous form ประมาณ 2 เท่า ซึ่งเป็นไปตามสมมติฐานหรือหลักฐานที่มีการศึกษามาข้างต้น นอกจากนี้ยังมีชนิดอื่น ที่ให้ผลการศึกษาในทิศทางเดียวกัน เช่น fluprednisolone t-butylamine solvate<sup>45</sup>

### Solvation กับการเพิ่มเสถียรภาพทางเคมี

จากข้างต้นที่ได้กล่าวแล้วว่า solvation state ของสารย่อมแสดงสมบัติทางเคมีกายภาพที่แตกต่างออกไปจาก anhydrous form การศึกษาของ Haleblan<sup>44</sup> พบว่า hydrate form ของ cyanocobalamine (vitamin B12) ซึ่งเป็นวิตามินที่ละลายตัวได้ง่ายและไวต่อทั้งแสงและอุณหภูมิจะมีเสถียรภาพทางเคมี

มากกว่า conventional vitamin B12 และ cefazolin monohydrate เป็นอีกตัวอย่างหนึ่งของสารที่มีเสถียรภาพดีกว่า anhydrous form แต่ในทางตรงกันข้าม บางครั้งการมี hydration state มากเกินไปกลับทำให้เสถียรภาพลดลงเนื่องจากมีแนวโน้มที่จะสูญเสียโมเลกุลของน้ำออกจากโครงสร้างได้มากขึ้น<sup>46</sup> Engel และคณะ<sup>47</sup> ยังแสดงให้เห็นว่า cephalexin monohydrate จะเสถียรต่อการสัมผัสกับความชื้นมากกว่า anhydrous form นอกจากนี้ cefadroxyl hemihydrates ยังมีเสถียรภาพทางเคมีมากกว่า monohydrate form ซึ่งเป็นรูปแบบที่ใช้ในการเตรียมผลิตภัณฑ์ในปัจจุบัน<sup>48</sup> และ cefixime trihydrate มีเสถียรภาพทางเคมีในสภาวะที่มีความชื้นมากกว่า partially hydrate และ anhydrous form<sup>49</sup>

### Nonstoichiometric solvate กับการประยุกต์ใช้ในทางเคมีและทางเภสัชกรรม

Nonstoichiometric solvate หรือ clathrate มักไม่ค่อยมีประโยชน์ในทางเภสัชกรรมมากนัก เนื่องจากพบว่ามีการจำนวนน้อยชนิดที่เกิดสภาวะเช่นนี้ แต่ก็มียาสเตียรอยด์บางชนิดที่ใช้ประโยชน์จาก clathrate ในการเพิ่มเสถียรภาพทางเคมีกายภาพของรูปแบบยาเตรียมได้<sup>50</sup> จากการศึกษาพบว่าปัญหาที่เกิดขึ้นจากการใช้ beclomethasone dipropionate (BCP) anhydrous micronized form ในการเตรียมเภสัชภัณฑ์รูปแบบยาแขวนตะกอนในสารขับเคลื่อนชนิด CFC propellant 11 เพื่อบรรจุในอุปกรณ์ยาสูดกำหนดขนาด (metered-dose inhaler; MDI) ของรูปแบบยาละอองลอย (aerosol) คือจะเกิดการโตของผลึก (crystal growth) และไปอุดตันที่ actuator ของ MDI ทำให้ประสิทธิภาพการนำส่งยาเข้าสู่ระบบทางเดินหายใจลดลงเนื่องจากขนาดอนุภาคที่ใหญ่ขึ้นกว่าขนาดเริ่มต้น แต่กลับพบว่าเมื่อเตรียม BCP ในรูปแบบ nonstoichiometric solvate ด้วยสารขับเคลื่อนชนิด propellant 11 (BCP-propellant 11 clathrate) แล้วนำมาใช้เป็นวัตถุเติมเริ่มต้นในการเตรียมยาแขวนตะกอนในสารขับเคลื่อน propellant 11 กลับไม่พบปรากฏการณ์ดังกล่าวข้างต้น

ประโยชน์อื่น ๆ ของ clathrate ที่สามารถประยุกต์ใช้กับสารเคมีต่าง ๆ<sup>44</sup> ได้แก่ การใช้แยกสารเคมีออกจากกันโดยอาศัยสมบัติพื้นฐานของ clathrate ที่ให้สถานะทางกายภาพต่างจาก intact form อาทิ การแยก thiophene ออกจาก benzene การแยก rare gas (เช่น argon กับ neon) ออกจากกัน หรือการจับกับสารเคมีบางชนิดที่อยู่ในสถานะไอให้กลายเป็นสถานะ

ของแข็ง (เช่น hydroquinone กับ inert gas) รวมถึงการจัดการกับสารเคมีที่เป็นพิษและระเหยได้โดยผ่านทาง clathrate ที่มีเสถียรภาพและไม่ทำให้สารนั้นระเหยได้ เช่น dimethyl mercury (ซึ่งเป็นสารระเหยง่ายที่มีพิษ) กับ 4-p-hydroxyphenyl-2,2,4-trimethyl thiochroman เป็นต้น

### บทสรุป

จากพื้นฐานความรู้ทางเคมีร่วมกับการค้นพบลักษณะและสมบัติทางกายภาพที่แตกต่างกันระหว่างรูปแบบโซลเวต (solvate form) กับรูปแบบที่ปราศจากโซลเวต (ansolvate form) ของสารชนิดเดียวกัน สามารถนำไปสู่การประยุกต์ใช้ในทางเภสัชกรรมและทางเคมีได้อย่างกว้างขวาง ไม่ว่าจะเป็นการปรับปรุงลักษณะอนุภาคให้มีสมบัติตามต้องการ การเพิ่มเสถียรภาพทางเคมีกายภาพของสาร รวมไปถึงการใช้เป็นเครื่องมือในการลดขนาดอนุภาคหรือใช้เป็นทางผ่านในการสังเคราะห์สารเคมีบางชนิดเพื่อให้ได้ปริมาณผลผลิตที่เพิ่มมากขึ้น อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดที่สำคัญของวิธีการเหล่านี้ คือ โมเลกุลของตัวทำละลายอินทรีย์ที่ใช้มักจะเป็นอันตรายและไม่ปลอดภัย ยกเว้นในกรณีที่สามารถพัฒนาใช้ไฮเดรตแทนโซลเวตได้เนื่องจากโมเลกุลของน้ำไม่เป็นพิษ นอกจากนี้ การศึกษาถึงหลักเกณฑ์หรือทฤษฎีการเกิดโซลเวตในปัจจุบันยังมีองค์ความรู้ทางด้านนี้น้อยมากและยังไม่สามารถสรุปเป็นกฎเกณฑ์ที่แน่นอนได้ จึงยังคงเป็นข้อจำกัดของการใช้วิธีการนี้

### เอกสารอ้างอิง

1. Baraldi C, Gamberini MC, Tinti A, Palazzoli F, Ferioli V. Vibrational study of acetazolamide polymorphism. *J Mol Struc* 2009;918:88-96.
2. Suitchmezian V, Jeß I, Näther C. Investigations on the polymorphism and pseudopolymorphism of triamcinolone diacetate. *Int J Pharm* 2006;323:101-109.
3. Othman A, Evans JSO, Evans IR, Harris RK, Hodgkinson P. Structural study of polymorphs and solvates of finasteride. *J Pharm Sci* 2006;96(5):1380-1397.
4. Brittain HG, Grant DJW. Effects of polymorphism and solid-state solvation on solubility and dissolution rate. In: Brittain HG (ed.). *Polymorphism in pharmaceutical solid*. New York: Marcel Dekker, 1999.

5. Kamada K, Yoshimura S, Murata M, et al. Characterization and monitoring of pseudo-polymorphs in manufacturing process by NIR. *Int J Pharm* 2009;368:103-108.
6. Byrn SR, Pfeiffer RR, Stowell JG. Solid state chemistry of drugs, 2<sup>nd</sup> ed. Indiana. SSCI Inc., 1999.
7. Guillory JK. Generation of polymorphs, hydrates, solvates, and amorphous solids. In: Brittain HG (ed.). Polymorphism in pharmaceutical solid. New York. Marcel Dekker, 1999.
8. Morris KR. Structural aspects of polymorphism. In: Brittain HG (ed.). Polymorphism in pharmaceutical solid. New York. Marcel Dekker, 1999.
9. Bechtloff B, Nordhoff S, Ulrich J. Pseudopolymorphs in industrial use. *Cryst Res Technol* 2001;36(12):1315-1328.
10. Morris KR, Rodrigues HN. Hydrates. In: Swarbrick J, Boylan JC (eds.). Encyclopedia of pharmaceutical technology (Vol. 7). New York. Marcel Dekker, 1993.
11. Khankari RK, Grant DJW. Pharmaceutical hydrates. *Thermochim Acta* 1995;248:61-79.
12. United State Pharmacopeial Convention Inc. The United States Pharmacopoeia, 24<sup>th</sup> ed. Maryland. Rand McNally, 2000: pp.1750.
13. Sekiguchi K, Tsuda Y, Kanke M, Suzuki E, Iwatsuru M. Ammonia adduct of barbiturates and their applications to particle size reduction. *Chem Pharm Bull* 1978;26(4):1279-1290.
14. Sekiguchi K, Tsuda Y, Kanke M. Studies on the method of size reduction of medicinal compounds V: Size reduction of several sulfonamides by desorption of ammonia from their ammonia compounds. *Chem Pharm Bull* 1974;22(12):2972-2978.
15. Tsuda Y, Kanke M, Miyachi I, Maeno K, Sekiguchi K. Ammonia adducts of chloramphenicol palmitate and their applications to particle size reduction. *Chem Pharm Bull* 1980;28(3):947-955.
16. Himuro I, Tsuda Y, Sekiguchi K, Horikoshi I, Kanke M. Studies on the method of size reduction of medicinal compounds IV: Solvate formation of chloramphenicol and its application to size reduction. *Chem Pharm Bull* 1971;19(5):1034-1040.
17. Suzuki E, Shirotani K, Tsuda Y, Sekiguchi K. Studies on the method of size reduction of medicinal compounds VIII: Size reduction by freeze-drying and the influence of pharmaceutical adjuvants on the micromeretic properties of freeze-dried powders. *Chem Pharm Bull* 1979;27(5):1214-1222.
18. Sekiguchi K, Ito K, Owada E, Ueno K. Studies on the method of size reduction of medicinal compounds II: Size reduction of griseofulvin by solvation and desolvation method using chloroform (2). *Chem Pharm Bull* 1964;12(10):1192-1197.
19. Sekiguchi K, Shirotani K, Kanke M, Furukawa H, Iwatsuru M. Studies on the method of size reduction of medicinal compounds VI: Solvate formation of griseofulvin with benzene and dioxane. *Chem Pharm Bull* 1976;24(7):1621-1630.
20. Chinapak A. Particle size reduction by desolvation technique of a model drug: Beclomethasone dipropionate. M.Sc. in Pharm. (Industrial Pharmacy) thesis. Bangkok. Chulalongkorn University, 2001.
21. Sekiguchi K, Horikoshi I, Himuro I. Studies on the method of size reduction of medicinal compounds III: Size reduction of griseofulvin by solvation and desolvation method using chloroform (3). *Chem Pharm Bull* 1968;16(12):2495-2502.
22. Lerk CF, Andreae AC, Bohr AH, et al. Increased binding capacity and flowability of  $\alpha$ -lactose monohydrate after dehydration. *J Pharm Pharmacol* 1983;35:747-748.
23. Lerk CF, Zuurman K, Kussendrager K. Effect of dehydration on the binding capacity of particulate hydrates. *J Pharm Pharmacol* 1984;36:399.
24. Wong DYT, Waring MJ, Wright P, Aulton ME. Elucidation of the compressive deformation behavior of  $\alpha$ -lactose single crystals by mechanical strength and acoustic emission analyses. *Int J Pharm* 1991;72:233-241.
25. Garakeni HA, Ford JL, Rubinstein MH, Rajabi-Siahboomi AR. Highly compressible paracetamol II: compression properties. *Int J Pharm* 2000;208:101-110.
26. Facheux JM, Guyot-Hermann AM, Guyot JC, Confat P, Drache M, Huvenne JP, Bouche P. Compression ability improvement by solvation/desolvation process: application to paracetamol for direct compression. *Int J Pharm* 1993;99:99-107.
27. Wong MWY, Mitchell AG. Physicochemical characterization of a phase change produced during wet granulation of

- chlorpromazine hydrochloride and its effects on tableting. *Int J Pharm* 1992;88:261-273.
28. Lefebvre C, Guyot-Hermann AM, Draguet-Brugmans M, Bouché R, Guyot AC. Polymorphic transitions of carbamazepine during grinding and compression. *Drug Dev Ind Pharm* 1986;12:1913-1927.
29. Butler DE, Greenman BJ, U.S. Patent 4, 894, 476 (1990).
30. Heitman H, van der Drift JK, Leenderts EJAM, Grootveld HH, U.S. Patent 4, 318, 852 (1982).
31. Chan TW, Becker AR, U.S. Patent 4, 629, 782 (1986).
32. Shefter E, Higuchi R. Dissolution behavior of crystalline solvated and nonsolvated forms of some pharmaceuticals. *J Pharm Sci* 1963;52:781-791.
33. Hoelgaard A, Møller N. Hydrate formation of metronidazole benzoate in aqueous suspensions. *Int J Pharm* 1983;15:213-221.
34. Caldwell HC. Labile triazinoindole hydrates. *J Pharm Sci* 1973;76(2):334-336.
35. Kawashima Y, Niwa T, Takeuchi H, Hino T, Itoh Y, Furuyama S. Characterization of polymorphs of tranilast anhydrate and tranilast monohydrate when crystallized by two solvent change spherical crystallization techniques. *J Pharm Sci* 1991;80(5):472-478.
36. Kirstl A, Srcic S, Vrečer F, Šuštar B, Vojnovic D. Polymorphism and pseudopolymorphism: influencing the dissolution properties of the guanine derivative acyclovir. *Int J Pharm* 1996;139:231-235.
37. Kahela P, Aaltonen R, Lewing E, Anttila M, Kristoffersson E. Pharmacokinetics and dissolution of two crystalline forms of carbamazepine. *Int J Pharm* 1983;14:103-112.
38. Botha SA, Caira MR, Guillory JK, Lötter AP. Physical characterization of the methanol solvate of urapidil. *J Pharm Sci* 1989;78(1):28-34.
39. Stoltz M, Lötter AP, van der Waat JG. Physical characterization of two oxyphenbutazone pseudopolymorphs. *J Pharm Sci* 1988;77(12):1047-1049.
40. Tros de Ilarduya MC, Martín C, Goñi MM, Martínez-Uharriz MC. Dissolution rate of polymorphs and two new pseudopolymorphs of sulindac. *Drug Dev Ind Pharm* 1997;23(11):1095-1098.
41. Moustafa MA, Ebian AR, Khalil SA, Motawi MM. Sulphamethoxydiazine crystal forms. *J Pharm Pharmacol* 1971;23:868-874.
42. Suleiman MS, Najib NM. Isolation of physicochemical characterization of solid crystal forms of glibenclamide. *Int J Pharm* 1989;50:103-109.
43. Poole JW, Bahal CK. Dissolution behavior and solubility of anhydrous and trihydrate forms of ampicillin. *J Pharm Sci* 1968;57(11):1945-1948.
44. Haleblan JK. Characterization of habits and crystalline modification of solids and their pharmaceutical applications. *J Pharm Sci* 1975;64(8):1269-1288.
45. Haleblan JK, Koda RT, Biles JA. Isolation and characterization of some solid phases of fluprednisolone. *J Pharm Sci* 1971;60(10):1485-1491.
46. Cise MD, Osborne HE. U.S. Patent 4, 104, 470 (1978).
47. Engel GL, Indelicato JM, Rose HA, U.S. Patent 4, 600, 773 (1986).
48. Marsili L, U.S. Patent 4, 962, 195 (1990).
49. Kitamura S, Koda S, Miyame A, Yasuda T, Morimoto Y. Dehydration effect on the stability of cefixime trihydrate. *Int J Pharm* 1990;59:217-224.
50. Nachientung N. Solid state characterization of beclomethasone dipropionate solvates and polymorphs. Ph.D. thesis. Indiana. Purdue University, 1997.
-

## Pharmaceutical Applications of Chemical Solvates

Wanchai Chongcharoen<sup>1</sup>, Veerakiet Boonkanokwong<sup>2\*</sup> and Narueporn Sutanthavibul<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medica Innova Co., Ltd., Bangkok 10310, Thailand

<sup>2</sup> Department of Pharmaceutics and Industrial Pharmacy

Pharmaceutical Development and Technology Transfer (PDT<sup>T</sup>) Unit, Drug and Health Products Innovation Promotion Center (CU.D.HIP)  
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand

\* Corresponding author: Veerakiet.B@chula.ac.th

### ABSTRACT

Chemical solvate means a structure of molecular adduct between crystal lattices and guest molecules with respect to certain stoichiometric arrangement. Guest molecules are mostly solvents including water. If water molecules are entrapped in crystal lattices, this chemical compound is called hydrate. Solvates or hydrates generally have different physicochemical properties from their original nonsolvated crystals. The examples of such properties are flowability, binding property, compressibility, solubility, chemical and physical stability. Research in solvate formation of various organic solids proves that it is beneficial to improve or modify some characteristics of former crystals. Our literature review indicates solvation and desolvation processes can be used to achieve desirable specific characteristics of organic solids. Various applications of solvate formation or modification are summarized and presented in this article. Furthermore, some cases of nonstoichiometric molecular adduct or so-called clathrate are one of the most promising advantages for pharmaceutical application and chemical management. Conclusively, solvation with or without desolvation step can be applied in numerous pharmaceutical and chemical aspects.

**Keywords:** Solvate, hydrate, pseudopolymorphism, particle size reduction, physicochemical properties

*Thai Pharm Health Sci J 2009;4(3):377-386*

---