

甘露醇的药物晶体学研究进展

刘慧娜¹, 张珂², 缪妍¹, 魏元锋¹, 高缘^{1*}⁽¹⁾ 中国药科大学中药学院, 南京 211198; ⁽²⁾ 中国药科大学药学院, 南京 211198)

摘要 甘露醇作为一种药用辅料, 具备热值低、引湿性低、稳定性高等性质, 广泛应用于固体制剂、冻干制剂和吸入制剂等多种剂型中, 其具有不同晶体结构的晶型 (α , β 和 δ) 和共晶, 晶体结构的改变会影响药物的制剂性能。本文从甘露醇多晶型的结构特征、物理化学性质、制备方法以及共晶形成等方面进行了综述, 并着重讨论了甘露醇多晶型之间的转变条件、监测方法以及晶型转变对制剂性能的影响, 包括可成片性和崩解溶出性能等。通过对甘露醇晶体学研究的系统性总结, 以期为新药用辅料开发及在药物制剂中的应用提供新思路。

关键词 甘露醇; 多晶型; 共晶; 多晶型转变; 药用辅料

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2025)02-0264-07

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.2024110401

引用本文 刘慧娜, 张珂, 缪妍, 等. 甘露醇的药物晶体学研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2025, 56(2): 264–270.

Cite this article as: LIU Huina, ZHANG Ke, MIAO Yan, *et al.* Progress in pharmaceutical crystallographic study of mannitol[J]. *J China Pharm Univ*, 2025, 56(2): 264–270.

Progress in pharmaceutical crystallographic study of mannitol

LIU Huina¹, ZHANG Ke², MIAO Yan¹, WEI Yuanfeng¹, GAO Yuan^{1*}¹School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; ²School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract As a pharmaceutical excipient with low caloric value, low hygroscopicity, and high stability, mannitol is widely used in various dosage forms, such as solid, lyophilized and inhalation preparations, etc. It has different crystal structures (α , β and δ) and cocrystal, and the changes in the crystal structure will affect formulation properties of pharmaceutical formulations. This paper reviews structural features, physicochemical properties, and preparation methods of mannitol polymorphs and cocrystal formation, with emphasis on polymorphic transformation pathways, monitoring methods and the effect of polymorphic transformation on properties and application in pharmaceutical formulations, including tabletability, disintegration and dissolution properties. By systematically summarizing the crystallographic study of mannitol, this study attempts to provide new ideas for the development of novel pharmaceutical excipients and applications in pharmaceutical formulations.

Key words mannitol; polymorph; cocrystal; polymorphic transform; pharmaceutical excipient

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.82104401, No.82274217, No.82204636, No.82373824)

甘露醇是一种天然的六元糖醇, 由于其具有热值低、引吸湿低、稳定性高等特性, 在化工、食品、医药等领域得到了广泛的应用^[1-2]。在医药领域, 甘露醇作为一种药用辅料, 主要用于固体制剂作为填

充剂, 也可用于冻干制剂或者作为干粉吸入剂的药物载体^[3-5]。甘露醇具有不同晶体结构的晶型 (α , β 和 δ) 和共晶^[1,6-7], 当甘露醇用作冻干成型剂时, 需要控制结晶过程的晶型以维持活性成分的功能 (如

收稿日期 2024-11-04 * 通信作者 Tel: 13605199029 E-mail: newgaoyuan@163.com

基金项目 国家自然科学基金项目 (No.82104401, No.82274217, No.82204636, No.82373824)

冻干过程产生的甘露醇半水合物倾向于脱水形成无水甘露醇, 释放的水会影响药物稳定性, 应尽量避免产生半水合物)^[8-9], 当甘露醇用作固体制剂的填充剂时, 其晶体结构的变化会影响药物的制剂性能, 如可成片性和溶出速率^[10-11]。以可成片性为例, δ 晶型甘露醇在湿法制粒过程中会发生晶型转变, 带来比表面积的增加和片剂性能的提高^[12]。此外, 甘露醇与氯化钙、溴化钙形成共晶可显著提高甘露醇的可成片性^[7]。尽管对甘露醇晶体学的研究已经取得了不错的进展, 但还存在一些问题尚未解决, 如多晶型之间发生晶型转变的机制尚不明确、晶型转变过程发生的变化如何影响制剂的性质仍需深入研究, 以及如何对晶体结构进行改造以实现更好的制剂性能需要进一步探索。

本文系统性地总结了甘露醇多晶型和共晶的理化性质和制备方法, 重点综述了多晶型之间的转变过程、监测方法以及多晶型转变对制剂的影响。通过总结这一领域的最新进展, 以期后续甘露醇的晶体学研究和在药物制剂中的应用提供更深入的见解和创新思路。

1 甘露醇多晶型及共晶介绍

1.1 甘露醇多晶型及性质

甘露醇是一种典型的小分子多羟基化合物, 目前已经发现了 3 种无水多晶型(α , β , δ)。 α 和 β 晶型均为 $P2_12_12_1$ 空间群, δ 晶型为 $P2_1$ 空间群, 晶体结构的差异导致不同的分子间和分子内的相互作用, 这通常会引物理化学性质的不同, 如熔点、稳定性、溶解度等^[10]。

1.1.1 热力学稳定性 Burger 等^[13]研究了甘露醇不同晶型的热力学, 包括熔点、熔化焓、熔化熵等, 通过热力学参数的测定和计算, 3 种晶型在常温常压下的热力学稳定性排序从大到小分别为 $\beta > \alpha > \delta$ 。此外, Yu 等^[14]检测了不同甘露醇晶型和赤藓糖醇的共熔融吸热行为, 得到 3 种晶型的热力学稳定性顺序与 Burger 的研究一致^[13]。

1.1.2 溶解度 多晶型的溶解度也与晶体结构密切相关。Cornel 等^[15]采用重量法测定了 3 种晶型甘露醇在水中随温度变化的溶解度, 在相同的温度下, 溶解度从大到小顺序分别为 $\delta > \alpha > \beta$ 。Su 等^[16]采用高效液相色谱法测定了 3 种晶型甘露醇在二元溶剂混合物(甲醇-水、乙醇-水)中的溶解度, 结果表

明, 相同条件下 3 种晶型的溶解度从大到小顺序为 $\delta > \alpha > \beta$, 与热力学稳定性顺序一致。

1.1.3 可成片性 与 α 和 β 晶型相比, δ 晶型甘露醇表现出更优异的可成片性, 这可能是因为其具有较低的弹性恢复率和模壁摩擦力^[17], δ 晶型甘露醇在压片过程中优异的可成片性在 Wagner 等^[18]的研究中也得到了验证。

1.2 甘露醇共晶

共晶是指两种或两种以上的分子通过非共价键以固定的化学计量比结合在同一晶格中形成的晶体, 其能够在不改变化合物结构的前提下改善化合物的性质, 如溶解度、稳定性、生物利用度等^[19]。针对 β 甘露醇可压片性差、制成的片剂强度不足的问题^[20], 本课题组 Cheng 等^[7]通过对甘露醇晶体结构改造得到了具有金属有机框架(MOF)结构的甘露醇-氯化钙共晶。与甘露醇晶体相比, 甘露醇-氯化钙共晶具有更低的熔点(β 甘露醇: $166.5\text{ }^{\circ}\text{C}$; 共晶: $150\text{ }^{\circ}\text{C}$)、更高的真密度 [β 甘露醇: $(1.5004 \pm 0.0006)\text{ g/cm}^3$; 共晶: $(1.6843 \pm 0.0006)\text{ g/cm}^3$] 和更高的吸湿性(甘露醇在研究湿度范围内几乎不吸湿, 共晶临界相对湿度为 78.5%)。此外, 压片实验证明了共晶具有更好的可成片性和降低的模内弹性恢复, 并可改善可压缩性差药物(氯诺昔康和黄芩素)的压片性能。除甘露醇-氯化钙共晶外, 本课题组 Zhang 等^[21]还成功制备了甘露醇-溴化钙共晶, 与甘露醇晶体相比, 甘露醇-溴化钙共晶的形成同样提高了甘露醇的可成片性, 有望成为替代 β 甘露醇的更好的填充剂。进一步地, 本课题组 Peng 等^[22]提出一种简单有效的“诱导脱水策略”制备了具有晶体缺陷的甘露醇-氯化钙共晶, 缺陷结构增加了可塑性, 降低了脆性, 提高了可压缩性, 符合直压赋形剂的标准。

2 甘露醇多晶型和共晶的制备

2.1 β 晶型甘露醇

β 晶型甘露醇为室温下热力学最稳定晶型, 市场上销售的大多数甘露醇都是 β 晶型甘露醇, 其可通过重结晶的方法很容易获得^[23-24], 此外还可通过喷雾干燥法、冷冻干燥法等制备 β 晶型甘露醇^[25-26]。

2.2 α 晶型甘露醇

α 晶型甘露醇的制备方法主要有降温结晶法、喷雾干燥法和熔融冷却法等。将甘露醇溶于 70% 乙

醇中缓慢冷却结晶可以得到 α 晶型甘露醇^[13], 并具有一定的重复性^[16,27], 但需要精确控制结晶参数, 否则容易得到晶型混合物^[28]。Abdullahi 等^[25] 研究了喷雾干燥过程中甘露醇溶液单个液滴的干燥动力学, 结果发现在低浓度下可以得到 α 晶型甘露醇。除此之外, 还可以通过熔融结晶法制备 α 晶型甘露醇^[29], 但长时间的加热可能会造成甘露醇的降解^[30]。

2.3 δ 晶型甘露醇

与另外两种晶型相比, 甘露醇的 δ 晶型制备比较困难, 主要包括溶液结晶法, 冷冻干燥法和喷雾干燥法等。研究人员发现冷冻干燥法可以得到重现性高的 δ 晶型甘露醇^[6,8,31]。之后, 反溶剂结晶法被用来制备 δ 晶型甘露醇, 但需要将获得的晶体立即过滤和干燥, 以防止晶型转变^[13,16]。在最近的研究中, 在结晶体系中加入添加剂被证明是制备 δ 晶型甘露醇的有效方法^[24–25,31–32]。

2.4 甘露醇共晶

甘露醇共晶可采用溶剂挥发法结晶、反溶剂结晶和混悬液结晶法的方法制备。Gao 等^[33] 将甘露醇和氯化钙溶于水或含水的有机溶剂, 挥发结晶得到甘露醇-氯化钙共晶。Cheng 等^[7] 将甘露醇和氯化钙(物质的量比 1:1)溶于水, 然后加入过量的乙醇沉淀制备甘露醇-氯化钙共晶。Gao 等^[34] 进一步优化了其制备方法, 将甘露醇及氯化钙加入乙醇和水的混合溶剂中匀速搅拌得到混悬液, 减压抽滤, 得到甘露醇-氯化钙共晶, 该方法具有产率高、工艺简单、通用性强、过程易控制且有机溶剂用量少等优点, 可实现工业化生产。

3 甘露醇晶型转变对制剂的影响

3.1 多晶型转变研究

3.1.1 晶型转变关系 熔点、焓、熵和自由能以及密度等各种参数已被用于理解多晶型之间的热力学关系, 其具体目标是将它们的转变确定为单向型或互变型^[35–36]。Burger 等^[13] 通过能量/温度图展示了甘露醇 3 种晶型之间的热力学关系, 根据转变热规则, δ 晶型到 β 晶型转变为吸热过程, 二者之间为互变多晶型; 根据密度规则, δ 晶型的密度比 α 晶型大 2.1% 左右, 二者为互变多晶型; 根据熔化热规则和密度规则, β 晶型的熔化焓略高于 α 晶型, β 晶型的密度比 α 晶型高约 1.5%, 表明 α 晶型和 β 晶型之间存在单向关系。在 Bruni 等^[37] 的研究中, 根据熔

化热规则, α 晶型和 β 晶型之间为单向关系, δ 晶型和 α 晶型之间存在互变关系, 这与 Burger 等^[13] 的研究一致, 但是在该研究中并未看到 δ 晶型和 β 晶型之间的转换, 这两种晶型之间的关系还不能确定。

上述研究由于 α 和 β 晶型的熔点(166.0 °C 和 166.5 °C)非常接近, 这使得熔融数据的推断不太可靠, δ 晶型的不一致熔化(熔点约为 155 °C)也使得难以测量其熔化温度和热。基于这一情况, Yu 等^[14] 在 2005 年又开发了新的方法, 通过测量不同甘露醇晶型和赤藓糖醇的共熔融吸热行为, 计算出了更宽温度范围内甘露醇各晶型吉布斯自由能的差别, 得出结论 α 和 β 之间的关系是单向的, δ 和 β 之间的关系以及 δ 和 α 之间的关系可能是互变的。最近 Dierks 等^[38] 通过固态密度泛函理论模拟和太赫兹光谱实验来评估甘露醇不同晶型的热力学关系, 确定了 β 晶型和 δ 晶型、 α 晶型和 δ 晶型之间存在互变关系, α 晶型和 β 晶型之间是单向关系。总的来说, 目前研究人员对甘露醇多晶型转变关系的认识基本保持一致^[39]。

3.1.2 晶型转变条件 Burger 等^[13] 通过差示扫描量热法(DSC)对 δ 和 β 的混合物(质量比为 3:1)进行加热, 结果发现 δ 晶型甘露醇在 130 °C 时转变为 β 晶型。而在 Bruni 等^[37] 的研究中, 通过变温粉末 X 射线衍射法(PXRD)研究了制备的重结晶样品(以 δ 晶型为主, 含有少量的 α 晶型)的热转变行为, 结果发现该样品在 125 °C 以下基本保持不变, 135 °C 时出现了 α 晶型甘露醇的特征衍射峰(20 13.7°, 17.2°, 19.8°, 21.3°, 28.5°), 148 °C 接近吸热峰的最高温度时, 完全变成了 α 晶型的 PXRD 图谱。这两项研究的差异可能在于 Burger 的研究中 δ 晶型样品中存在 β 晶型^[13], 而 Bruni 等^[37] 的研究中 δ 晶型样品中存在 α 晶型杂质, 从而导致了 δ 晶型甘露醇在加热条件下向不同方向转变。现有研究中, 对于 δ 晶型甘露醇在加热过程中发生的转变方向尚未有明确的定论, 这可能是因为缺乏一种有效的制备纯 δ 晶型甘露醇的方法, 导致制备的样品中存在其他晶型杂质或添加剂的干扰^[36,40], 因此更高晶体纯度的 δ 晶型甘露醇制备方法还需要进一步探索, 以确认其热转变的转晶方向。

Yoshinari 等^[41] 研究了水分对甘露醇多晶型转变的影响并探究了多晶型转变的机制, 结果发现水和乙醇可以诱导 δ 晶型向 β 晶型转变, 而在丙酮中

则不发生转变, 说明这种晶型转变具有溶剂依赖性, 含有羟基的溶剂能够充当分子松弛剂, 改变固态甘露醇的氢键网络, 进而促进晶型转变。

Descamps 等^[42]发现甘露醇 β 晶型和 δ 晶型在经历 3 个小时的研磨后会向 α 晶型转变, 但在随后的室温储存过程中, 又会向 β 晶型转变。这可能是因为研磨过程通常导致无定形相的生成, 在研磨过程中产生的甘露醇无定形相又被快速再结晶所抵消, 导致亚稳态 α 晶型甘露醇的产生。Martinetto

等^[43]采用同步加速器 X 射线粉末衍射研究了 β 甘露醇在研磨时的固态转化, 确认了从 β 到 α 的晶型转换, 并且发现在转变的过程中几乎没有微观结构演变, 也无中间无定形相的生成, 转变的动力学特征为 S 形。

综合来看, 甘露醇多晶型转变与多种因素有关, 包括温度、水分、机械力等(图 1), 在制剂或储存的过程中需要多关注这些因素, 以防止晶型转变带来的不利影响。

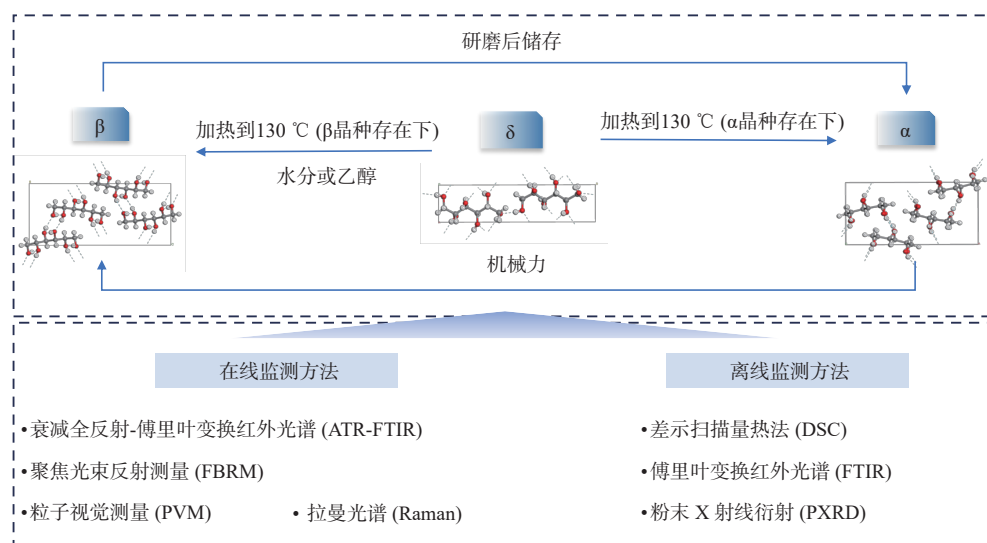


图 1 甘露醇多晶体的转化途径和监测方法

3.2 多晶型转变监测方法

甘露醇在制剂过程中可能会发生多晶型之间的转变, 进而影响制剂的质量。因此, 监测甘露醇的晶型转变过程非常重要。目前, 常用于表征甘露醇的晶型转变的方法主要有离线分析和在线监测两种方法(图 1)。

3.2.1 离线分析方法 离线分析技术又可以分为 4 种, 分别是基于热量、显微技术、晶体学和光谱学的技术, 如 DSC、PXRD、傅里叶红外光谱法(FTIR)和拉曼光谱法(Raman)等^[6]。如 Burger 等^[13]通过 DSC 研究了 δ 晶型甘露醇的热行为, 发现 δ 晶型在加热过程中会转变成为 β 晶型。需要注意的是, 由于 α 和 β 晶型甘露醇的熔点非常相似, 因此在单独使用 DSC 对 δ 晶型进行热分析时很难区分其转变方向, 需要结合其他手段进行分析^[44]。Valentin 等^[45]通过 DSC 和 PXRD 研究了喷雾干燥制备得到的甘露醇颗粒的晶型, 结果发现喷雾干燥溶液中聚苯乙烯微珠的存在有利于 α 晶型的生成。Su 等^[16]在测

量不同晶型的溶解度时, 通过 PXRD 的方法测定了溶解平衡前后的固体晶型, 证明了测量前后未发生晶型转变, 所测溶解度具有准确性。

虽然离线技术手段多样且使用广泛, 但这些离线技术的一个共同特点是进行最终测量之前必须对样品进行操作, 如取样、干燥、研磨等, 这种操作可能使样品在测试时状态与初始状态存在较大区别, 从而不能如实地反映物质在晶型转变过程中的变化, 尤其是晶型转变过程发生特别快时^[35]。

3.2.2 在线监测方法 在多晶型和转变的研究中已经报道了几种在线方法, 例如原位拉曼光谱(Raman)、聚焦光束反射率测量(FBRM)、粒子视觉测量(PVM)和衰减全反射-傅里叶变换红外光谱(ATR-FTIR)等^[45-46]。这些原位设备的应用和它们的组合可以提供晶型转变过程的细节。

O'Sullivan 等^[47]使用 FBRM 联合原位 ATR-FTIR 监测了 δ 晶型甘露醇在水溶液中向 β 晶型甘露醇转变的过程, 揭示了在该转变过程中 δ 晶型

先发生溶解,随后 β 晶型成核和生长,最终 δ 晶型最终完全转变为 β 晶型。后来,Cornel等^[15]使用原位 Raman 监测甘露醇 3 种晶型的转变过程,得到了不一样的结论。他们发现在溶剂介导的晶型转变过程中, α 晶型(原文中命名为 β 晶型)可以直接转变为稳定的 β 晶型(原文中命名为 γ 晶型), δ 晶型(原文中命名为 α 晶型)先转变为 α 晶型,然后再快速转变为 β 晶型。Su等^[48]联用 Raman、FBRM 和 PVM 详细研究了 α 晶型向 β 晶型转变过程中,温度、溶剂和底物质量等重要工艺参数对转变时间的影响,促进了对该转化过程机制的工艺理解的显著增加。在线监测手段的使用,可以简单轻松实现对多晶型转变过程的实时监测,为了解多晶型转变过程和转变机制提供了更清晰的视角。

3.3 多晶型转变对制剂的影响

由于两种不同的多晶型在物理性质上存在差异,在开发新的医药产品时,需要彻底了解制剂过程甘露醇多晶型转变对制剂性能带来的影响。

3.3.1 改善可成片性 Yoshinari等^[41,49]用 5%、10%、15% 和 25% 的纯水对 β 和 δ 晶型甘露醇进行制粒,结果发现 δ 晶型在湿法造粒过程中向 β 晶型转变,并且形貌发生变化,形成了由细丝状初级晶体组成的团聚体,其比表面积从 $0.4\text{ m}^2/\text{g}$ 增加到 $2.3\text{ m}^2/\text{g}$,使表面积增加了近 6 倍。这种独特的结构使片剂弹性变形减小和颗粒结合位点增加,进而带来了片剂性能的提高,具有比其他甘露醇样品高 1.5 倍的抗张强度。此外,Vanhoorne等^[12]的研究进一步表明 δ 晶型甘露醇颗粒在连续双螺杆湿法造粒过程转变成 β 晶型,产生了独特的颗粒形态,具有更高的比表面积和更强的塑性变形性,这种变化可以有效改善对乙酰氨基酚压缩性能不佳的缺点。Megarry等^[50]研究了甘露醇 200SD(α 和 β 晶型混合物)在双螺杆湿法制粒过程中的行为,结果发现 200SD 发生从 α 和 β 混合物到主要为 β 晶型的多晶型转变,同时伴随着形态的变化(球形颗粒向针状变化),产生更多具有更高比表面积的多孔颗粒,这导致流动性较差,但片剂抗张强度更高。

3.3.2 提高药物崩解和溶出 Li等^[51]以可压性差的布洛芬为模型药,分别使用 δ 晶型和 β 晶型甘露醇进行湿法制粒,结果发现 δ 晶型向 β 晶型转变,引起片剂崩解减缓(含 δ 晶型甘露醇片剂和 β 晶型

甘露醇片剂的崩解时限分别为 9.2 min 和 37.5 min)和溶出率的增加(60 min 时累积溶出率分别为 98.1% 和 77.7%)。Zajc等^[52]以甘露醇为载体,采用热熔法制备了硝苯地平的固体分散体,结果发现热熔过程中 β 晶型转变成热力学稳定性较差的 α 晶型,其更高的溶解度有助于提高固体分散体的溶解速率。Lenschow等^[53]发现球磨缬沙坦会使其转变为完全无定形,并导致其溶解速率降低。随后使用甘露醇作为亲水载体来制备含有缬沙坦的固体分散体,结果发现在剧烈的研磨条件下(560 r/min, 4 h)甘露醇从 β 晶型转化为 α 晶型,缬沙坦在发生这种转变的处方中表现出了最佳的溶出性能,这可能归因于 α 晶型甘露醇比 β 晶型甘露醇具有更高的表面能(α 甘露醇: $74.9\text{ mJ}/\text{m}^2$, β 甘露醇: $40.0\text{ mJ}/\text{m}^2$)^[54],导致了更好的润湿性^[55],进而增加了缬沙坦的溶出速率。

4 总结与展望

甘露醇是一种常见的多晶型辅料,晶型转变过程会带来制剂性能的改变(如改善可成片性,提高药物溶出等),其晶体学研究值得关注。首先,由于晶体结构和分子间相互作用的差异,甘露醇不同晶型的理化性质存在差异,这种差异在制剂中具有不同的应用, δ 晶型甘露醇因其卓越的可压性能成为改善压缩性差的药物成形性的优选晶型,但水分容易诱导其发生晶型转变,储存过程的稳定性需要特别关注。其次,现有研究表明甘露醇多晶型转变可以改变制剂的性能,然而多晶型转变发生条件及机制尚未完全明确,如 δ 晶型在加热过程中发生的转变方向存在争议,一方面因为现有制备方法无法得到纯净的 δ 晶型甘露醇,导致其在受热过程中会受到其他晶型的影响;另一方面,晶型转变过程比较复杂,尤其是当该过程发生特别快速时,现有研究手段可能无法捕捉发生的微小变化。在未来的研究中,应该继续探索 δ 晶型甘露醇的结晶工艺以实现晶型控制,进一步地深入理解晶型调控及多晶型转变的机制,为其他多晶型辅料的研究提供更多思路。此外,研究表明,基于 MOF 的共结晶方法是改善甘露醇机械性能有前途且有价值的方法,为了开发出更多的新型 MOF 共晶辅料,共晶的形成机制及配体筛选是需要继续探索的重点。

References

- [1] Yang YX, Liu J, Hu AN, *et al.* A critical review on engineering of d-mannitol crystals: properties, applications, and polymorphic control[J]. *Crystals*, 2022, **12**(8): 1080-1101.
- [2] Shao XF, Yang S, Fan LW, *et al.* Sugar alcohol phase change materials for low-to-medium temperature thermal energy storage: a comprehensive review[J]. *J Energy Storage*, 2023, **68**: 107848.
- [3] Poka MS, Milne M, Wessels A, *et al.* Sugars and polyols of natural origin as carriers for solubility and dissolution enhancement[J]. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(11): 2557-2585.
- [4] Farfan Pajuelo DG, Carpio Mamani M, Maraza Choque GJ, *et al.* Effect of lyoprotective agents on the preservation of survival of a bacillus cereus strain PBG in the freeze-drying process[J]. *Microorganisms*, 2023, **11**(11): 2705-2722.
- [5] Drago SE, Cabibbo M, Craparo EF, *et al.* TAT decorated siRNA polyplexes for inhalation delivery in anti-asthma therapy[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2023, **190**: 106580.
- [6] Thakral S, Sonje J, Munjal B, *et al.* Mannitol as an excipient for lyophilized injectable formulations[J]. *J Pharm Sci*, 2023, **112**(1): 19-35.
- [7] Cheng H, Wei YF, Wang SR, *et al.* Improving tabletability of excipients by metal-organic framework-based cocrystallization: a study of mannitol and CaCl_2 [J]. *Pharm Res*, 2020, **37**(7): 130-144.
- [8] Sonje J, Thakral S, Mayhugh B, *et al.* Mannitol hemihydrate in lyophilized protein formulations: impact of its dehydration during storage on sucrose crystallinity and protein stability[J]. *Int J Pharm*, 2022, **624**: 121974.
- [9] Thakral S, Sonje J, Suryanarayanan R. Anomalous behavior of mannitol hemihydrate: implications on sucrose crystallization in colyophilized systems[J]. *Int J Pharm*, 2020, **587**: 119629.
- [10] Saha BK, Nath NK, Thakuria R. Polymorphs with remarkably distinct physical and/or chemical properties[J]. *Chem Rec*, 2023, **23**(1): 202200173.
- [11] Braga D, Casali L, Grepioni F. The relevance of crystal forms in the pharmaceutical field: sword of damocles or innovation tools?[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(16): 9013-9042.
- [12] Vanhoorne V, Almey R, De Beer T, *et al.* Delta-mannitol to enable continuous twin-screw granulation of a highly dosed, poorly compactable formulation[J]. *Int J Pharm*, 2020, **583**: 119374.
- [13] Burger A, Henck JO, Hetz S, *et al.* Energy/temperature diagram and compression behavior of the polymorphs of d-mannitol[J]. *J Pharm Sci*, 2000, **89**(4): 457-468.
- [14] Yu L, Huang J, Jones KJ. Measuring free-energy difference between crystal polymorphs through eutectic melting[J]. *J Phys Chem B*, 2005, **109**(42): 19915-19922.
- [15] Cornel J, Kidambi P, Mazzotti M. Precipitation and transformation of the three polymorphs of d-mannitol[J]. *Ind Eng Chem Res*, 2010, **49**(12): 5854-5862.
- [16] Su W, Liu J, Wang H, *et al.* Thermodynamic study of three anhydrous polymorphs of d-mannitol in different binary solvent mixtures from $T = (258.15 \text{ to } 278.15) \text{ K}$ [J]. *J Chem Thermodyn*, 2020, **141**: 105680.
- [17] Mareczek L, Riehl C, Harms M, *et al.* Understanding the multi-dimensional effects of polymorphism, particle size and processing for d-mannitol powders[J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(10): 2128-2147.
- [18] Wagner CM, Pein M, Breikreutz J. Roll compaction of granulated mannitol grades and the unprocessed crystalline delta-polymorph[J]. *Powder Technol*, 2015, **270**: 470-475.
- [19] Chettri A, Subba A, Singh GP, *et al.* Pharmaceutical co-crystals: a green way to enhance drug stability and solubility for improved therapeutic efficacy[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2023: rgad097.
- [20] Liu J, Klinzing GR, Nie H. Effect of material properties and variability of mannitol on tablet formulation development[J]. *Pharm Res*, 2023, **40**(8): 2071-2085.
- [21] Zhang JJ, Zhang ZF, Cheng H, *et al.* Mannitol calcium bromide cocrystal and its preparation method and application: CN112110795A[P]. 2020-12-22.
- [22] Peng W, Lin Z, Cao W, *et al.* Crystal defects creation in mannitol@ CaCl_2 metal-organic framework by induced dehydration strategy for enhanced excipient mechanical properties[J]. *Int J Pharm*, 2024, **652**: 123837.
- [23] Wen X, Wang S, Ramji R, *et al.* Complete inhibition of a polyol nucleation by a micromolar biopolymer additive[J]. *Cell Rep Phys Sci*, 2022, **3**(2): 100723.
- [24] Penha FM, Gopalan A, Meijlink JC, *et al.* Selective crystallization of d-mannitol polymorphs using surfactant self-assembly[J]. *Cryst Growth Des*, 2021, **21**(7): 3928-3935.
- [25] Abdullahi H, Neoptolemos P, Burcham CL, *et al.* Single droplets to particles-size, shape, shell thickness and porosity analyses using X-ray computed tomography[J]. *Chem Eng Sci*, 2021, **245**: 116879.
- [26] Badal Tejedor M, Fransson J, Millqvist Fureby A. Freeze-dried cake structural and physical heterogeneity in relation to freeze-drying cycle parameters[J]. *Int J Pharm*, 2020, **590**: 119891.
- [27] Su WY, Zhang Y, Liu JM, *et al.* Molecular dynamic simulation of d-mannitol polymorphs in solid state and in solution relating with spontaneous nucleation[J]. *J Pharm Sci*, 2020, **109**(4): 1537-1546.
- [28] Yao CL, Zhang SF, Wang L, *et al.* Recent advances in polymorph discovery methods of organic crystals[J]. *Cryst Growth Des*, 2023, **23**(1): 637-654.
- [29] Tang X, Ryu J. Polymorphism of d-mannitol in zeolite-added d-mannitol-based phase change materials and its effect on super-

- cooling degree[J]. *Int J Thermophys*, 2023, **44**(4): 58-76.
- [30] Neumann H, Niedermaier S, Gschwander S, *et al.* Cycling stability of d-mannitol when used as phase change material for thermal storage applications[J]. *Thermochimica Acta*, 2018, **660**: 134-143.
- [31] Altay Benetti A, Bianchera A, Buttini F, *et al.* Mannitol polymorphs as carrier in DPIs formulations: isolation characterization and performance[J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(8): 1113-1134.
- [32] De Pauw E, Vervaeke C, Vanhoorne V. Formation of delta-mannitol by co-spray drying: enhancing the tableability of paracetamol/mannitol formulations[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2022, **77**: 103907.
- [33] Gao Y, Cheng H, Wang S, *et al.* Mannitol cocrystal excipient and its preparation method and use: CN11166891B[P]. 2022-04-05.
- [34] Gao Y, Li ZD, Zhang ZF, *et al.* A preparation method suitable for industrial scale-up production of mannitol cocrystal excipients: CN11378849A[P]. 2021-12-14.
- [35] Park H, Kim JS, Hong S, *et al.* Tableting process-induced solid-state polymorphic transition[J]. *J Pharm Investig*, 2022, **52**(2): 175-194.
- [36] Shi Q, Chen HB, Wang YN, *et al.* Recent advances in drug polymorphs: aspects of pharmaceutical properties and selective crystallization[J]. *Int J Pharm*, 2022, **611**: 121320.
- [37] Bruni G, Berbenni V, Milanese C, *et al.* Physico-chemical characterization of anhydrous d-mannitol[J]. *J Therm Anal*, 2009, **95**(3): 871-876.
- [38] Dierks TM, Korter TM. Origins of the relative stabilities of anhydrous and hydrated d-mannitol crystals[J]. *J Phys Chem A*, 2016, **120**(33): 6629-6636.
- [39] Buanz A, Gurung M, Gaisford S. Crystallisation in printed droplets: understanding crystallisation of d-mannitol polymorphs[J]. *CrystEngComm*, 2019, **21**(13): 2212-2219.
- [40] Zhu Y, Lu MJ, Gao F, *et al.* Role of tailor-made additives in crystallization from solution: a review[J]. *Ind Eng Chem Res*, 2023, **62**(12): 4800-4816.
- [41] Yoshinari T, Forbes RT, York P, *et al.* Moisture induced polymorphic transition of mannitol and its morphological transformation[J]. *Int J Pharm*, 2002, **247**(1): 69-77.
- [42] Descamps M, Willart JF, Dudognon E, *et al.* Transformation of pharmaceutical compounds upon milling and comilling: the role of T_g [J]. *J Pharm Sci*, 2007, **96**(5): 1398-1407.
- [43] Martinetto P, Bordet P, Descamps M, *et al.* Structural transformations of d-mannitol induced by *in situ* milling using real time powder synchrotron radiation diffraction[J]. *Cryst Growth Des*, 2017, **17**(11): 6111-6122.
- [44] Pinto JT, Zellnitz S, Guidi T, *et al.* Spray-congealing and wet-sieving as alternative processes for engineering of inhalation carrier particles: comparison of surface properties, blending and *in vitro* performance[J]. *Pharm Res*, 2021, **38**(6): 1107-1123.
- [45] Valentin M, Coibion D, Vertruyen B, *et al.* Macroporous mannitol granules produced by spray drying and sacrificial templating[J]. *Materials*, 2023, **16**(1): 25-41.
- [46] Acevedo D, Wu WL, Yang X, *et al.* Evaluation of focused beam reflectance measurement (FBRM) for monitoring and predicting the crystal size of carbamazepine in crystallization processes[J]. *CrystEngComm*, 2021, **23**(4): 972-985.
- [47] O'sullivan B, Glennon B. Application of *in situ* FBRM and ATR-FTIR to the monitoring of the polymorphic transformation of d-mannitol[J]. *Org Process Res Dev*, 2005, **9**(6): 884-889.
- [48] Su WY, Hao HX, Barrett M, *et al.* The impact of operating parameters on the polymorphic transformation of d-mannitol characterized *in situ* with Raman spectroscopy, FBRM, and PVM[J]. *Org Process Res Dev*, 2010, **14**(6): 1432-1437.
- [49] Yoshinari T, Forbes RT, York P, *et al.* The improved compaction properties of mannitol after a moisture-induced polymorphic transition[J]. *Int J Pharm*, 2003, **258**(1): 121-131.
- [50] Megarry A, Taylor A, Gholami A, *et al.* Twin-screw granulation and high-shear granulation: the influence of mannitol grade on granule and tablet properties[J]. *Int J Pharm*, 2020, **590**: 119890.
- [51] Li GX, Gu WW, Li KK. Application of delta-mannitol in oral solid preparations after physical modification[J]. *Guangdong Chem Ind* (广东化工), 2022, **49**(13): 44-46.
- [52] Zajc N, Obreza A, Bele M, *et al.* Physical properties and dissolution behaviour of nifedipine/mannitol solid dispersions prepared by hot melt method[J]. *Int J Pharm*, 2005, **291**(1): 51-58.
- [53] Lenschow ICS, Bazzo GC, Zétola M, *et al.* Ball-milled valsartan and its combination with mannitol: the case of drug polyamorphism[J]. *J Therm Anal*, 2022, **147**(16): 8765-8777.
- [54] Cares-Pacheco MG, Vaca-Medina G, Calvet R, *et al.* Physico-chemical characterization of d-mannitol polymorphs: the challenging surface energy determination by inverse gas chromatography in the infinite dilution region[J]. *Int J Pharm*, 2014, **475**(1): 69-81.
- [55] Han J, Li L, Su M, *et al.* Deaggregation and crystallization inhibition by small amount of polymer addition for a co-amorphous curcumin-magnolol system[J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(10): 1725-1749.