

## 고분자를 이용한 Adefovir Dipivoxil과 Suberic Acid의 공결정 제어

정성엽 · 김일원<sup>†</sup>

숭실대학교 화학공학과

(2013년 6월 24일 접수, 2013년 6월 29일 수정, 2013년 7월 3일 채택)

### Effects of Polymers on the Cocrystallization of Adefovir Dipivoxil and Suberic Acid

Sungyup Jung and Il Won Kim<sup>†</sup>

Department of Chemical Engineering, Soongsil University, 369 Sangdo-ro, Dongjak-gu 156-743, Korea

(Received June 24, 2013; Revised June 29, 2013; Accepted July 3, 2013)

**초록:** 고분자가 adefovir dipivoxil(AD)과 suberic acid(SUB)의 공결정 형성에 미치는 영향을 연구하였다. 고분자 첨가제는 poly(ethylene glycol)(PEG)과 poly(acrylic acid)(PAA)를 이용하였다. 용액에서 AD와 SUB를 혼합한 후에 고분자를 첨가하여 공결정을 제조했을 때는, 고분자의 영향은 결정모양과 결정성을 일부 변화시키는 것에 한정되었는데, 이러한 영향은 고분자 없이도 용액에 과량의 SUB를 이용하거나 용매첨가 분쇄법으로 유도할 수 있었다. 한편, 용액에서 AD와 고분자를 혼합한 후에 SUB를 첨가하여 공결정을 제조했을 때는, PEG의 경우 공결정의 변화를 훨씬 효과적으로 유도하였는데 결정성을 기준으로 같은 농도에서 3배 이상의 효과를 보였다. 또한 PAA의 경우에는 결정의 형성을 완전히 억제하는 효과를 보였다. 본 연구의 결과는 공결정 형성에 미치는 고분자의 영향을 단순히 혼합순서를 바꾸어서 조율할 수 있는 예를 보여 주었다.

**Abstract:** The effects of polymers on the cocrystallization of adefovir dipivoxil (AD) and suberic acid (SUB) were investigated. The polymeric additives in the present study were poly(ethylene glycol) (PEG) and poly(acrylic acid) (PAA). When the polymers were added to the solution of AD and SUB, their effects were limited to the morphology and crystallinity of the AD/SUB cocrystal, which could be also achieved without polymeric additives by the excess amount of SUB in the solution or through the solvent-assisted grinding. When the polymers were mixed with AD before adding SUB in the solution, PEG was dramatically more effective at the same amount with possible alteration of the cocrystal structure. Also, PAA completely inhibited the formation of crystals. The present study demonstrated that the effects of polymers on the cocrystallization could be tuned by simply modifying the mixing strategy.

**Keywords:** cocrystallization, adefovir dipivoxil, polymeric additives, growth from solutions.

## 서 론

공결정을 이용하여 약물 활성성분의 특성을 조절하는 방법은 기존의 다형체, 염 등을 이용하는 방법을 보완하는 방법으로써 비교적 최근에 주목을 받고 있다.<sup>1-3</sup> 공결정은 2개 이상의 상이한 분자들이 수소결합과 같은 분자간 상호작용을 통해서 반복구조를 형성하며 얻어지기 때문에, 약물 활성성분이 고정된 경우에도 결정의 다른 구성분자들에 따라서 다양한 물리적인 성질을 얻을 수 있다. 특히, 본 연구의 약물 활성성분인 adefovir dipivoxil(AD)은 항바이러스 물질인 adefovir의 prodrug으로,<sup>4,5</sup> saccharin, suberic acid(SUB), succinic acid 등과의 공결정 형성이 최근에 연구되었다.<sup>6-8</sup>

한편, 고분자 첨가제를 이용한 약물 활성성분의 결정화 제어 역시 다양하게 연구되고 있다. 일반적으로는 결정화의 동역학을 조절하기 위한 방법으로 고분자 첨가제가 연구되고 있다.<sup>9,10</sup> 또한 고분자를 이용한 약물 결정화 제어는 바이오미네랄 형성의 원리와 결부되어 그 관심이 지속적으로 높아지고 있다.<sup>11,12</sup> 바이오미네랄 형성에서는 소량의 생체고분자가 기존 무기결정의 물리적인 성질을 향상시키고 기능을 부여하는 방향으로 결정 모양과 구조를 조절하는 현상이 많이 관측되고 있다.<sup>13</sup>

공결정 형성에는 2개 이상의 상이한 분자들이 관여하기 때문에 고분자 첨가제가 미치는 영향이 단일 물질의 결정화에 비해 복잡하게 발현될 가능성이 높다. 예를 들어 caffeine의 공결정화에 미치는 고분자 첨가제의 영향을 살핀 예에서는 공결정 내부의 분자간 상호작용에 영향을 주는 정도가 커지면서 결정의 크기가 작아지는 경향을 관측한 바 있다.<sup>14</sup>

<sup>†</sup>To whom correspondence should be addressed.  
E-mail: iwkim@ssu.ac.kr

본 연구에서는 그 결정구조가 알려진 AD/SUB 공결정을 용액침전법으로 제조할 때 poly(acrylic acid)(PAA)와 poly(ethylene glycol)(PEG)이 미치는 영향을 살폈다. 이때 공결정의 구성분자와 고분자를 혼합하는 순서에 따른 효과를 연구하였으며, 얻어진 공결정의 특징을 다양한 방법으로 제조한 AD/SUB 공결정과 비교하였다.

## 실 험

**시약.** AD(순도 > 99%) L-form 결정 분말은 (주)아모레퍼시픽에서 제공하였다(Figure 1(a)). SUB(순도 > 98%), PAA( $M_w$  1800 g/mol), PEG( $M_w$  8000 g/mol) 등은 Aldrich에서 구입하였다(Figure 1(b-d)). 메탄올(HPLC grade)은 J. T. Baker에서 구입하였다. 탈이온수는 Millipore사의 Direct-Q로부터 얻은 저항(resistivity) 18.2 M $\Omega$ -cm 이상의 물을 이용하였다.

**AD/SUB 공결정 제조.** AD와 SUB를 1:1로 섞어서 용액침전법으로 제조한 방법은 다음과 같다. AD 0.4 mmol과 SUB 0.4 mmol을 2.5 mL 메탄올에서 40 °C의 온도로 녹여서 균일한 용액을 제조하고, 25 °C의 인큐베이터(BF-150LI, BioFree)로 옮겨서 메탄올을 서서히(2~3일 동안 20~30%) 증발시켰다. 증발을 서서히 시키기 위해서 유리병의 뚜껑 대신 0.5 mm 정도의 구멍을 지닌 알루미늄 호일을 이용하였다. 결정 생성이 관측된 후 하루 뒤에 거름종이로 거르고 탈이온수로 세척한 후, 40 °C 진공 오븐(J-DVO1, JISICO)에서 24시간 동안 건조시켰다.

AD와 SUB를 1:2로 섞어서 용액침전법으로 제조한 방법은 다음과 같다. AD 0.4 mmol과 SUB 0.8 mmol을 1.2 mL 메탄올에서 10분 동안 40 °C의 온도로 녹여서 균일한 용액을 제조하고, 25 °C의 인큐베이터로 옮겼다. 3일 후 용액을 다시

4 °C 냉장고로 옮겼고 하루가 지난 뒤 결정이 생성되었다. 형성된 AD/SUB 공결정의 필터, 세척, 건조 방법은 AD/SUB = 1:1의 경우와 동일하였다.

AD와 SUB를 1:1로 섞어서 용매침가 분쇄법으로 제조한 방법은 다음과 같다. AD 0.4 mmol과 SUB 0.4 mmol을 사발 속에 넣고, 20~30분에 걸쳐 메탄올 10방울(약 0.2~0.25 mL)을 첨가하며 막자로 갈아 주었다. 막자사발은 마노로 제작된 것을 이용하였다. 갈아준 샘플은 40 °C 진공 오븐에서 24시간 동안 건조시켰다.

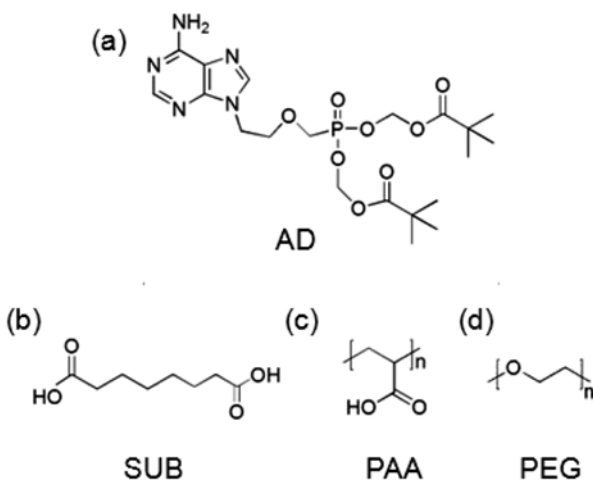
**고분자 첨가 결정화.** PAA와 PEG 고분자 첨가제가 AD/SUB 공결정화에 미치는 영향은 AD/SUB = 1:1 용액침전법에 대하여 살폈다. 이때 AD/SUB 혼합 후에 고분자를 첨가하는 경우와 AD/고분자 혼합 후에 SUB를 첨가하는 경우로 나누어 살폈다.

AD/SUB 혼합 후에 고분자를 첨가하여 공결정을 제조한 방법은 다음과 같다. AD와 SUB를 각각 0.4 mmol씩 메탄올에 40 °C의 온도에서 녹여서 균일한 용액을 제조한 후 미리 제조한 고분자 농축액을 첨가하여(AD+SUB)/고분자의 무게 비율을 100:1 혹은 10:1로 조절하였다. 이때 AD와 SUB의 총량은 270 mg이었으며, 고분자 농축액은 고분자 300 mg을 메탄올 15 mL에 40 °C의 온도에서 녹여서 제조한 후 일부를 이용하였다. 이후 인큐베이터에서 총 2.5 mL 메탄올 중 일부를 증발시켜 만들어진 공결정의 필터, 세척, 건조 방법은 고분자 첨가제가 없을 때와 동일하였다.

AD/고분자 혼합 후에 SUB를 첨가하여 공결정을 제조한 방법은 다음과 같다. AD와 고분자를 메탄올에 40 °C의 온도에서 녹여서 균일한 용액을 제조한 후 미리 제조한 SUB 농축액을 첨가하여(AD+SUB)/고분자의 무게비율을 10:1로 조절하였다. 이때 AD와 SUB의 총량은 270 mg이었으며, SUB 농축액은 SUB 70 mg을 메탄올 0.5 mL에 40 °C의 온도에서 녹여서 제조한 후 2.0 mL의 AD/고분자 용액에 첨가하여 이용하였다. 이후 인큐베이터에서 메탄올을 일부 증발시켜 만들어진 공결정의 필터, 세척, 건조 방법은 고분자 첨가제가 없을 때와 동일하였다.

**분석.** AD/SUB 공결정의 전체적인 모양은 광학현미경(OM: BX51, Olympus) 반사모드에서 교차편광(cross polarization)을 이용하여 관찰하였고, 세부적인 모양은 얇은 백금코팅 후에 전계방출 주사전자현미경(FE-SEM: Auriga, Carl Zeiss)을 이용하여 관찰하였다.

AD/SUB의 결정구조 및 결정성 변화는 X선 회절법(XRD)과 시차주사열량법(DSC)을 이용하여 살폈다. XRD는 Bruker AXS사의 D8 Discover diffractometer를 이용하였는데, CuK $\alpha$  radiation( $\lambda = 0.154$  nm), 40 kV, 40 mA, 1°/min 등의 조건에서 6~40°의 2 $\theta$  영역을 측정하였다. DSC는 Mettler-Toledo사의 DSC 821e를 이용하였으며 10 °C/min 스캔속도를 이용하였다.



**Figure 1.** Chemical structures: (a) adefovir dipivoxil (AD); (b) suberic acid (SUB); (c) poly(acrylic acid) (PAA); (d) poly(ethylene glycol) (PEG).

결과 및 토론

AD와 SUB만을 이용해 제조한 공결정의 모양을 OM과 SEM을 이용하여 관측한 결과를 Figure 2에 정리하였다. AD/SUB는 1:1의 조합으로 공결정을 형성한다는 것을 본 연구진이 최근에 보고한 바 있으며, AD와 SUB를 1:1로 섞어서 용액침전법으로 제조한 경우 결정은 Figure 2(a)와 (b)에서 볼 수 있듯이 침상형으로 얻어졌다.<sup>8</sup> 이때 침상형 결정은 주로 단결정의 형태로 얻어졌는데, 대략 0.5~1 mm 정도의 길이를 지니고 있었으며 종횡비는 약 11정도였다. 하지만, AD와 SUB를 1:2로 섞어서 용액침전법으로 제조한 경우 결정은 Figure 2(c)와 (d)에서 볼 수 있듯이 비등방성이 현저하게 줄어든 형태를 띠었으며, 마이크로 결정들이 뭉쳐 있는 모양으로 얻어졌다. 이러한 결과는 과량으로 존재하는 SUB가 빠르게 자라는 결정면에 선택적으로 흡착하여 침상형으로 자라는 것을 억제하는 것으로 해석할 수 있다.<sup>15,16</sup> 마지막으로 AD와 SUB를 1:1로 섞어서 용매첨가 분쇄법으로 제조한 경우에는 Figure 2(e)와 (f)에서 볼 수 있듯이 역시 불균일한 마이크로 결정들이 뭉쳐 있는 모양으로 얻어졌으며, 이것은 막자사발을 이용한 분쇄의 결과로 추정할 수 있다.

AD와 SUB만을 이용해 제조한 공결정의 구조를 XRD를 이용하여 관측한 결과를 Figure 3에 정리하였다. AD와 SUB를 1:1 혹은 1:2로 섞어서 용액침전법으로 제조한 경우와 AD

와 SUB를 1:1로 섞어서 용매첨가 분쇄법으로 제조한 경우 모두 동일한 결정구조를 지니고 있음을 확인할 수 있었다. 세 경우 모두 7.12, 9.22, 11.94, 14.46, 15.88° 등에 특성 회절피크가 나타났으며, 7.44, 14.86, 22.38, 26.18° 등의 순수한 AD L-form 결정의 회절피크는 나타나지 않았다.<sup>8</sup> 각각의 경우 결정면 회절피크의 상대적인 강도가 미세하게 다른 것을 알 수 있는데, 이것은 결정 모양의 변화에 따른 결정면 발현의 차이로 해석할 수 있다.<sup>17</sup> 또한 비슷한 양의 시료를 XRD 측정에 이용했음에도 불구하고 AD/SUB = 1:1 용액침전법, 1:2 용액침전법, 용매첨가 분쇄법 순으로 전체적인 회절강도가 낮아지는 것은 결정성이 감소한 것으로 추정할 수 있는데, 이것은 뒤에 설명할 DSC 결과로부터도 확인할 수 있었다.

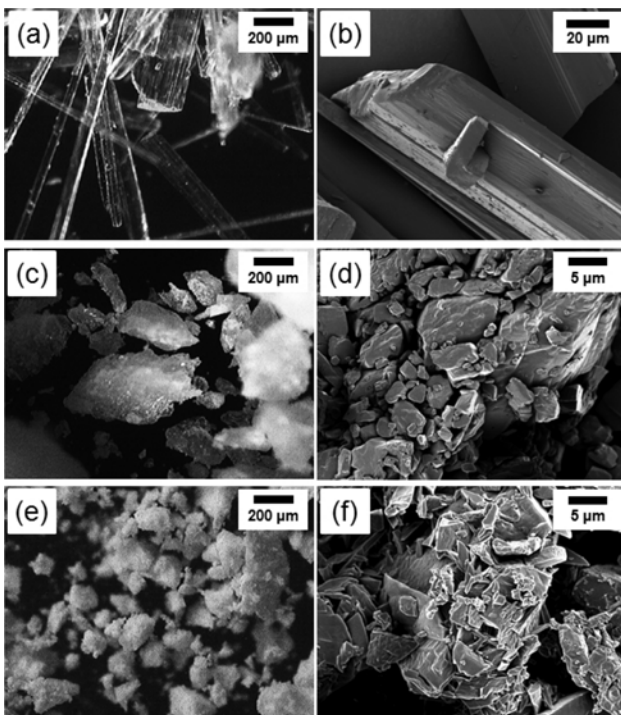


Figure 2. OM and SEM micrographs of AD/SUB cocrystals, prepared by the precipitation from the AD/SUB=1:1 (a, b); 1:2 (c, d) solutions, and by the solvent-assisted grinding (AD/SUB=1:1) (e, f).

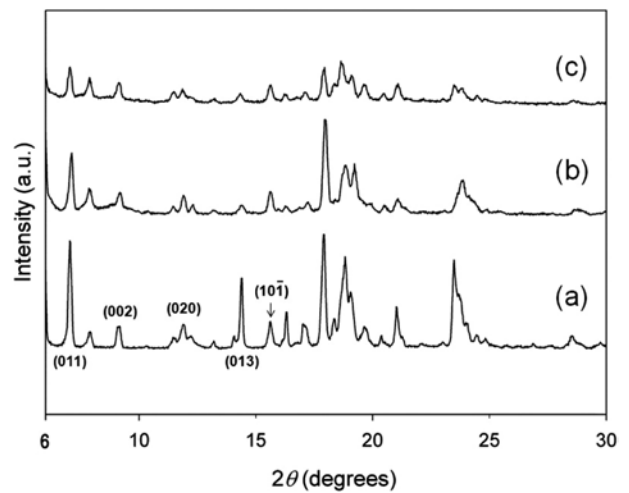


Figure 3. XRD patterns of AD/SUB cocrystals, prepared by the precipitation from the AD/SUB=1:1 (a); 1:2 (b) solutions, and by the solvent-assisted grinding (AD/SUB = 1:1) (c).

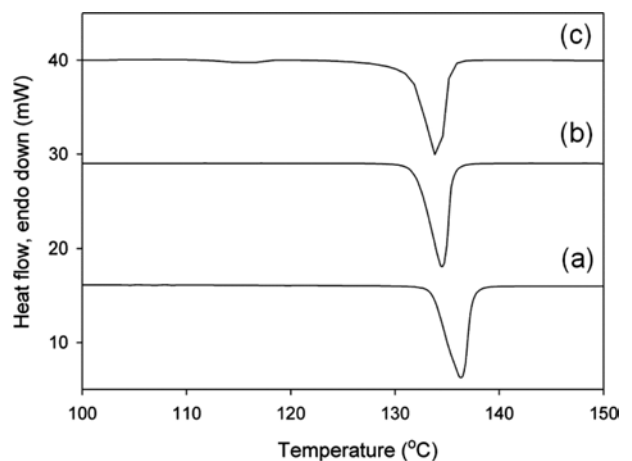
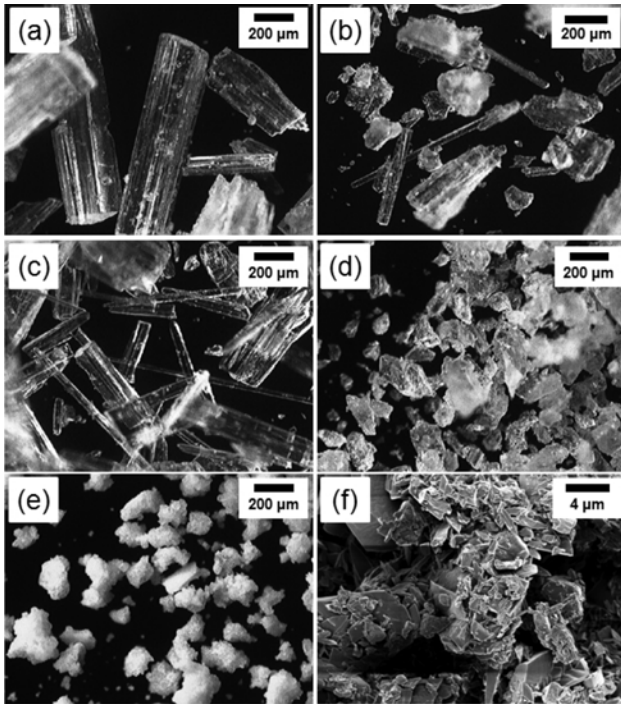


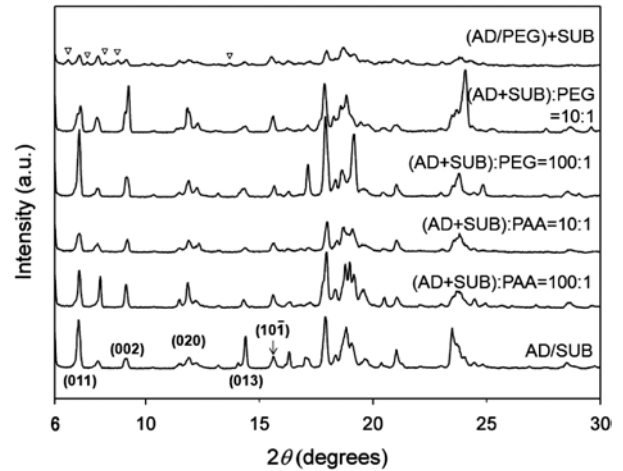
Figure 4. DSC thermograms showing the melting behaviors of AD/SUB cocrystals, prepared by the precipitation from the AD/SUB = 1:1 (a); 1:2 (b) solutions, and by the solvent-assisted grinding (AD/SUB = 1:1) (c).



**Figure 5.** OM and SEM micrographs of AD/SUB cocrystals showing the effects of polymeric additives: (a-d) when polymers were added to the AD/SUB = 1:1 solution; (e, f) when SUB was added to the AD/PEG solution. The relative amounts of polymers by weight were (a) (AD+SUB)/PEG = 100:1; (b) (AD+SUB)/PEG = 10:1; (c) (AD+SUB)/PAA = 100:1; (d) (AD+SUB)/PAA = 10:1; (e, f) (AD+SUB)/PEG = 10:1.

AD와 SUB만을 이용해 제조한 공결정의 결정성을 DSC를 이용하여 관측한 결과를 Figure 4에 정리하였다. AD와 SUB를 1:1 혹은 1:2로 섞어서 용액침전법으로 제조한 경우와 AD와 SUB를 1:1로 섞어서 용매침강 분쇄법으로 제조한 경우, 녹는점은 각각 136.1, 134.6, 133.9 °C의 값을 보였으며 용융 엔탈피는 각각 127.9, 112.4, 107.4 J/g의 값을 나타내었다. 녹는점과 용융 엔탈피 모두 AD/SUB = 1:1 용액침전법, 1:2 용매침전법, 용매침강 분쇄법 순으로 작아지는 경향을 보였는데, 이것은 결정성의 감소로 해석할 수 있다. 즉, 과량의 SUB에 의한 화학적인 영향이나 분쇄에 의한 기계적인 영향이 없는 경우에 가장 높은 결정성을 지니는 AD/SUB 공결정이 생성되었다.

PEG와 PAA 고분자를 첨가제로 이용하였을 때 생성된 AD/SUB 공결정의 모양을 OM과 SEM을 이용하여 관측한 결과를 Figure 5에 정리하였다. PEG를 AD/SUB 혼합 후에 첨가했을 때, (AD+SUB)/PEG의 무게비율이 100:1인 경우(Figure 5(a))에는 원래의 침상형 모양에서 큰 변화가 없었으며 10:1인 경우(Figure 5(b))에는 침상형 모양과 비등방성이 줄어든 모양이 혼재하고 있었다. PAA를 AD/SUB 혼합 후에 첨가했을 때, (AD+SUB)/PAA의 무게비율이 100:1인 경우(Figure



**Figure 6.** XRD patterns of AD/SUB cocrystals obtained in the presence of polymeric additives.

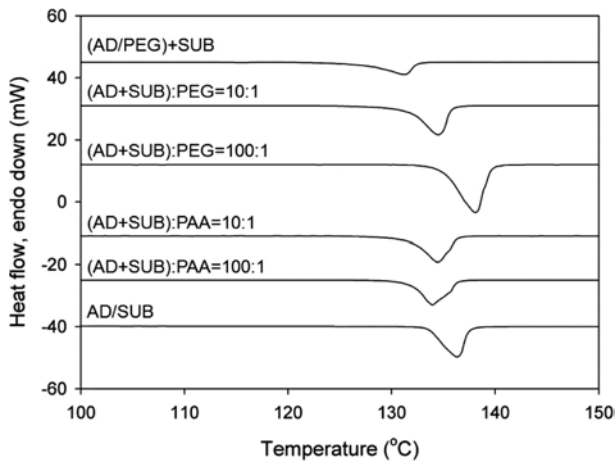
5(c))에는 원래의 침상형 모양에서 큰 변화가 없었으며 10:1인 경우(Figure 5(d))에는 비등방성이 줄어든 결정이 생성되었다.

AD/PEG 혼합 후에 SUB를 첨가하여 공결정을 제조했을 때는 (AD+SUB)/PEG의 무게비율이 10:1인 경우(Figure 5(e))와 (f))에 비등방성이 현저하게 줄어든 마이크로 결정들이 묻쳐 있는 모양으로 공결정이 생성되었다. AD/PAA 혼합 후에 SUB를 첨가하여 공결정 제조를 시도했을 때는 결정이 생성되지 않았고 오일상이 생겼다.

PEG와 PAA 고분자를 첨가제로 이용하였을 때 생성된 AD/SUB 공결정의 구조를 XRD를 이용하여 관측한 결과를 Figure 6에 정리하였다. AD/SUB 혼합 후에 고분자를 첨가한 모든 경우에 7.12, 9.22, 11.94, 14.46, 15.88° 등과 같은 AD/SUB 공결정의 특성 회절피크가 나타났으며, 결정구조가 순수한 AD/SUB 공결정과 동일함을 확인할 수 있었다. 한편, 고분자 첨가제의 양이 증가하면서 회절피크의 상대적인 강도 변화가 더욱 뚜렷하게 관측이 되는데, 이것은 현미경법으로 관측한 결정모양의 변화와 일치하는 결과로 해석할 수 있다.

AD/PEG 혼합 후에 SUB를 첨가하여 공결정을 제조했을 때는 AD/SUB 공결정의 특성 회절피크는 모두 존재하는 것으로 확인하였지만, 추가로 6.58, 7.44, 8.24, 8.80, 13.68° 등에 새로운 회절피크가 나타났기 때문에(역삼각형으로 표시) 기존의 AD/SUB 공결정 구조에 약간의 변화가 일어났음을 알 수 있다((AD/PEG)+SUB)). 또한 비슷한 양의 시료를 XRD 측정에 이용했음에도 불구하고 전체적으로 회절피크의 강도가 현저하게 낮은 결과를 보였기 때문에 결정성도 감소하였음을 추정할 수 있는데, 이것은 뒤에 설명할 DSC 결과로부터도 확인할 수 있었다.

PEG와 PAA 고분자를 첨가제로 이용하였을 때 생성된 AD/SUB 공결정의 결정성을 DSC를 이용하여 관측한 결과를

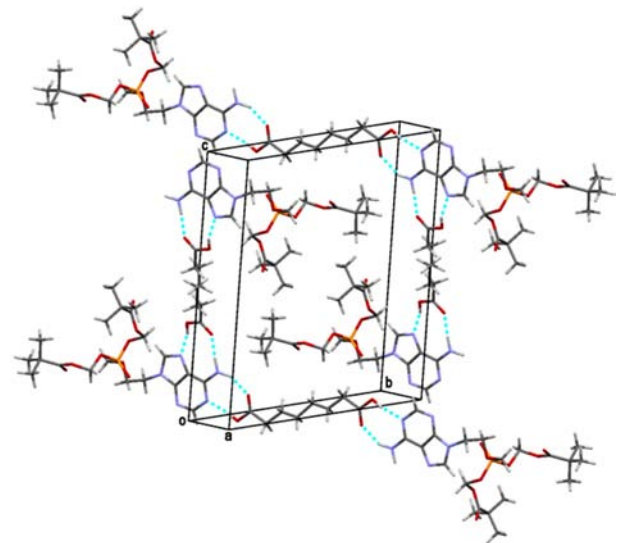


**Figure 7.** DSC thermograms showing the melting behaviors of AD/SUB cocrystals obtained in the presence of polymeric additives.

Figure 7에 정리하였다. 고분자 첨가제가 없는 경우 AD/SUB 공결정의 녹는점은 136.1 °C였으며 용융 엔탈피는 127.9 J/g 이었다. PEG를 AD/SUB 혼합 후에 첨가했을 때, (AD+SUB)/PEG의 무게비율이 100:1인 경우에는 녹는점이 138.2 °C였고, 용융 엔탈피는 116.7 J/g이었으며, 10:1인 경우에는 녹는점이 134.5 °C였고, 용융 엔탈피는 114.0 J/g이었다. PAA를 AD/SUB 혼합 후에 첨가했을 때, (AD+SUB)/PAA의 무게비율이 100:1인 경우에는 녹는점이 133.9 °C였고, 용융 엔탈피는 125.6 J/g이었으며, 10:1인 경우에는 녹는점이 134.4 °C였고, 용융 엔탈피는 108.9 J/g이었다. 전체적으로 고분자 첨가제의 양이 증가하면서 결정성이 감소하는 것으로 해석할 수 있다. AD/PEG 혼합 후에 SUB를 첨가하여 공결정을 제조했을 때는 녹는점이 130.9 °C였으며 용융 엔탈피는 79.9 J/g였다((AD/PEG)+SUB)). 용융 엔탈피의 감소가 약 38%로 고분자를 AD/SUB 혼합 후에 첨가했을 때와 비교하여 훨씬 큰 것을 알 수 있다.

이러한 XRD와 DSC 결과로부터 고분자의 혼합순서가 AD/SUB 상호작용에 미치는 영향을 다음과 같이 결론지을 수 있다. AD/SUB를 혼합하고 고분자를 첨가한 경우에는 용액에서의 AD/SUB 상호작용이 먼저 성립되어 공결정 형성까지 이어진 것으로 보인다. 이때 형성되는 공결정은 고분자가 첨가되지 않은 경우와 비교했을 때 구조적으로 큰 변화가 없었으며 결정성의 감소도 15% 미만으로 크지 않았다.

AD/고분자를 미리 혼합하고 SUB를 첨가한 경우에는 용액에서 이미 성립된 AD/고분자 상호작용을 SUB가 경쟁적으로 극복하며 AD와의 상호작용을 이루는 것으로 보인다. 고분자 첨가제가 PEG인 경우에는 AD와의 상호작용이 상대적으로 약해서, SUB가 AD와 비교적 성공적인 상호작용을 이루며 기존의 경우와 유사한 결정이 형성되는 것으로 보이지만, 결정성의 감소가 약 38%로 크게 나타났다. 한편, 카르복실산이



**Figure 8.** The structure of the AD/SUB cocrystal showing the hydrogen bonding networks linking AD and SUB molecules.

존재하는 PAA의 경우에는 AD와의 상호작용이 강해서 SUB가 AD와 성공적인 상호작용을 이루지 못하고 결국 결정이 형성되지 못하는 것으로 추정할 수 있다. Figure 8에 보인 것처럼,<sup>8</sup> AD/SUB 공결정은 SUB의 카르복실산을 매개로 이루어지기 때문에 카르복실산이 존재하는 PAA의 영향이 큰 것으로 보인다. 이러한 결과와 유사하게 용액의 상태가 결정화를 제어하는 예는 용액에서의 분자 형태가 결정화되는 다형체의 종류를 결정하는 연구에서 찾을 수 있다.<sup>18</sup>

## 결론

AD/SUB 공결정 형성에 고분자 첨가제인 PAA와 PEG가 미치는 영향을 살펴 보았다. 고분자 첨가제와 AD를 먼저 혼합한 후에 공결정의 다른 구성분자인 SUB를 넣어 준 경우에 고분자의 효과가 더욱 크게 나타났다. PEG가 첨가된 경우에는 결정성이 크게 감소되었을 뿐 아니라 기존의 공결정 구조에서 일부 벗어나는 결정구조가 형성되는 것을 관측하였다. PAA가 첨가된 경우에는 공결정 형성이 완전히 억제되었다. 반면에, AD와 SUB를 먼저 혼합한 후에 고분자 첨가제를 첨가한 경우에는 결정성과 결정모양만 영향을 받는 것으로 관측되었으며, 이러한 영향은 과량의 SUB에 의한 화학적인 영향 및 분쇄에 의한 기계적인 영향과 크게 다르지 않았다. 결론적으로 고분자의 첨가순서를 간단히 바꾸어 공결정에 미치는 영향을 조절할 수 있었으며, 이것은 용액에서의 AD/SUB 상호작용에 미치는 고분자의 영향이 변화되었기 때문으로 추정할 수 있다. 이러한 고분자 첨가제를 이용한 공결정 제어는 추가연구를 통해서 더욱 보편적인 방법론으로 적용할 수 있을 것으로 기대한다.

**감사의 글:** 본 연구는 2012년도 산업통상자원부의 재원으로 한국에너지기술평가원(KETEP)의 지원을 받아 수행한 연구 과제(No. 20124030200070)입니다. 아울러 정성엽은 숭실대학교 화학공학과에 지속적인 지원에 감사합니다.

### 참 고 문 헌

1. N. Shan and M. J. Zaworotko, *Drug Discovery Today*, **13**, 440 (2008).
2. T. Frišćić and W. Jones, *J. Pharm. Pharmacol.*, **62**, 1547 (2010).
3. N. Qiao, M. Li, W. Schlindwein, N. Malek, A. Davies, and G. Trappitt, *Int. J. Pharm.*, **419**, 1 (2011).
4. E. De Clercq, *Biochem. Pharmacol.*, **42**, 963 (1991).
5. J. E. Starrett, Jr., D. R. Tortolani, M. J. M. Hitchcock, J. C. Martin, and M. M. Mansuri, *Antiviral Res.*, **19**, 267 (1992).
6. Y. Gao, H. Zu, and J. Zhang, *J. Pharm. Pharmacol.*, **63**, 483 (2011).
7. S. Jung, J.-M. Ha, and I. W. Kim, *Acta Cryst.*, **E68**, o809 (2012).
8. S. Jung, J. Lee, and I. W. Kim, *J. Cryst. Growth*, **373**, 59 (2013).
9. N. S. Trasi and L. S. Taylor, *Cryst. Eng. Comm.*, **14**, 5188 (2012).
10. G. A. Ilevbare, H. Liu, K. J. Edgar, and L. S. Taylor, *Cryst. Eng. Comm.*, **14**, 6503 (2012).
11. D. B. Warren, H. Benameur, C. J. H. Porter, and C. W. Pouton, *J. Drug Target.*, **18**, 704 (2010).
12. M. K. Lee, H. Lee, I. W. Kim, and J. Lee, *Pharmazie*, **66**, 766 (2011).
13. H. A. Lowenstam and S. Weiner, *On Biomineralization*, Oxford University Press, New York, 1989.
14. J. Chung and I. W. Kim, *J. Cryst. Growth*, **335**, 106 (2011).
15. H. E. Buckley, *Crystal Growth*, John Wiley & Sons, New York, 1951.
16. J. W. Mullin, *Crystallization*, Butterworth-Heinemann, Oxford, 2001.
17. B. D. Cullity and S. R. Stock, *X-ray Diffraction*, Prentice Hall, New Jersey, 2001.
18. M. Hirano, K. Igarashi, K. Machiya, R. Tamura, H. Tue, and H. Ooshima, *J. Chem. Eng. Jpn.*, **42**, 204 (2009).