

法莫替丁-对甲苯磺酸共晶的制备表征及性质研究

赵永凤¹, 范莹², 张燕³, 徐红⁴, 李敏⁵, 杨钊^{1,3*} (1. 青岛大学药学院, 山东 青岛 266071; 2. 海军青岛特勤疗养中心药剂科, 山东 青岛 266071; 3. 青岛食品药品检验研究院, 山东 青岛 266071; 4. 山东科技大学, 山东 青岛 266590; 5. 安丘市人民医院, 山东 潍坊 262199)

摘要: **目的** 为了提高法莫替丁在水中的溶解度及其渗透性,采用药物共结晶技术,以对甲苯磺酸(PTS)和法莫替丁(FMT)为原料合成了药物共晶。**方法** 利用结合超声的溶剂挥发法制备共晶,通过扫描电镜、差示扫描量热法、热重分析、红外光谱和粉末 X 射线衍射对共晶进行了表征。应用 X 射线单晶衍射成功获得了 FMT-PTS-H₂O(1:1:1)的单晶结构,对新合成的共晶的溶解度和渗透性进行了研究。**结果** 形成共晶后,FMT 的水溶性和渗透性分别提高了 1.54 和 2.29 倍。**结论** 与 FMT 原料药相比,形成共晶后的 FMT 溶解度和渗透性都有所提高。本研究为提高生物药剂学分类系统(BCS)Ⅲ类药物的渗透性提供了一种方法,将有助于低渗透性药物的开发。

关键词: 法莫替丁;对甲苯磺酸;晶体结构;水溶性;渗透性

doi:10.11669/cpj.2024.03.010 中图分类号:R944 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)03-0263-07

Synthesis, Characterization and Physicochemical Properties of an Famotidine and *P*-toluenesulfonic Acid Cocrystal

ZHAO Yongfeng¹, FAN Ying², ZHANG Yan³, XU Hong⁴, LI Min⁵, YANG Zhao^{1,3*} (1. College of Pharmacy, Qingdao University, Qingdao 266071, China; 2. Pharmacy Department, Qingdao Special Servicemen Recuperation Center of CPLA Navy, Qingdao 266071, China; 3. Qingdao Institute for Food and Drug Control, Qingdao 266071, China; 4. Shandong University of Science and Technology, Qingdao 266590, China; 5. Anqiu People's Hospital, Weifang, 262199, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesize *p*-toluenesulfonic acid(PTS) and famotidine(FMT) cocrystal in order to improve the solubility of famotidine in water and the permeability. **METHODS** The cocrystal was prepared by solvent evaporation method combined with ultrasound. The cocrystal was characterized by scanning electron microscopy, differential scanning calorimetry, thermogravimetric analysis, infrared spectroscopy and powder X-ray diffraction. The single crystal structure of FMT-PTS-H₂O(1:1:1) was successfully obtained, and the solubility and permeability of the newly synthesized cocrystal were studied. **RESULTS** After the formation of cocrystal, the water solubility and permeability of FMT increased by 1.54 and 2.29 times, respectively. **CONCLUSION** Compared with FMT, the solubility and permeability of FMT after the formation of cocrystal were improved. This study provides a method for improving the permeability of biopharmaceutics classification system(BCS)Ⅲ drugs, which will contribute to the development of low permeability drugs.

KEY WORDS: famotidine; *p*-toluenesulfonic; crystal structure; aqueous solubility; permeability

临床上,许多固体形式的活性药物成分(API),由于其溶解度低或渗透性差而导致生物利用度较低^[1]。合成盐、溶剂化物或共晶形式为解决原料药的溶解度^[2]、渗透性^[3]和生物利用度^[4]问题提供了思路。盐和共晶的定义有部分重叠,可以称之为盐共晶或离子共晶^[5]。共晶形成过程中没有共价键的形成,因此共晶在不改变原料药分子结构的前提下,可以改善原料药的某些性质缺陷,如稳定性^[6]、湿度^[7]、溶解度^[8]、溶出率^[9]和生物利用度^[10-11]。

与原料药共结晶的其他生物学可接受分子叫作配体(CCF)。晶体工程首次提出于 1955 年,并由 Schmidt 于 1971 年应用^[12]。Etter^[13]和 Desiraju^[14]后来识别、表征并利用超分子相互作用生成新的固体形式。通过发现药物的超分子合成子^[15-16]来合理选择所需 API 的 CCF。

法莫替丁(FMT)是一种富电子结构,更容易与酸性 CCF 形成共晶。FMT 的胍基是最好的氢键供体之一(图 1A);对甲苯磺酸(PTS)含有一个磺酸基磺酸

作者简介:赵永凤,女,硕士研究生 研究方向:药物分析 * 通讯作者:杨钊,男,博士,主任药师 研究方向:药物分析
Tel:(0532)58759188

基是与 FMT 形成异质超分子合成子的潜在位点(图 1B)。FMT 是一种组胺 H₂受体拮抗剂,具有抑制胃酸分泌的作用^[17]。主要用于治疗胃十二指肠溃疡、反流性食管炎、上消化道出血等疾病。PTS 是一种非氧化性有机酸,白色针状或粉状晶体,可溶于水、醇、醚等极性溶剂。目前,由 PTS 与依度沙班形成的共结晶产品依度沙班 PTS 一水合物(Savaysa)已获得美国食品药品监督管理局(FDA)^[18]的批准上市,并用于预防重大骨科手术后静脉血栓栓塞(VTE)。根据生物药剂学分类系统(BCS),FMT 属于 BCSⅢ类药物^[19],渗透性较差,口服吸收和生物利用度受到严重影响。药物共结晶技术可以在不改变原料药化学结构和内在生物活性的前提下,优化原料药的理化性质和药代动力学性质。



图 1 法莫替丁(FMT)(A)和对甲苯磺酸(PTS)(B)的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of famotidine(FMT)(A) and *p*-toluenesulfonic acid(PTS)(B)

1 材料与方法

1.1 材料

FMT(原料药,晶型 B,青岛立腾化学医学研究有限公司);PTS[阿拉丁(上海)公司]。乙腈为色谱纯;纯度 99.5% 醋酸钠;99.0% 冰乙酸;99.0% 磷酸二氢钠;96% 氢氧化钠。

1.2 方法

1.2.1 共晶培养 采用结合超声的溶剂蒸发法进行培养。FMT 先用乙腈溶解超声 1 h,待 FMT 溶解后,加入 PTS,超声持续 0.5 h。将得到的溶液冷却至室温,过滤后密封扎孔,在室温下缓慢蒸发。经过 1~2 d,得到适合单晶 X 射线衍射的无色细针状晶体。

1.2.2 扫描电子显微镜(SEM) 将样品固定在黏有双面胶的铝板上,并涂上铂层使其导电。在 20.0 kV 真空扫描电镜下,采用扫描电子显微镜(VEGA3,捷克)分析 FMT,PTS 以及共晶的晶体形态。

1.2.3 差示扫描量热(DSC) 使用 DSC 6000(美国 Perkin Elmer 公司)进行 DSC 分析,3~5 mg 样品进行实验,氮气流速为 20 mL·min⁻¹,升温速率为 20 °C·min⁻¹,温度范围为 30~250 °C。

1.2.4 热重分析(TGA) 使用 TGA 4000(美国 Perkin Elmer 公司)进行热重分析,5~12 mg 样品进行实验,氮气流速为 20 mL·min⁻¹,升温速率为 20 °C·min⁻¹,温度范围为 30~350 °C。

1.2.5 X 射线粉末衍射(PXRD) 使用 D8 Focus(德国 Bruker 公司)进行 PXRD 分析,样品放在一个有凹槽的小圆盘中压平。使用 Cu-Kα(1.540 60 Å),电压和电流分别设为 40 kV 和 40 mA。数据采集在室温下,反射模式范围为 10~40°,扫描速度为 2°·min⁻¹。

1.2.6 X 射线单晶衍射(SXRD) 采用 Bruker APEX-II CCD 衍射仪采集单晶 x 射线衍射数据。Mo-Kα(0.710 73 Å),在 150(2)K,4.6°<2θ<50°条件下检测,在 ω/2θ 扫描模式下收集发射数据。

1.2.7 傅里叶红外光谱(FT-IR) 采用 Thermo Nicolet IS5 FT-IR 光谱仪进行。将 2 mg 样品与 20 mg 干燥 KBr 混合,充分研磨,然后压片,扣除 KBr 背景采集样品红外光谱。

1.2.8 高效液相色谱检测条件 采用 Agilent 1260 高效液相色谱分析仪,CAPCELL PAK MG-IIIC18 色谱柱(4.6 mm×250 mm,5 μm)。流动相为 13.6 mg·mL⁻¹ 醋酸缓冲液-乙腈(93:7)。流速为 1.5 mL·min⁻¹,检测波长为 270 nm。柱温 35 °C。进样量为 20 μL。精密称取法莫替丁对照品 0.050 16 g,置于 50 mL 量瓶中,配置一系列质量浓度为 1.00、5.02、10.03、50.16、100.32 μg·mL⁻¹ 的标准溶液。

1.2.9 平衡溶解度 用摇瓶法测定 FMT-PTS-H₂O 共晶与原料药的平衡溶解度。将过量的 FMT 和 FMT-PTS-H₂O 分别置于装有 20 mL 水的带塞锥形瓶中,置于 25 °C 恒温摇床(IKA KS 4000i)中。分别于 4、6 h 取适量样品。过滤后,用磷酸盐缓冲溶液稀释至适当浓度。采用高效液相色谱法计算 FMT 和 FMT-PTS-H₂O 的平衡溶解度。每个样品在相同条件下平行测试 2 次,实验结束后取剩余共晶样品干燥后进行粉末衍射测定。

1.2.10 渗透性 采用德国 LOGAN 公司生产的渗透板(Permeapad 96 孔渗透板)测量 FMT-PTS-H₂O 共晶及其原料药的渗透性。渗透板底层为接收室放入 pH 7.4 的磷酸盐缓冲液 400 μL;中层为渗透膜层(0.20 cm²),加入过量粉末样品后加入 50 μL 水。最上层用密封膜覆盖密封。置于 37 °C 200 rpm 的恒温摇床上,每小时取出全部接受液,同时加入等量新鲜接受液。实验结束后,采用上述液相法进行测定,在相同条件下进行 2 次测量,并计算平均值。

2 结果与讨论

2.1 扫描电镜结果

放大500倍的扫描电子显微镜图像见图2。从图2中可以看出,FMT的粒径大小不均匀,外观呈棱柱

状(图2A);PTS表面粗糙,外观呈稀疏的块状(图2B);FMT-PTS-H₂O外观呈细小的针状,表面光滑致密(图2C)。上述结果表明,共晶的形态与API和CCF均不同,预示着共晶的物理化学性质可能发生变化。

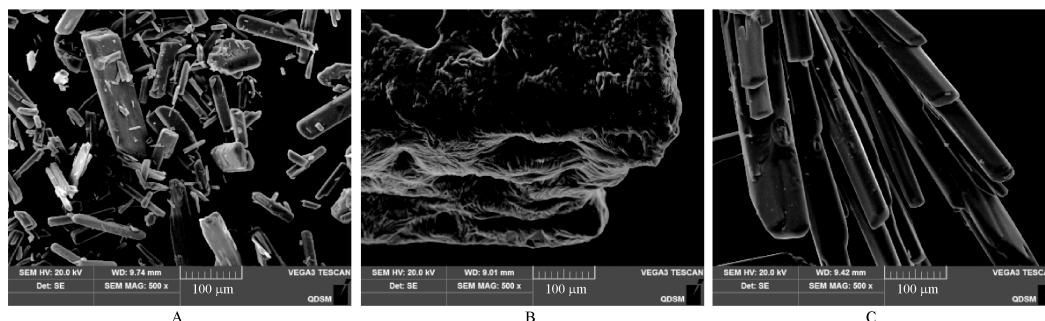


图2 FMT(A),PTS(B)和FMT-PTS-H₂O(C)的扫描电镜(SEM)图像(×500)

Fig. 2 SEM images of supplied FMT(A), PTS(B) and FMT-PTS-H₂O(C) (×500)

2.2 DSC 结果

DSC 是确定新晶相形成的第一步,新形成的共晶具有与 API 和 CCF 均不同的吸热行为^[20]。FMT、PTS、FMT-PTS-H₂O 共晶和物理混合物(API-CCF = 1:1)的 DSC 图谱见图3,产物 DSC 图谱在 127.00 °C 显示出 1 个独立的吸热峰,该吸热峰介于 FMT (171.70 °C)和 PTS(109.45 °C)之间。这表明该产物既不是单一成分,也不是简单的物理混合物,而是一种具有独特熔点的新物质,提示可能形成了共晶。

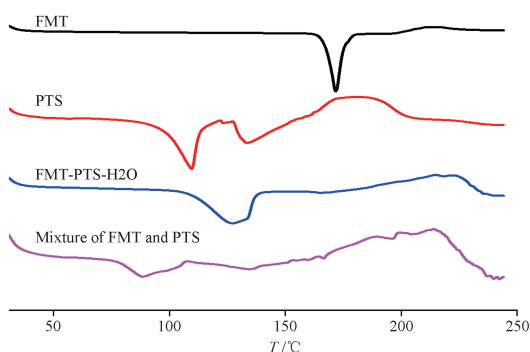


图3 FMT、PTS、FMT-PTS-H₂O 以及两者物理混合物的差示扫描量热(DSC)图谱

Fig. 3 DSC results of FMT, PTS, FMT-PTS-H₂O cocrystal, the mixture of FMT with PTS

2.3 TGA 结果

TGA 作为表征晶体的一种手段,与 DSC 共同研究了产物的热行为^[21]。不仅可以判断产物的热稳定性,还能初步确定产品是否含有溶剂,特别是水分子。蓝色曲线显示了 FMT-PTS-H₂O 共晶的 TGA 热

力学变化(图4),其中包括失重的2个阶段。第一阶段小的失重峰在 100 °C 左右,说明该结构可能含有水分子。图中 116 °C 时 3.36% 的微小失重可能对应于结构中水分子的蒸发,这与下面的单晶结构结果一致,即 FMT-PTS-H₂O 共晶中含有 1 个水分子,水分子的理论计算值为 3.41%。第二阶段为 FMT-PTS-H₂O 共晶熔点后的 212 °C 左右,降解过程发生在产物熔点之后,说明产物热稳定性良好。

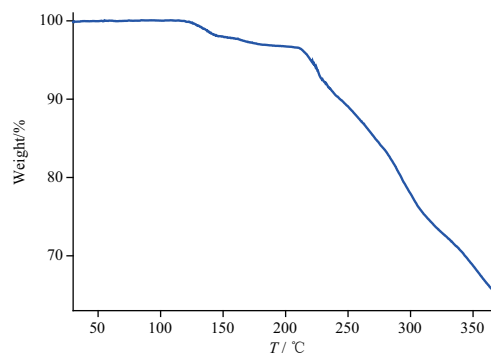


图4 FMT-PTS-H₂O 的热重分析(TGA)图谱

Fig. 4 TGA results of FMT-PTS-H₂O cocrystal

2.4 PXRD 结果

PXRD 作为一种成熟的晶体表征方法,被广泛应用于晶体材料的结构表征^[22]。作为一种重要的晶体表征技术,它能提供有关结晶、纯度和结晶程度的重要信息。对 FMT-PTS-H₂O 共晶和原料 FMT、PTS 进行 PXRD 测试,并对其衍射图样进行了记录和描述(图5)。新合成的 FMT-PTS-H₂O 共晶分别

在 2θ 为 13.34° 、 14.46° 、 21.14° 、 22.18° 、 25.67° 和 30.65° 等多处出现了新的衍射峰。这些特征峰是新生成的,在 FMT 和 PTS 衍射图中不存在。且 FMT-PTS- H_2O 共晶的衍射图中 FMT 在 11.69° 、 24.21° 、 35.44° 的特征衍射峰和 PST 在 19.34° 、 25.29° 的特征衍射峰消失,证实了新晶相的形成,与上述 DSC、TGA 分析结果一致。此外,从图 5 中还可以看出,实验所测 PXRD 图谱与单晶模拟获得的 FMT-PTS- H_2O 共晶 PXRD 图谱一致,说明制备的样品具有较高的纯度。

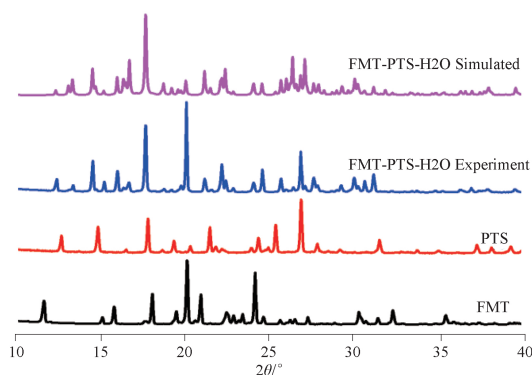


图5 FMT,PTS,以及实验和模拟的 FMT-PTS- H_2O 的 X 射线粉末衍射 (PXRD) 图谱

Fig. 5 PXRD patterns of FMT, PTS, and FMT-PTS- H_2O for both experiment and simulated

2.5 单晶结构

X 射线结构分析表明,该晶体属于 $P2(1)/n$ 空间群的单斜体系。晶胞参数及相关的晶体学参数见表 1。FMT-PTS- H_2O 共晶的不对称单元由 1 个 FMT、1 个 PTS 和 1 个 H_2O 组成(图 6)。在 FMT-PTS- H_2O 分子单元中存在 2 种分子间氢键。FMT 中胍基上的 N5-H5 与水分子上的氧原子形成氢键 N5-H5...O6;PTS 中磺酸基上的 O4 与水分子上的氢原子形成氢键 O6-H6D...O4。水分子作为连接 FMT 和 PTS 的唯一桥梁,在结构中起着重要作用。连接扩展了堆叠,形成了超分子的堆叠网络结构(图 7)。Sander 等^[23]报道说,插入的溶剂分子也可以导致共晶组分之间完全缺乏直接相互作用。在本文中,FMT 与 PTS 不是直接连接,而是以水分子为桥梁形成共晶。剑桥结构数据库的一项调查表明,由于插入的水分子,组分之间缺乏直接的氢键是罕见的。该晶体的晶体学信息文件(CIF)已上传至剑桥晶体数据库中心,收藏号为 2178907。FMT-PTS- H_2O 共晶结构中的水分子来源于空气,

在较高的湿度下晶体生长较好。从晶体结构可以看出,晶体中发生了质子转移,氢键的键长在 $1.9 \sim 2.9$ 之间^[24-25](表 2),属于氢键的范围,属于共晶的定义范围。

表 1 FMT-PTS- H_2O 的晶体学参数

Tab. 1 Crystallographic parameters of FMT-PTS- H_2O cocrystal

Empirical formula	C 15H 25N 7O 6S 4
Formula weight	527.66
Temperature(K)	150(2)
Wavelength($^\circ$), Mo-K α	0.710 73
Crystal system	Monoclinic
Space group	$P2(1)/n$
a/ Å	7.078 7(4)
b/ Å	26.527 5(15)
c/ Å	12.600 4(6)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	104.817(2)
$\gamma/^\circ$	90
Volume/ Å^3	2 287.4(2)
Z	4
F(000)	1 104
Crystal size/mm	0.120,0.110,0.100
θ range for data collection/ $^\circ$	2.270-26.347
Limiting indices	$-8 \leq h \leq 8, -33 \leq k \leq 33, -15 \leq l \leq 15$
Tot., uniq. data, $r(\text{int})$	31 538,4 667,0.060 3
Observed data [$1 > 2\sigma(I)$]	4 169
$R_1, \omega R_2, S$	0.081 1,0.165 7,1.218
Deposition number	2 178 907

2.6 傅里叶变换红外光谱

在 $4\ 000 \sim 400\ \text{cm}^{-1}$ ^[26] 范围内采集了 API、CCF 和共晶的红外光谱,初步揭示了 API 和 CCF 在共晶形成过程中不同吸收峰的波数变化,并验证了 x 射线单晶衍射形成的氢键位点。记录的 FMT-PTS- H_2O 共晶和 FMT、PTS 的红外吸收光谱见图 8。FMT 在 $1\ 640\ \text{cm}^{-1}$ 处的吸收峰对应胍的 $C=N$ 伸缩振动。形成 FMT-PTS- H_2O 共晶后, $1\ 640\ \text{cm}^{-1}$ 处的最大吸收峰移至 $1\ 659\ \text{cm}^{-1}$ 处。同时,PTS 在 $1\ 111\ \text{cm}^{-1}$ 处的最大吸收峰是磺酸基团的伸缩振动引起的。FMT-PTS- H_2O 共晶形成后, $1\ 111\ \text{cm}^{-1}$ 处的最大吸收峰移至 $1\ 103\ \text{cm}^{-1}$ 处。一系列红外波峰从 $1\ 640$ 到 $1\ 659\ \text{cm}^{-1}$,从 $1\ 111$ 到 $1\ 103\ \text{cm}^{-1}$ 。这些变化是由于 FMT、PTS 之间氢键的形成。

2.7 平衡溶解度

HPLC 测定的 FMT 在 4 和 6 h 时样品浓度基本一致,说明 FMT 在 4 h 时在原料药和共晶中已达到平衡,溶解度不再增加。25 $^\circ\text{C}$ 时 FMT 原料药在水

中的平衡溶解度为 $0.77 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$; FMT-PTS- H_2O 的平衡溶解度为 $1.19 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。综上所述,与 PTS 形成盐共晶后, FMT 的溶解度提高到了原来的

1.54 倍。采集剩余的 FMT-PTS- H_2O 共晶实验样品, PXRD 测试与实验前相同, 说明实验结束后样品未发生明显变化(图 9)。

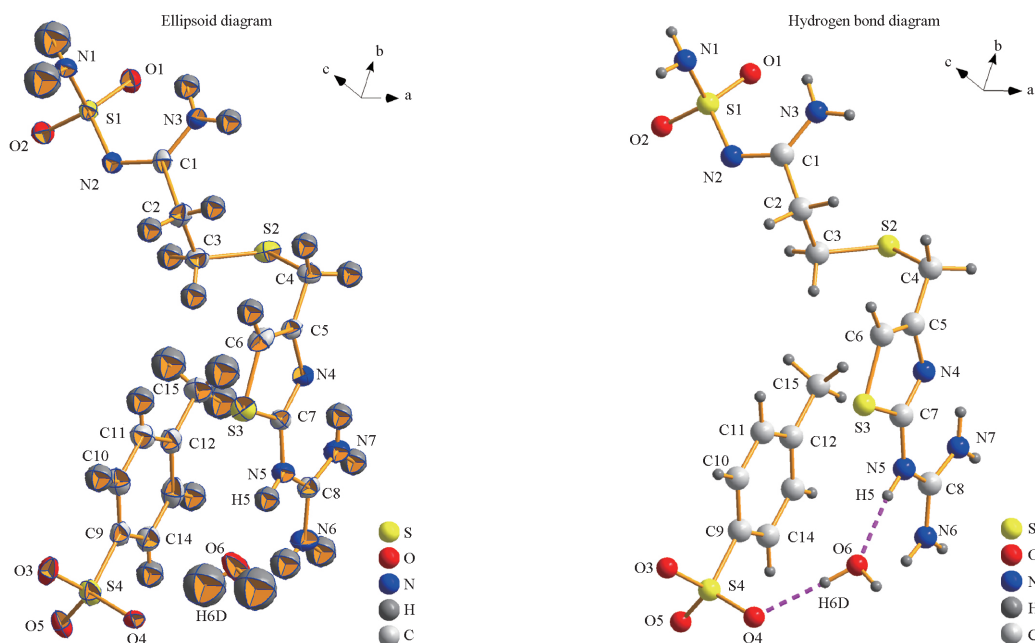


图 6 FMT-PTS- H_2O 的结构单元图

Fig. 6 The ORTEP diagram of FMT-PTS- H_2O with atom numbering

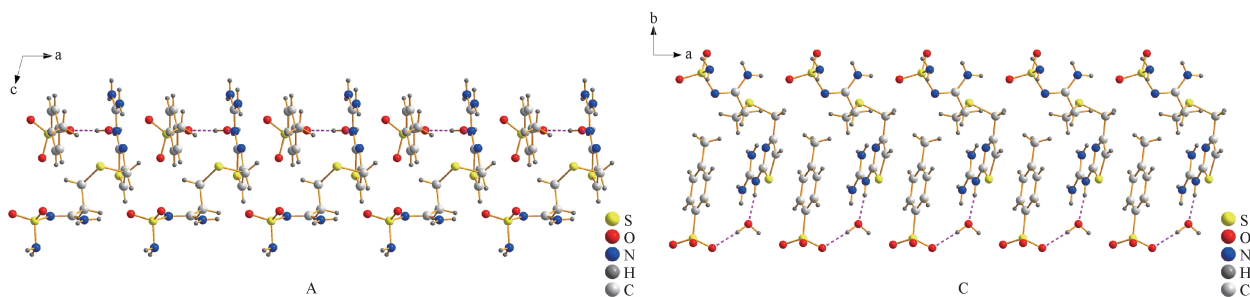


图 7 FMT-PTS- H_2O 不同方向显示的空间堆积图

Fig. 7 Spatial accumulation diagram of FMT-PTS- H_2O

表 2 FMT-PTS- H_2O 的重要氢键. $\text{\AA}, ^\circ$

Tab. 2 Hydrogen-bonding geometries of FMT-PTS- H_2O . $\text{\AA}, ^\circ$

D—H...A	$d(\text{D—H})$	$d(\text{H...A})$	$\angle \text{D—H...A}$
N1—H1A...O5	0.87	2.21	174.0
N3—H3A...O1	0.88	2.29	123.4
N5—H5...O6	0.88	1.87	162.3
N6—H6B...O6	0.88	2.29	140.7
N7—H7B...N4	0.88	2.07	130.7
N7—H7A...O3	0.88	2.36	129.0
O6—H6D...O4	0.87	1.90	175.1

注:没有对称码。

Note: No symmetry codes.

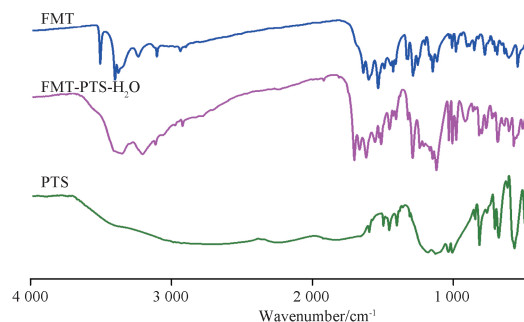


图 8 FMT, FMT-PTS- H_2O , PTS 的红外光谱

Fig. 8 IR spectra of the FMT, FMT-PTS- H_2O cocrystal and PTS

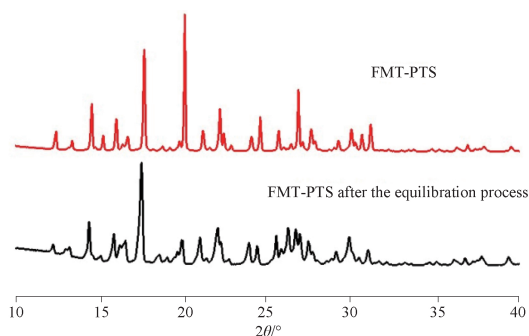


图9 FMT-PTS-H₂O 实验前后产物的 PXRD 谱图
Fig. 9 PXRD patterns of FMT-PTS-H₂O and product after the equilibration process in water

从结构的角度来看,共晶溶解度的增加可以解释为当暴露在水环境中时,晶体中溶解度较高的水分子和 PTS 分子首先溶解在水中,然后整个晶体中只有 FMT 分子以非晶态漂浮在水溶液中。这种非晶态在水溶液中迅速消散并溶于水,形成共晶后的 FMT 溶解度高于 API 分子^[27]。综上所述,FMT 水溶性的提高主要得益于 PTS 的高水溶性。

2.8 渗透性

体外渗透性测量通常采用大鼠肠灌注、仿生渗透膜和 Caco-2 细胞实验^[28-29]。本次渗透性研究使用的是基于磷脂的层状结构的人工仿生膜 Permeapad[®]^[30]。Permeapad[®] 与 Caco-2 测量数据有良好的相关性。在本研究中,实验共进行 8 h,每小时测量一次药物在膜上的渗透性^[31],得到 FMT 和 FMT-PTS-H₂O 共晶的每小时通透率和 8 h 通透总量。FMT 和 FMT-PTS-H₂O 共晶的每小时渗透率和渗透总量见图 10~11。从图 10 可以看出,FMT-PTS-H₂O 比 FMT 的每小时渗透率高。从图 11 可以看出,FMT-PTS-H₂O 比 FMT 在 8 h 后的累计渗透总量也要高。8 h 后 FMT-PTS-H₂O 的总渗透率约为 FMT 的 2.29 倍。形成共晶后增强了 FMT 对人工膜的穿透能力。

这可以通过以下原因来解释:一方面,盐共晶优异的溶解度导致膜上有较大的浓度梯度,可作为提高膜通透性的驱动力;另一方面,渗透率的增加也可能是由于 PTS 比 FMT 具有更好的亲脂性^[32]。脂水分布系数 ($\log P$) 作为评价共晶渗透率的重要参数,对共晶渗透性具有重要的参考价值。与 FMT 相比,PTS 的 $\log P$ 值更高 (1.7 vs. -0.4)。共晶体利用 PTS 的渗透性优势,提高了 FMT 的渗透性。

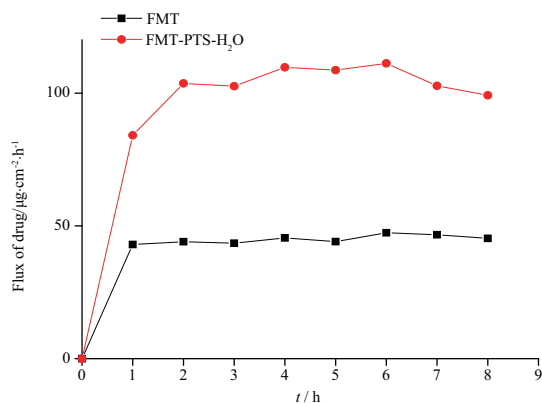


图10 FMT 和 FMT-PTS-H₂O 每小时渗透率
Fig. 10 FMT and FMT-PTS-H₂O cocrystal penetration per hour

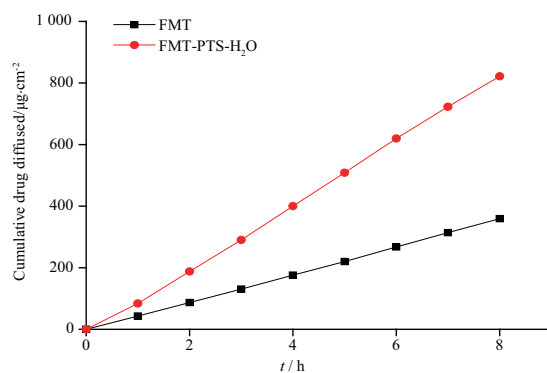


图11 FMT 和 FMT-PTS-H₂O 8 h 渗透总量
Fig. 11 FMT and FMT-PTS-H₂O 8 hours cocrystal cumulative permeability

3 结论

为了改善 FMT 的渗透性及水溶性,采用药物共结晶技术合成了 FMT-PTS-H₂O 共晶,并通过 DSC、TGA、SEM、FT-IR、PXRD 等多种手段对其进行表征。通过 SXRD 成功地获得了单晶结构。体外性质研究表明,FMT 的水溶性和渗透性分别提高了 1.54 和 2.29 倍。由于 PTS 的水溶性以及 $\log P$ 值高于 FMT,所以提高了 FMT 的水溶性及渗透性。获得的 FMT-PTS-H₂O 共晶有望提高 FMT 的生物利用度,还需要进一步的实验来证实。本研究提供了一种提高 BCS III 类药物通透性的合成方法,有助于低通透性药物的开发。

REFERENCES

- [1] LEUNG D H, LOHANI S, BALL R G, *et al.* Two novel pharmaceutical cocrystals of a development compound—screening, scale-up, and characterization[J]. *Cryst Growth Des*, 2012, 12(3): 1254-1262.
- [2] SUGANDHA K, KAITY S, MUKHERJEE S, *et al.* Solubility enhancement of ezetimibe by a cocrystal engineering technique

- [J]. *Cryst Growth Des*, 2014, 14(9):4475-4487.
- [3] ILIE A R, GRIFFIN B T, BRANDL M, *et al.* Exploring impact of supersaturated lipid-based drug delivery systems of celecoxib on *in vitro* permeation across permeapad[®] membrane and *in vivo* absorption[J]. *J Pharm Sci*, 2020(152):152. DOI:10.1016/j.ejps.2020.105452.
- [4] DUGGIRALA N K, PERRY M L, ALMARSSON O, *et al.* Pharmaceutical cocrystals: along the path to improved medicines[J]. *Chem Commun*, 2015, 52(4):640-655.
- [5] SUN C C. Cocrystallization for successful drug delivery[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2013, 10(2):201-213.
- [6] YU Q H, YAN Z C, BAO J J, *et al.* Taming photo-induced oxidation degradation of dihydropyridine drugs through cocrystallization[J]. *Chem Commun*, 2017, 53(91):12266-12269.
- [7] GUNAWARDANA C A, AAKERROY C B. Co-crystal synthesis: fact, fancy, and great expectations[J]. *Chem Commun*, 2018, 54(100):14047-14060.
- [8] NING Q, LI M, SCHLINDWEIN W, *et al.* Pharmaceutical cocrystals: an overview[J]. *Int J Pharm*, 2011, 419(1/2):1-11.
- [9] BOLLA G, NANGIA A. Pharmaceutical cocrystals: walking the talk[J]. *Chem Commun*, 2016, 52(54):8342-8360.
- [10] PANZADE P S, SHENDARKAR G R. Pharmaceutical cocrystal: a game changing approach for the administration of old drugs in new crystalline form[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2020, 46(10):1559-1568.
- [11] TOTHADI S, DESIRAJU G R. Designing ternary cocrystals with hydrogen bonds and halogen bonds[J]. *Chem Commun*, 2013, 49(71):7791-7793.
- [12] SCHMIDT M G. Photodimerization in the solid state[J]. *Pure Appl Chem*, 1971, 27(4).
- [13] ETTER M C. Hydrogen bonds as design elements in organic chemistry[J]. *J Ind Eng Chem*, 1991, 95(12):4601-4610.
- [14] DESIRAJU G R. Supramolecular synthons in crystal engineering: a new organic synthesis[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 34(21):2311-2327.
- [15] AAKERY C B, SALMON D J. Building co-crystals with molecular sense and supramolecular sensibility [J]. *Crystengcomm*, 2005, 7(72):439-448.
- [16] TOTHADI S, DESIRAJU G R. Designing ternary cocrystals with hydrogen bonds and halogen bonds[J]. *Chem Commun*, 2013, 49(71):7791-7793.
- [17] MALONE R W. More than just heartburn: does famotidine effectively treat patients with COVID-19? [J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(11):3672-3673.
- [18] JHA S K, KARKI R, PUTTEGOWDA V D, *et al.* *In vitro* intestinal permeability studies and pharmacokinetic evaluation of famotidine microemulsion for oral delivery [J]. *Int Sch Res Not*, 2014, 2014:452051. DOI:10.1155/2014/452051.
- [19] KADUK J K, GINDHART A M, BLANTON T N. Crystal structure of edoxaban tosylate monohydrate Form I, (C₂₄H₃₁ClN₇O₄S)(C₇H₇O₃S)(H₂O) [J]. *Cryst Growth Des*, 2021, 36(2):107-113.
- [20] ZHANG Y, YANG Z, ZHANG S H, *et al.* Synthesis, crystal structure and solubility analysis of a famotidine cocrystal [J]. *Crystals*, 2019, 9(7):360. DOI:10.3390/cryst9070360.
- [21] ZHANG S H, YANG Z, ZHANG Y, *et al.* Synthesis, characterization and physicochemical properties of an ibuprofen pharmaceutical cocrystal[J]. *Struct Chem*, 2020(8):1444-1450.
- [22] ZHANG Y, ZHU Y P, ZHANG S H, *et al.* Study on improving the solubility of famotidine by cocrystal formation with niacin [J]. *Chin Pharm J (中国药学杂志)*, 2019, 54(13):1054-1059.
- [23] SANDER J G, BUCAR D K, HENRY R F, *et al.* 'Masked synthons' in crystal engineering: insulated components in acetaminophen cocrystal hydrates[J]. *Cryst Eng Comm*, 2013, 15(24):4816-4822.
- [24] BRUNIC, MINO C D, IMBERTI S, *et al.* Hydrogen bond length as a key to understanding sweetness [J]. *J Phys Chem Lett*, 2018, 9(13). DOI:10.1351/pac197127040647.
- [25] TUPIKINA E Y, TITOVA A A, KAPLANSKIY M V, *et al.* Estimations of OH · N hydrogen bond length from positions and intensities of IR bands[J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spec*, 2022, 275:121172. DOI:10.1016/j.saa.2022.121172.
- [26] LI M, YANG Z, ZHANG Y, *et al.* Synthesis, crystal structure, and solubility study of a supramolecular assembly cocrystal formed by levofloxacin and nicotinic acid[J]. *J Mol Struct*, 2022, 1249. DOI:10.1016/j.molstruc.2021.131549.
- [27] SANPHUI P, DEVI V K, CLARA D, *et al.* Cocrystals of hydrochlorothiazide: solubility and diffusion/permeability enhancements through drug-coformer interactions [J]. *Mol Pharm*, 2015, 12(5):1615-1622.
- [28] BANK M, GOPI S P, GANGULY S, *et al.* Cocrystal and salt forms of furosemide: solubility and diffusion variations[J]. *Cryst Growth Des*, 2016, 16(9):5418-5428.
- [29] CHRISTIN J A, SUNE N, MARTIN B, *et al.* Drug permeability profiling using the novel permeapad 96-well plate [J]. *Pharm Res*, 2020, 37(6):93. DOI:10.1007/s11095-020-02807-x.
- [30] BIBI H A, HOLM R, BRANDL A B. Use of Permeapad[®] for prediction of buccal absorption: a comparison to *in vitro*, *ex vivo* and *in vivo* method[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016, 93:399-404.
- [31] TZANOVA M, RANDELOV E, STEIN P, *et al.* Towards a better mechanistic comprehension of drug permeation and absorption: introducing the diffusion-partitioning interplay [J]. *Int J Pharm*, 2021, 608:121116. DOI:10.1016/j.ijpharm.2021.121116.
- [32] TAO, HAO Q Q, VORONIN A P, *et al.* Polymorphic forms of a molecular salt of phenazopyridine with 3, 5-Dihydroxybenzoic acid: crystal structures, theoretical calculations, thermodynamic stability and solubility aspects[J]. *Cryst Growth Des*, 2019, 19(10):5636-5647.

(收稿日期:2023-06-12)