

# 与烟酸形成共晶改善法莫替丁溶解性研究

张燕<sup>1,2</sup>, 朱玉苹<sup>3</sup>, 张帅华<sup>3</sup>, 周星彤<sup>2</sup>, 于毓<sup>2</sup>(1. 中国海洋大学医药学院, 山东 青岛 266071; 2. 青岛市食品药品检验研究院, 山东 青岛 266071; 3. 青岛大学药学院, 山东 青岛 266021)

**摘要:**目的 应用共晶技术提高法莫替丁的溶解性。方法 选择烟酸作为共晶形成物(CCF)与法莫替丁采用挥发法制备共晶,获得的共晶采用X射线单晶衍射测定单晶结构,通过X射线粉末衍射法(PXRD)、红外光谱法(IR)、差示扫描量热法(DSC)、热重法(TGA)对共晶进行检测,同时考察了共晶的溶解性和稳定性。结果 法莫替丁-烟酸共晶的不对称单元包含1个法莫替丁分子、1个烟酸分子和1个水分子,通过氢键相互连接。共晶具有特征的熔点、PXRD、IR图谱。共晶在水中的最大溶解度比法莫替丁提高了4.2倍,并且未改变法莫替丁在人工胃液、光照、高温、高湿条件下的稳定性。结论 制备的法莫替丁-烟酸共晶明显提高了法莫替丁在水中的溶解度,为应用共晶技术提高药物水溶性提供了研究基础。

**关键词:**共晶;法莫替丁;烟酸;溶解性

doi:10.11669/cpj.2019.13.003 中图分类号:R914 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2019)13-1054-06

## Improving Solubility of Famotidine by Cocrystal Synthesis with Nicotinic Acid

ZHANG Yan<sup>1,2</sup>, ZHU Yu-ping<sup>3</sup>, ZHANG Shuai-hua<sup>3</sup>, ZHOU Xing-tong<sup>2</sup>, YU Yu<sup>2</sup>(1. School of Medicine and Pharmacy, Ocean University of China, Qingdao 266071, China; 2. Qingdao Institute for Food and Drug Control, Qingdao 266071, China; 3. School of Pharmacy, Qingdao University, Qingdao 266021, China)

**ABSTRACT:OBJECTIVE** This study was focused on obtaining and characterizing cocrystal of famotidine to improve its solubility. **METHODS** A new cocrystal of famotidine with nicotinic acid(FAM-NIC) was obtained by solution evaporation. And the FAM-NIC cocrystal was characterized by single crystal X-ray diffraction, powder X-ray diffraction (PXRD), differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetric analysis (TGA), and Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR). In addition, the solubility and stability of cocrystal were studied. **RESULTS** The asymmetric unit of FAM-NIC consisted of one molecule of famotidine, nicotinic acid, and water, and they were connected through hydrogen bonds. FAM-NIC had unique thermal, spectroscopic, X-ray diffraction, and solubility properties that differed from famotidine. Dissolution studies of the cocrystal showed a 4.2-fold increase of famotidine solubility, and FAM-NIC didn't change the stability of famotidine in artificial gastric juice, at high humidity, at high temperature, and under illumination. **CONCLUSION** The new cocrystal of famotidine with nicotinic acid obviously enhanced the solubility of famotidine. And the results can be useful for improving solubility of drugs by cocrystal synthesis.

**KEY WORDS:** cocrystal; famotidine; nicotinic acid; solubility

药物的溶解性是影响药物生物利用度的关键因素,最近的统计表明,大约40%的已上市药物和75%的开发中的药物存在低水溶性的问题,因此提高药物溶解性并且不改变药物的分子结构是目前制药工业面临的主要挑战之一<sup>[1-2]</sup>。药物共晶技术是近十几年里兴起的改善药物性质的技术。药物共晶是由原料药(active pharmaceutical ingredients, API)与共晶形成物按照一定摩尔比通过非共价键(氢键、范德华力、 $\pi$ - $\pi$ 堆积作用、静电作用等)形成的多组分晶体<sup>[3-4]</sup>。很多研究表明,通过形成药物共晶可以显著提高药物的水溶性<sup>[5-12]</sup>,而且随着共晶研

究的深入,发现药物共晶也存在溶剂合物和水合物等形式,已上市的共晶药物沙库必曲/缬沙坦就是水合物<sup>[13-14]</sup>。

法莫替丁[1-氨基-3-[[[2-[(二氨基亚甲基)氨基]-4-噻唑基]甲基]硫基]亚丙基]硫酰胺是H<sub>2</sub>受体拮抗剂药物,临床主要用于治疗胃食管反流疾病<sup>[15]</sup>。法莫替丁存在A和B 2种晶型<sup>[16]</sup>,其中晶型B是药用晶型。法莫替丁在水中几乎不溶,由于低水溶性、高极性和胃酸中的降解导致其口服生物利用度仅40%~50%<sup>[17-19]</sup>。法莫替丁与酒石酸和马来酸形成共晶已有报道<sup>[20]</sup>,在这2个共晶中法莫

基金项目:国家科技重大专项-重大新药创制(2017ZX09101001)

作者简介:张燕,女,博士,副主任药师 研究方向:药物化学 Tel:(0532)58759178 E-mail:yanzhang139@139.com

替丁的氨基和巯基,酒石酸和马来酸的羧基参与了共晶中氢键的形成。2个共晶都提高了法莫替丁的溶解度,但是该文献中没有给出共晶的最大溶解度和稳定性数据。

本实验选择具有羧基基团的药用辅料烟酸作为CCF与法莫替丁进行共结晶,获得了新的一水合物药物共晶(FAM-NIC),水分子通过氢键与法莫替丁相连。该共晶在水中的最大溶解度比法莫替丁提高了4.2倍,并且未改变法莫替丁在人工胃液、光照、高温、高湿条件下的稳定性。

## 1 材料

D8 Focus X射线粉末衍射仪(布鲁克公司,德国);Xcalibur & Gemini 单晶衍射仪、708-DS溶出仪、DD2-500 MHz核磁共振仪、1260高效液相色谱仪(安捷伦公司,美国);DSC6000差示扫描量热仪、Spectrum65傅里叶红外光谱仪、TGA4000热重分析仪(珀金埃尔默仪器有限公司,美国)。

法莫替丁(晶型B)为药用原料药(青岛首和金海有限公司);法莫替丁对照品(批号:100305-201304,纯度为99.5%,中国食品药品检定研究院);甲醇、乙腈为色谱纯;烟酸(天津市光复精细化工研究所,纯度为99.5%)。

## 2 方法

### 2.1 共晶的制备

称取100 mg法莫替丁(0.3 mmol)加入100 mL乙腈中,超声(功率200 W)1 h,加入40 mg烟酸(0.3 mmol),继续超声2 h。冷却至室温后过滤至烧杯中,用封口膜封口并用针头扎孔,静置1 d长出晶体。在显微镜下挑取单晶保存于矿物油中进行单晶检测。

### 2.2 单晶X射线衍射检测

采用单晶X射线衍射仪收集衍射强度数据,实验条件为:Cu-K $\alpha$ 靶,波长为1.541 84,温度为20  $^{\circ}\text{C}$ 。单晶结构通过SHELXL-97程序解析<sup>[21]</sup>,所有原子可以使用直接法确定,其中非氢原子坐标使用最小二乘法求出。对非氢原子进行各向异性,并用最小二乘法对结构进行精修。

### 2.3 X射线粉末衍射

采用X射线粉末衍射仪进行检测。检测条件:以Cu-K $\alpha$ 为光源,光管电压和光管电流分别为40 kV和40 mA,发射狭缝、散射狭缝和接收狭缝分别为:1 $^{\circ}$ 、1 $^{\circ}$ 、0.15 mm,在衍射角(2 $\theta$ )为10 $^{\circ}$ ~40 $^{\circ}$ 内扫

描,扫描速度2 $^{\circ}\cdot\text{min}^{-1}$ 。

### 2.4 红外光谱

采用傅里叶红外光谱仪进行检测。分别取样品约2 mg,置玛瑙研钵中,加入干燥的溴化钾细粉约200 mg作为分散剂,充分研磨混匀,置于压片模具中,制成供试片。扫描范围为4 000~400  $\text{cm}^{-1}$ ,扫描次数:4次,分辨率4  $\text{cm}^{-1}$ 。

### 2.5 差示扫描量热法

采用差示扫描量热仪进行检测。检测条件:氮气氛围(50  $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ),升温速度:20  $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 。数据用Pyris Manager软件处理。

### 2.6 热重法

采用热重分析仪进行检测。检测条件:氮气氛围(50  $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ),升温速度:10  $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 。数据用Pyris Manager软件处理。

### 2.7 高效液相色谱法

色谱柱:ZORBAX SB-C<sub>18</sub> column (4.6 mm $\times$ 250 mm,5  $\mu\text{m}$ );检测波长:270 nm;流动相:乙酸盐缓冲液[乙酸钠13.6 g加水900 mL溶解,冰乙酸调节pH至(6.0 $\pm$ 0.1),加水至1 000 mL]-乙腈=93:7;流速:1.5  $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ;柱温:35  $^{\circ}\text{C}$ ;进样量:10  $\mu\text{L}$ 。

### 2.8 水中溶解曲线

用溶出仪测定,分别将法莫替丁和FAM-NIC过100目筛(保证统一的粒度大小)后,分别称取过量样品(500 mg)于装有100 mL水的溶出杯中,25  $^{\circ}\text{C}$ ,浆法100  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 至24 h,分别在5,10,20,30,45,60,90和120 min时取样1 mL经0.45  $\mu\text{m}$ 滤膜过滤后用HPLC测定法莫替丁含量。

### 2.9 稳定性

人工胃液中稳定性测定:分别称取法莫替丁和FAM-NIC适量溶于人工胃液中(量取浓盐酸23.4 mL,加水稀释至100 mL,得到稀盐酸。取稀盐酸1.64 mL,加水80 mL,胃蛋白酶1 g,摇匀后,加水至100 mL,既得人工胃液,现用现配),在37  $^{\circ}\text{C}$ 水浴中保温2 h,分别在0,10,20,30,60,90和120 min时取样,用0.45  $\mu\text{m}$ 滤膜过滤后用HPLC测定法莫替丁含量。

高温、高湿、光照稳定性测定:分别将法莫替丁和FAM-NIC于60  $^{\circ}\text{C}$ 烤箱、装有硝酸钾过饱和溶液的玻璃干燥器(温度为25  $^{\circ}\text{C}$ ,则相对湿度为92.5%)、光照箱(4 500 Lux)中放置10 d,在0,5,10 d取样制备成溶液后用HPLC测定法莫替丁含量。

## 3 结果

### 3.1 晶体结构

FAM-NIC 结晶于单斜晶系  $P2_1/c$  空间群,其晶体学数据见表 1。不对称单元包含 1 个质子化的法莫替丁分子、1 个去质子的烟酸分子和 1 个水分子,它们通过氢键相互连接(图 1A)。在 FAM-NIC 晶体结构中,法莫替丁和烟酸分子通过 2 个经典氢键相连( $N2-H2 \dots O3$  和  $N4-H4B \dots O4$ ),从而形成了 1 个六元环。水分子通过氢键( $O5-H5E \dots O1$ )与法莫替丁相连。而在法莫替丁分子中, $N3$  与  $O1$  通过分子内氢键  $N3-H3A \dots O1$  相连,形成了 1 个 14 元环。此外,化合物通过分子间氢键形成三维超分子结构(图 1C)。如图 1B 所示,主要有 2 种氢键,一种是经典氢键 [ $N(4)-H(4A) \dots O(2) \#1$ ,  $N(5)-H(5A) \dots O(1) \#2$ ,  $N(5)-H(5B) \dots N(8) \#3$ ,  $N(7)-H(7A) \dots O(5) \#4$ ,  $O(5)-H(5F) \dots O(4) \#2$ ],一种是非经典氢键 [ $C(5)-H(5D) \dots O(3) \#4$ ,  $C(14)-H(14) \dots S(2) \#5$ ]。氢键的键长和键角数据见表 2。

### 3.2 PXRD

PXRD 图谱被认为是晶体结构的指纹图谱,因此新的晶型物质会具有特征的衍射峰<sup>[22]</sup>。FAM-NIC 的 PXRD 图谱中的衍射峰并不是法莫替丁与烟酸衍射峰的叠加,其在  $2\theta$  为  $10.25^\circ$ 、 $18.81^\circ$ 、 $21.47^\circ$ 、 $23.79^\circ$ 、 $25.74^\circ$ 、 $36.11^\circ$  和  $36.32^\circ$  处有特征

表 1 晶体学数据和结构精修

Tab. 1 Crystal data and structure refinement

| Empirical formula                       | $C_{14}H_{22}N_8O_5S_3$  |
|---|--|
| Formula weight                          | 478.57   |
| Temperature                             | 293(2) K   |
| Wavelength                              | 1.541 78 Å   |
| Crystal system                          | Monoclinic   |
| Space group                             | $P2_1/c$   |
| Unit cell dimensions                    | $a = 7.638 2(3) \text{ \AA} = 90^\circ$<br>$b = 34.627 8(14) \text{ \AA} = 128.479(3)^\circ$<br>$c = 10.481 3(5) \text{ \AA} = 90^\circ$ |
| Volume                                  | $2 170.21(18) \text{ \AA}^3$   |
| Z                                       | 4  |
| Density (calculated)                    | $1.465 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$   |
| Absorption coefficient                  | $3.518 \text{ mm}^{-1}$  |
| F(000)                                  | 1 000  |
| Theta range for data collection         | $2.552$ to $66.015^\circ$  |
| Index ranges                            | $-9 \leq h \leq 8, -40 \leq k \leq 40, -11 \leq l \leq 12$   |
| Reflections collected                   | 3 779  |
| Independent reflections                 | 3 779  |
| Completeness to $\theta = 66.015^\circ$ | 100.0%   |
| Absorption correction                   | Semi-empirical from equivalents  |
| Max. and min. transmission              | 0.790 8 and 0.313 1  |
| Refinement method                       | Full-matrix least-squares on $F^2$   |
| Data/restraints/parameters              | 3 779/0/273  |
| Goodness-of-fit on $F^2$                | 1.050  |
| Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]    | $R1 = 0.058 7, wR2 = 0.162 8$  |
| R indices (all data)                    | $R1 = 0.069 2, wR2 = 0.176 2$  |
| Extinction coefficient                  | $n/a$  |
| Largest diff. peak and hole             | $0.368$ and $-0.358 \text{ e. \AA}^{-3}$   |

的衍射峰。而法莫替丁在  $2\theta$  为  $11.55^\circ$  和  $19.96^\circ$  处的衍射峰在共晶中消失,烟酸在  $2\theta$  为  $20.26^\circ$ 、 $24.69^\circ$ 、 $26.78^\circ$  和  $27.86^\circ$  处的衍射峰在共晶中消失,见图 2。

表 2 氢键的几何参数

Tab. 2 Hydrogen bonds

| D-H...A                        | $d(D-H)/\text{\AA}$ | $d(H \dots A)/\text{\AA}$ | $d(D \dots A)/\text{\AA}$ | $\angle(D-H \dots A)/^\circ$ |
|--------------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------|
| $N(2)-H(2) \dots O(3)$         | 0.86                | 1.83                      | 2.680(3)                  | 171.3                        |
| $N(3)-H(3A) \dots O(1)$        | 0.86                | 2.19                      | 3.007(4)                  | 157.9                        |
| $N(3)-H(3B) \dots N(1)$        | 0.86                | 2.11                      | 2.755(4)                  | 131.7                        |
| $N(4)-H(4A) \dots O(2) \#1^1$  | 0.86                | 2.08                      | 2.890(4)                  | 156.5                        |
| $N(4)-H(4B) \dots O(4)$        | 0.86                | 1.93                      | 2.789(4)                  | 174.2                        |
| $N(5)-H(5A) \dots O(1) \#2^2$  | 0.86                | 2.54                      | 3.321(4)                  | 151.6                        |
| $N(5)-H(5A) \dots O(2)$        | 0.86                | 2.29                      | 2.874(4)                  | 125.1                        |
| $N(5)-H(5B) \dots N(8) \#3^3$  | 0.86                | 2.22                      | 3.077(4)                  | 172.7                        |
| $N(7)-H(7A) \dots O(5) \#4^4$  | 0.89                | 2.09                      | 2.962(4)                  | 167.7                        |
| $O(5)-H(5E) \dots O(1)$        | 0.85                | 2.12                      | 2.966(4)                  | 176.0                        |
| $O(5)-H(5F) \dots O(4) \#2^2$  | 0.85                | 1.87                      | 2.723(4)                  | 175.8                        |
| $C(5)-H(5D) \dots O(3) \#4^4$  | 0.97                | 2.53                      | 3.470(5)                  | 162.8                        |
| $C(14)-H(14) \dots S(2) \#5^5$ | 0.93                | 2.87                      | 3.800(4)                  | 174.1                        |

注:对称转换用于集中等呈原子:<sup>1)</sup> $\#1x, -y + 1/2; z + 1/2$ ; <sup>2)</sup> $\#2x, -y + 1/2, z - 1/2$ ;

<sup>3)</sup> $\#3x + 1, y, z - 1$ ; <sup>4)</sup> $\#4x + 1, y, z$ ; <sup>5)</sup> $\#5x - 1, y, z + 1$

Note: <sup>1)</sup>Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: <sup>1)</sup> $\#1x, -y + 1/2; z + 1/2$ ; <sup>2)</sup> $\#2x, -y + 1/2, z - 1/2$ ; <sup>3)</sup> $\#3x + 1, y, z - 1$ ; <sup>4)</sup> $\#4x + 1, y, z$ ; <sup>5)</sup> $\#5x - 1, y, z + 1$

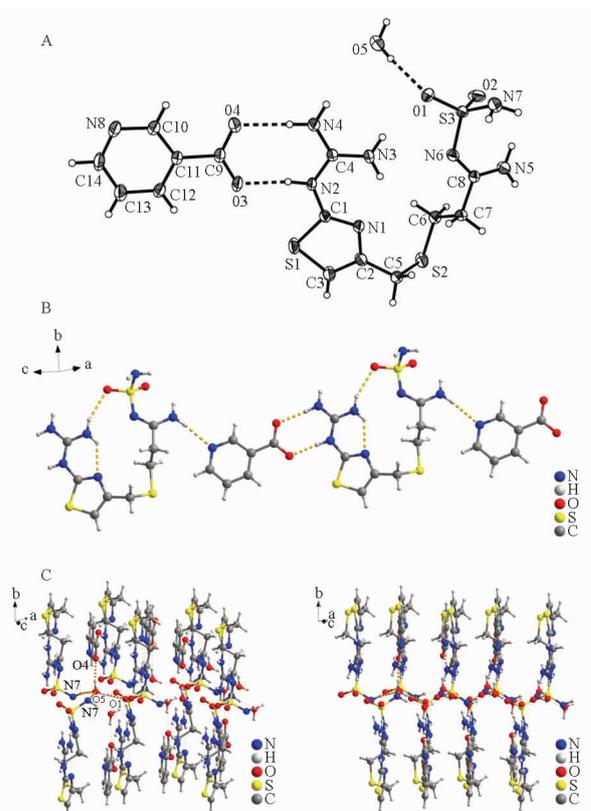


图 1 FAM-NIC 的球形图(A),氢键图(B)和三维结构图(C)  
Fig. 1 View of the asymmetric unit of FAM-NIC(A); hydrogen bonds in FAM-NIC(B); view of the 3D supramolecular structure of FAM-NIC(C)

### 3.3 红外光谱

红外光谱中基团振动的改变可以探索固体物质中的分子内和分子间的相互作用,因此红外光谱可以用于检测共晶的形成<sup>[23]</sup>。在 FAM-NIC 的红外光谱图中:法莫替丁在 3 505、3 399 和 3 376  $\text{cm}^{-1}$  处的 N-H 伸缩振动峰分别移至 3 550、3 380 和 3 311  $\text{cm}^{-1}$  处;烟酸的 C=O 伸缩振动峰 1 699  $\text{cm}^{-1}$  蓝移至 1 711  $\text{cm}^{-1}$ ,见图 3。说明法莫替丁的氨基和烟酸的羧基参与了共晶氢键的形成,与单晶结果相符。

### 3.4 热分析

FAM-NIC 的 DSC 和 TGA 检测结果显示,FAM-NIC 熔点为 139.7  $^{\circ}\text{C}$ ,低于共晶的组分法莫替丁(163  $^{\circ}\text{C}$ )和烟酸(235  $^{\circ}\text{C}$ )的熔点;FAM-NIC 在熔融前有一个吸热峰(94.79  $^{\circ}\text{C}$ )和失重峰(95.71  $^{\circ}\text{C}$ ) (图 4,5),根据单晶测定结果,FAM-NIC 为一水合物,所以应为失水导致的吸热和失重。

### 3.5 溶解性

法莫替丁在 120 min 达到最高质量浓度 0.91  $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,FAM-NIC 中法莫替丁浓度在 30 min 达到最高浓度 3.81  $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  (图 6),比法莫替丁在水中的溶解度提高 4.2 倍。

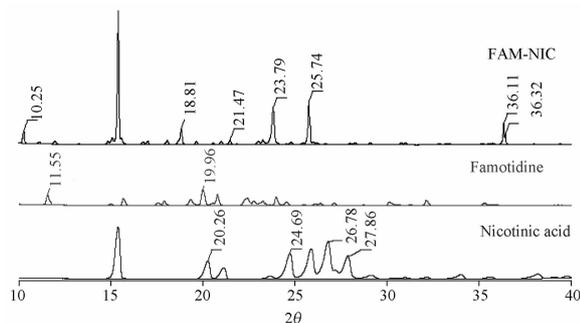


图2 FAM-NIC、法莫替丁和烟酸的 PXRD 图谱  
Fig.2 PXRD Patterns of the powder samples of FAM-NIC, famotidine and nicotinic acid

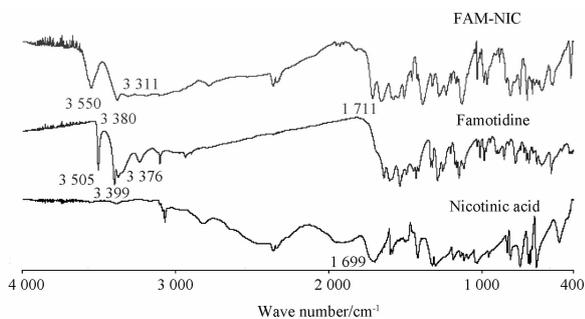


图3 FAM-NIC、法莫替丁和烟酸的红外光谱图  
Fig.3 IR Spectra of FAM-NIC, famotidine and nicotinic acid

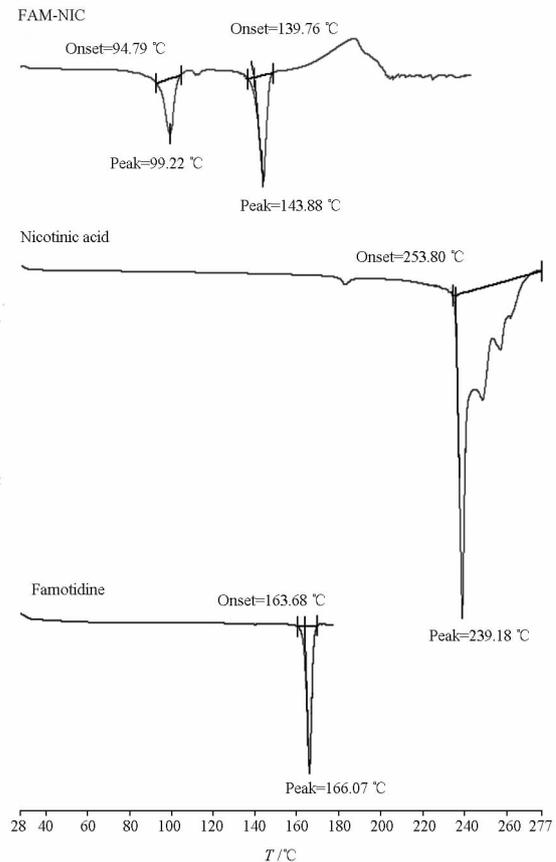


图4 FAM-NIC、法莫替丁和烟酸的 DSC 图谱  
Fig.4 DSC Plots of FAM-NIC, famotidine and nicotinic acid

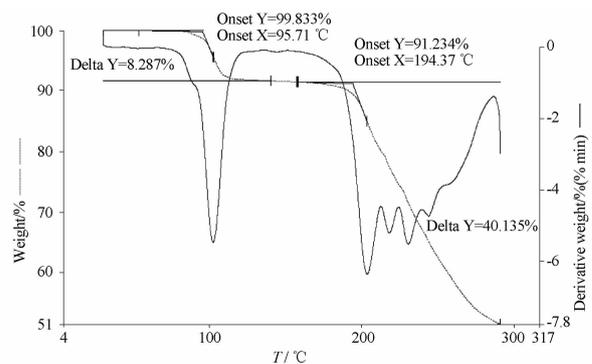


图5 FAM-NIC 的 TGA 图谱  
Fig.5 TGA plot of the FAM-NIC

### 3.6 稳定性

法莫替丁、FAM-NIC 在人工胃液中 2 h 后法莫替丁的浓度分别从 100% 降低至 80.9%、80.8% (图 7),共晶没有改变法莫替丁在人工胃液中的稳定性。

与初始含量相比,光照稳定性实验 10 d 后,法莫替丁含量下降 0.9%,FAM-NIC 中法莫替丁含量下降 1.4%;高温稳定性实验 10 d 后,法莫替丁含量

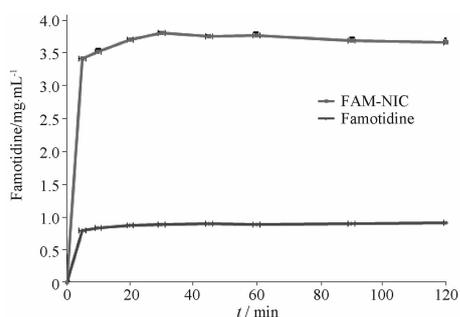


图6 FAM-NIC 和法莫替丁在水中的溶解曲线  
Fig. 6 Solubility curves in water of FAM-NIC and famotidine

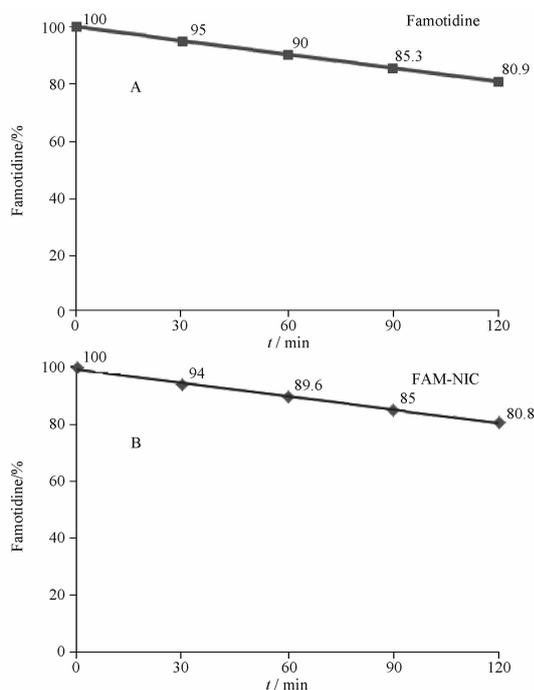


图7 法莫替丁(A)、FAM-NIC(B)在人工胃液中稳定性曲线  
Fig. 7 Stability curves of famotidine(A) and FAM-NIC(B) in simulated gastric juice

表3 法莫替丁和 FAM-NIC 的光照、高温、高湿稳定性数据

Tab. 3 Stability data at 60 °C, 25 °C/92.5% RH, and 4 500 lx

| Condition drug | 4 500 lx  |           | 25 °C, 92.5% RH   |           |
|----------------|-----------|-----------|-------------------|-----------|
|                | Content/% | Content/% | Weight increase/% | Content/% |
| Famotidine     |           |           |                   |           |
| 0 d            | 99.8      | 99.8      | 0                 | 99.8      |
| 5 d            | 99.4      | 99.2      | 0.005             | 98.8      |
| 10 d           | 98.9      | 98.2      | 0.008             | 97.6      |
| FAM-NIC        |           |           |                   |           |
| 0 d            | 96.8      | 96.8      | 0                 | 96.8      |
| 5 d            | 95.9      | 95.3      | 0.008             | 95.7      |
| 10 d           | 95.4      | 95.2      | 0.01              | 95.3      |

下降 1.6%, FAM-NIC 中法莫替丁含量下降 1.6%;高湿实验 10 d 后,法莫替丁吸湿增重 0.008%,含量下降 2.2%,FAM-NIC 吸湿增重 0.01%,法莫替丁含量下降 1.5%,见表 3。共晶没有改变法莫替丁在光照、高温、高湿下的稳定性。

#### 4 结论

本实验制备了一个新的共晶(法莫替丁-烟酸共晶),通过单晶衍射技术测定了晶体结构及确证了组成,其不对称单元是由 1 个质子化的法莫替丁分子、1 个去质子的烟酸分子和一个水分子通过氢键相互连接组成。共晶中法莫替丁的—NH 和烟酸的—COOH 基团参与了分子间氢键的形成,水分子通过氢键与法莫替丁磺酰胺基上的—SO 基团相连。法莫替丁自身并不存在水合物形式,而其共晶则存在水合物形式,因此共晶的形成可以丰富药物的固体形式,也为超分子化学理论的完善提供了新的共晶样品。该共晶具有特征的熔点及 PXRD 和红外光谱,进一步验证形成了新的晶体物质,而且共晶的 DSC 和 TGA 图谱中在低温区域有吸热和失重峰,进一步验证了其是水合物。该共晶提高了法莫替丁的水溶性,并且没有改变法莫替丁在人工胃液、光照、高温、高湿条件下的稳定性,本实验为共结晶技术在改善药物水溶性的应用提供了研究基础。药物的水溶性是影响药物生物利用度的重要因素,因此该共晶具有提高法莫替丁生物利用度的潜力,下一步需要利用动物开展生物利用度实验进行验证。

#### REFERENCES

- [ 1 ] BAVISHI D D, BORKHATARIA C H. Spring and parachute: how cocrystals enhance solubility[J]. *Prog Cryst Growth Cha-*
- [ 2 ] WILLIAMS H D, TREVASKIS N L, CHARMAN S A, *et al.* Strategies to address low drug solubility in discovery and develop-

- ment[J]. *Pharmacol Rev*, 2013, 65 (1):315-499.
- [ 3 ] QIAON, LI M, SCHLINDWEIN W, *et al.* Pharmaceutical cocrystals; an overview[J]. *Int J Pharm*, 2011, 419(1):1-11.
- [ 4 ] MIROSHNYK I, MIRZA S, SANDLER N. Pharmaceutical cocrystals-an opportunity for drug product enhancement[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2009, 6(4):333-341.
- [ 5 ] LIN Y, YANG H, YANG C, *et al.* Preparation, characterization, and evaluation of dipfluzine-benzoic acid co-crystals with improved physicochemical properties[J]. *Pharm Res*, 2014, 31 (3):566-578.
- [ 6 ] SANPHUI P, GOUD N R, KHANDAVILLI U B R, *et al.* Fast dissolving curcumin cocrystals[J]. *Cryst Growth Des*, 2011, 11 (9):4135-4145.
- [ 7 ] PARK B, YOON W, YUN J, *et al.* Emodin-nicotinamide (1:2) cocrystal identified by thermal screening to improve emodin solubility[J]. *Int J Pharm*, 2019, 557(1):26-35.
- [ 8 ] GANGAVARAM K, SURESH S, PAL S G, *et al.* Novel furose-mide cocrystals and selection of high solubility drug forms [J]. *J Pharm Sci*, 2012, 101(2):664-680.
- [ 9 ] MCNAMARA D P, CHILDS S L, GIORDANO J, *et al.* Use of a glutaric acid cocrystal to improve oral bioavailability of a low solubility API [J]. *Pharm Res*, 2006, 23 (8):1888-1897.
- [10] FLEISCHMAN S G, KUDUVA S S, MCMAHON J A, *et al.* Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases: multiple-component crystalline solids involving carbamazepine [J]. *Cryst Growth Des*, 2003, 3(6):909-919.
- [11] GAO Y, ZU H, ZHANG J. Enhanced dissolution and stability of adefovirdipivoxil by cocrystal formation[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, 63(4):483-490.
- [12] ZENG Q Z, OUYANG J, ZHANG S, *et al.* Structural characterization and dissolution profile of mycophenolic acid cocrystals [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 102(1):140-146.
- [13] KALE D P, ZODE S S, BANSAL A K. Challenges in translational development of pharmaceutical cocrystals [J]. *J Pharm Sci*, 2017, 106(2):457-470.
- [14] DUGGIRALA N K, PERRY M L, ALMARSSON Ö, *et al.* Pharmaceutical cocrystals; along the path to improved medicines[J]. *Chem Commun*, 2016, 52(4):640-655.
- [15] ROUX M V, DAVALOS J Z, JIMENEZ P. Effect of pressure on the polymorphic forms of famotidine [J]. *Thermochim Acta*, 2002, 394(1-2):19-24.
- [16] NEMET Z, HEGEDUS B, JR C S, *et al.* Pressurization effects on the polymorphic forms of famotidine[J]. *Thermochim Acta*, 2005, 430(1-2):35-41.
- [17] ISLAM M S, NARURKAR M M. Solubility, stability and ionization behaviour of famotidine[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, 45 (8):682-686.
- [18] SULEIMAN M S, NAJIB N M, HASSAN M A, *et al.* Kinetics of the acid-catalyzed hydrolysis of famotidine [J]. *Int J Pharm*, 1989, 54(1):65-69.
- [19] HASSAN M A, SULEIMAN M S, NAJIB N M. Improvement of the *in vitro* dissolution characteristics of famotidine by inclusion in  $\beta$ -cyclodextrin[J]. *Int J Pharm*, 1990, 58(1):19-24.
- [20] SHI X J, GAO J, LIU Z, *et al.* Enhanced dissolution of famotidine by cocrystal formation with tartaric acid and maleic acid[J]. *J China Pharm Univ*(中国药科大学学报), 2013, 44(2):124-129.
- [21] SHELDRIK G M. A short history of SHELX[J]. *Acta Crystallogr Sect A*, 2008, 64(1):112-122.
- [22] CHADHA R, BHANDARI S, HANEEF J, *et al.* Cocrystals of telmisartan: characterization, structure elucidation, *in vivo* and toxicity studies [J]. *Cryst Eng Comm*, 2014, 16 (36):8375-8389.
- [23] SCHULTHEISS N, NEWMAN A. Pharmaceutical cocrystals and their physicochemical properties[J]. *Cryst Growth Des*, 2009, 9 (6):2950-2967.

(收稿日期:2019-03-21)