

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.06.001

药物共晶研究进展*

范莹¹,李敏²,杨楠¹,杨钊^{3△}

(1. 海军青岛特勤疗养中心药剂科, 山东 青岛 266071; 2. 青岛大学药学院药理学系, 山东 青岛 266071;
3. 山东省青岛市食品药品检验研究院, 山东 青岛 266071)

摘要:目的 为药物共晶的开发与利用提供参考。方法 查阅相关文献,综合分析药物共晶的特点、形成机理、在改善药物理化性质中的应用、筛选和制备、与盐的鉴别、多晶型等6个方面。结果 共晶的本质是一个超分子自组装系统,可在不损害药物原有药效的基础上实现对药物理化性质的修饰,从而提高药物的稳定性和生物利用度等特性。结论 药物共晶是一种具有潜力的药物固体形式,应结合共晶本身的性质特点,充分发挥其改善原料药性能的作用,积极将试验室成果转化上市产品。

关键词: 药物共晶;形成机制;应用;共晶多晶型

中图分类号:R943

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)06-0001-06

Research Progress of Pharmaceutical Co-crystal

FAN Ying¹, LI Min², YANG Nan¹, YANG Zhao³

(1. Department of Pharmacy, Qingdao Special Servicemen Recuperation Center of PLA Navy, Qingdao, Shandong, China 266071; 2. Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Qingdao University, Qingdao, Shandong, China 266071; 3. Food and Drug Inspection Institute of Qingdao, Qingdao, Shandong, China 266071)

Abstract: Objective To provide a reference for the development and utilization of pharmaceutical co-crystal. **Methods** Referring to relevant literature, the characteristics and formation mechanism of pharmaceutical co-crystal, the application of co-crystal in improving the physicochemical properties of drugs, screening and preparation of co-crystal, identification of co-crystal and salt, and co-crystal polymorph were analyzed. **Results** The essence of co-crystal is a supramolecular self-assembly system, which can modify the physicochemical properties of drugs without damaging their original efficacy, so as to improve the stability and bioavailability of drugs. **Conclusion** Pharmaceutical co-crystal is a kind of drug solid form with potential. We should give full play to its role in improving the performance of active pharmaceutical ingredients (API) by combining with characteristics of the properties of co-crystal itself, and actively transform its laboratory results into listed products.

Key words: pharmaceutical co-crystal; formation mechanism; application; co-crystal polymorph

药物共晶是由活性药物成分(APIs)与共聚物(CCF)通过非共价相互作用按一定化学计量比结合在1个晶格中的晶体^[1-2]。在此,主要对药物共晶的特点、形成机理、筛选与制备、应用、与盐的鉴别等进行综述。现报道如下。

1 特点

活性药物成分和共聚物的选择范围广泛。原则上所有的原料药分子无论能否电离都具有形成共晶的潜力。共聚物分子可以是药用辅料、食品添加剂等任何生理上可接受的安全物质^[3]。近年来,为了方便联合用药,提高患者的服药依从性,越来越多的活性药物也被作为共聚物分子进行研究。临床具有成本-效益优势和多靶点的固定剂量药物联用可帮助患者减少片剂用量和降低副作用风险,故可设计成共晶,如NECHI-PADAPPU等^[4]用2-氯-4-硝基苯甲酸和乙酰胺合成了氟芬那酸(FFA)的2种药物共晶,减轻了患者的服药负担。DROZD等^[5]将卡马西平与对氨基水杨酸设计成

药物共晶,由于卡马西平自噬的药理学作用促进了先天免疫和适应性免疫对分枝杆菌感染的反应,是一种不受抗菌药物耐药性影响的新型治疗策略。同时,由于不涉及原料药的结构改变,该方法也可能会缩短药物的研发周期。

药物共晶能在不改变活性药物结构和药理活性的前提下微调药物的理化性质。目前,药物共晶已被应用到改善药物性能与性质的各个方面,如溶解度^[1]、光稳定性^[6]、引湿性^[7]、熔点^[8]、生物利用度^[9]等。

对于药物的研发和监管分类,共晶具有重要的指导意义。美国食品和药物管理局(FDA)在2013年发布的指南中将共晶分类为药物中间体,使药物共晶在开发过程中需满足额外的药品生产管理规范,随着研究的不断深入,越来越多的报道指出该分类不利于其自身的发展。在最新发布的《药物共晶的监管分类》修订指南草案中,FDA将共晶分类为“溶剂化物的一种特殊

*基金项目:国家科技重大专项[2017ZX09101001006]。

第一作者:范莹,女,博士,主任药师,研究方向为药物新制剂、新剂型,(电子信箱)fanry0701@163.com。

△通信作者:杨钊,男,博士,主任药师,研究方向为药物分析,(电子信箱)1046630600@qq.com。

情况,其第二组分是非易失性的”。如今,大量共晶药物被批准上市或正处在临床试验阶段,如FDA于2015年7月7日提前6周批准的复方新药Entresto^[10],是沙库比曲与缬沙坦的共晶,属血管紧张素受体和脑啡肽酶双重抑制剂。

2 形成机理

共晶本质上属超分子自组装系统,药物和共聚物分子在一维空间中相互作用而形成超分子网格,经过一系列堆叠、组装及排列形成三维晶体结构。形成共晶的非共价相互作用力有氢键、 $\pi-\pi$ 堆积作用、范德华力、卤键等,氢键本质上是一种静电相互作用,其键能远大于其他几种非共价键,且具有方向性和饱和性的特征,在共晶形成中占主导地位。活性药物和共聚物分子之间存在氢键受体和氢键供体,就有形成共晶的可能。常见的含有氢键供体的基团包括羟基、酰氨基等,含氢键受体基团包括羰基、吡啶、咪唑等,这些基团通过氢键连接后形成“超分子合成子”,共晶间能形成氢键超分子合成的类型主要有 $O\cdots H\cdots O$ 、 $O-H\cdots N$ 、 $N\cdots H\cdots O$ 、 $N-H\cdots N$ 。常见超分子合成氢键类型^[11]见图1。

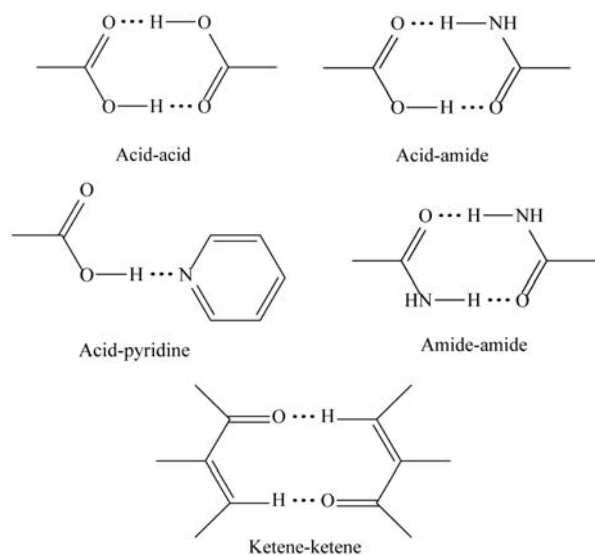


图1 常见超分子合成氢键类型

Fig. 1 Common types of hydrogen bonds in supramolecular synthons

虽然共晶多是通过原料药和共聚物之间的氢键连接形成的,但随着科学技术的发展,卤键也成了晶体学中研究较多的一类非共价相互作用。卤键是含有孤对电子的杂原子(N, O, S)与卤素原子(I, Cl, Br)形成的一种较弱的相互作用力,其中亲电卤素原子作为卤键供体,而杂原子作为亲核区在卤键相互作用中为受体。有文献报道了吡嗪酰胺、利多卡因与含氟化合物的共晶,证明了卤键具有在不改变分子超结构的前提下可改变固体性质的能力^[12]。

3 在改善药物理化性质中的应用

3.1 熔点

共晶可应用于修饰药物熔点。药物与另一种物质

形成共晶后,其分子间的作用力发生改变,故药物的熔点也发生改变。在50种共晶的熔点中,有超过50%的共晶的熔点处于活性药物与共聚物之间,也有一部分低于活性药物和共聚物^[13]。STANTON等^[13]对15个合成的AMG517共晶及原料药和共聚物的熔点分别进行了测定,发现有10种共晶的熔点处于组成共晶的2种组分熔点之间。差示扫描量热(DSC)法可表征共晶熔点,通过测量共晶材料发生相转换时的温度来获得熔点信息。金炆等^[14]对合成的葛根素-吡乙酰胺共晶进行了DSC表征,发现在葛根素与吡乙酰胺的熔点之间出现了新的吸热峰,表明有新物质生成,吸热峰即为共晶的熔点。

3.2 引湿性和稳定性

原料药在环境湿度较高的情况下会吸附空气中的水分,造成药物聚集、膨胀甚至潮解,影响药物的稳定性。同时,引湿性也是影响国家标准物质研制和使用的重要物理特性。药物共晶能作为一种降低药物引湿性的方法,其原因为共晶中药物和共聚物分子间存在的氢键占据了药物结构中氢键形成位点,难以再与水相互作用。如左氧氟沙星在环境条件下无水形式会迅速转化为半水合物和水合物形式,目前尚无其无水合物的物理化学性质的研究。SHINOZAKI等^[15]进行了左氧氟沙星与异丙氨基酚共晶的物理稳定性试验,表明在高相对湿度条件下,共晶未进行水合作用,有效解决了左氧氟沙星原料药物的引湿性问题。相比于化学药物,天然产物活性成分更易受到环境温度、湿度及自身物理稳定性的影响,故有学者将共晶视为提高天然活性成分药剂学参数的契机^[16]。

3.3 溶解度和溶出速率

固体药物在被吸收前必须要经过崩解和溶解,转化为溶液才能被吸收,若药物溶解度太低,即使是溶液达到饱和状态,也无法获得有效的血药浓度,故对于溶解度或溶出度存在问题的药物,药物共晶能改善其性能。NECHIPADAPPU等^[4]合成了FFA与2-氯-4-对硝基苯甲酸(CNB)的共晶,增加了FFA的2倍溶解度,合成的共晶也非常稳定,在水中无任何解离现象^[11]。CHILDS等^[17]的研究发现,药物共晶的溶解度与共聚物的选择有关,当盐酸氟西汀与苯甲酸共晶时,药物的溶解度变小,与琥珀酸的共晶溶解度变化不大,而与富马酸的共晶溶解度显著提高。因此,在制备共晶时选择一个合适的共聚物才能达到提高药物溶解度的目的。

4 筛选和制备

关于共晶的筛选,虽从理论上讲共聚物的选择广泛,但活性药物和共聚物之间以非共价相互作用结合的能力存在差异,故并非所有具备条件的物质都能与药物形成共晶,若逐一进行尝试需耗费大量时间和精

力,通过传统筛选方法获得的共晶产率又较低,需建立有效的共晶筛选方法以提高筛选效率。

据报道,共晶筛选过程正得到改善和简化^[18]。利用晶体工程原理,结合药物和共聚物分子间的相互作用,充分利用剑桥结构数据库(CSD)与高通量筛选技术,来选择逻辑上合理的共聚物,再进行筛选,理论分析与试验相结合,可大大简化共晶筛选过程,提高筛选效率。高通量结晶系统筛选法可用于筛选共聚物和溶剂^[19]。三元相图分析法也可用于共晶的筛选,通过绘制原料药与共聚物的三元相图,可直观地观察到共晶的形成区域,相图的对称性越高,药物与共聚物在溶剂中的溶解度差异则越小,形成共晶的范围就越大。HONG等^[20]结合应用溶解度参数绘制共晶相图,以相图为前提条件制备出杨梅素-咖啡因的4种共晶。

药物共晶的传统制备方法主要包括溶剂法、机械法、热合成法等,其中溶剂法最常用,包括溶液蒸发结晶和冷却结晶。采用溶剂法制备共晶需满足的条件是,原料药与共聚物之间的相互作用大于每种物质之间的分子相互作用,或大于每种物质与溶剂分子的相互作用,这就要求制备共晶时所用溶剂对原料药和共聚物有近似的溶解度。ZHANG等^[21]运用该理论,以乙腈为溶剂,采用溶剂蒸发结晶法制备了布洛芬-异烟酰胺共晶。机械法主要是指研磨法,包括干磨法和溶剂辅助研磨法。研磨法在制备共晶时,依靠的是2种固体物质间分子结构的互补性,常不使用溶剂或在溶剂滴磨时仅用到少量溶剂,符合绿色化学理念。聚合物辅助研磨技术为一种液体辅助研磨的替代方法,能提高共晶的反应速率,同时在机械化学共结晶反应中增加了产物的多样性^[22]。热合成法包括熔融或膏状物结晶、热容挤压技术等。该方法适用于具有适当熔点的热稳定化合物,如褪黑素-庚二酸共晶^[23]就是通过熔融结晶法得到的。

电喷雾技术属单步连续制造技术,通过电场力来克服溶剂固有的表面张力,使液体分散成液滴或离子。电喷雾技术诱导共晶形成的原因为发生库仑裂变过程时,泰勒锥中的高能振动和溶剂快速蒸发,提高了晶体成核和生长的速度。PATIL等^[24]通过电喷雾技术探讨溶剂性质和共聚物结构对共晶形成的影响,证明了该技术作为共晶合成的探针,可替代传统共晶筛选方法的技术。对于2种组分不稳定且易分解的共晶系统也多有报道,咖啡因-草酸共晶易受环境高湿度的影响,如EDDLESTON等^[25]采用浆液法使咖啡因水合物与草酸水合物转化为稳定的无水形式共晶,证实浆液法可成为不易在高湿度条件下分解的共晶筛选的通用方法。

5 药物的共晶与盐

5.1 本质差异

共晶和盐的本质差异在于质子化程度^[26],如何对

二者进行区分,FDA在最新修订的指南中提到,若API和共晶形成体之间 $\Delta pK_a(pK_{a_{\text{碱的共轭酸}}} - pK_{a_{\text{酸}}}) > 1$,将有大量的质子转移,造成电离和相对于共晶潜在的成盐可能性; $\Delta pK_a < 1$,将有少量质子转移,复合物应归为共晶。

5.2 理化性质差异

药物共晶和盐属不同固体形态,2种复合物分子间相互作用形式不同,对结构的晶格产生的影响也不同,故其性能存在一定差异,质子在组成多组分体系物质中的作用可直接影响其理化性质,如溶解度、稳定性^[27]。成盐和共晶均能提高药物的溶解度,但二者的溶解度有时也有差异。共晶在溶液中的原料药以分子状态存在,而盐则由于发生了质子转移,活性药物成分在溶液中以离子形式存在,故盐的溶解度常高于共晶。关于同种药物的共晶和盐的稳定性差异研究较少,从熔点对药物稳定性的影响来说^[28],盐的稳定性可能大于共晶,因为大部分共晶的熔点介于活性药物和共聚物之间,而成盐后的药物熔点多比原药物成分的熔点高,但还需考虑其他因素对药物稳定性的影响,如吸湿性和分解性。对于一些吸湿性较强、易与水发生相互作用的原料药物,形成共晶后能保护药物分子不受水分子的攻击,故稳定性较好,而成盐后的药物常易受水分子的影响导致稳定性差。

5.3 鉴别技术

单晶X射线衍射是判断是否发生质子转移或形成氢键最常用的方法,可获得被测样品的全部三维信息,包括键长、键角、分子在晶体中的堆积方式。MEKALA等^[29]采用单晶X射线衍射法测定了2-氨基-4,6-二甲基嘧啶与没食子酸形成的复合物性质,在二羧酸的羧基阴离子上通常有2个相似的C—O距离,对于中性羧酸,C—O键长有明显不同,通过比较长键和短键键长的差异来判断是否发生了质子转移。若 D_{C-O} 几乎无差异($\Delta D_{C-O} < 0.03 \text{ \AA}$),表明有质子转移发生,复合物为盐可能性更大;若 D_{C-O} 有较大差异($\Delta D_{C-O} > 0.08 \text{ \AA}$),说明此时的药物明显未发生质子化^[30]。

振动光谱如红外光谱和拉曼光谱可用来鉴别共晶和盐在分子水平上的差异,二者的结合互补可促进药物分子结构研究的进一步深入,以此来探索分子间氢键的相互作用,振动光谱的能量是量子化的,用来鉴别共晶和盐时需结合密度泛函理论的量子化学原理计算。拉曼光谱和红外振动光谱是鉴别活性药物多态性的有效方法,在区分药物共晶和盐方面潜力巨大^[31]。ALI等^[32]利用拉曼光谱和红外光谱,结合量子化学计算和单晶数据分析,研究了吡啶美辛共晶和吡啶美辛盐在固态下的氢键模式和强度,在吡啶美辛和糖精复合物的拉曼光谱中,相对于原料药,在 1684 cm^{-1} 和 1717 cm^{-1} 波

数处出现2个新的 $\nu(\text{C}=\text{O})$ 波段,是判断共晶形成的标志,这为样品的在线检测奠定了基础。同时,观察到吡喹酮和2-氨基-5-甲基吡啶红外光谱中OH氢键和羧酸二聚带由于失去质子而消失,故确认盐的形成。

固态核磁共振法用于部分难以制备单晶的样品更具优势,通过检测固体材料中原子核的共振峰强度来推断核周围的环境状态,同种药物分子的不同固体形态之间,相同原子的化学环境不同而表现为化学位移的差异^[33]。若复合物与原料药的化学位移差异不明显,表明无质子转移发生,复合物为共晶;反之,表明发生了质子转移,复合物为盐。

传统提高药物溶解度的方法是成盐,但对于很弱的碱($\text{pK}_a < 4$)则不可行,此时的盐酸盐易歧化,弱电离或中性化合物对盐的形成能力有限,故药物共晶可作为一种可替代盐的方法来改善某些不能成盐药物的水溶性。氟康唑为碱性极弱的碱,其共轭酸的 pK_a 值为1.76,这限制了其成盐能力,故为了改善氟康唑在溶解度方面的缺陷,有报道了它的共晶^[34]。

6 多晶型现象

大部分多晶型均见于单组分药物,多组分药物的多晶型相对较少。有研究认为,多组分药物比单组分药物更不易形成多晶型^[35]。但后续研究中有越来越多的共晶在制备过程中意外地得到了多晶型,如水杨酰胺和乙二酸的共晶具有2种多晶型^[36],非甾体抗炎药物氟比洛芬与脯氨酸的共晶得到了2种具有相同分子结构但内部相互作用方式不同的多晶型。某种化学药物晶体结构不同时,其理化性质如熔点、溶解度等也存在差异,故有关药物共晶多晶型的研究对于筛选优良性质的药物形式具有重要意义,是确保药物质量和临床生物利用度的重要环节。

药物共晶多晶型的类别主要有合成子多晶型、堆积多晶型、构象多晶型、互变异构多晶型^[37]。较常见的为合成子多晶型,主要是由于共晶的分子间相互作用力的不同形成的,当活性药物与共聚物间存在多个氢键供体和受体时,可能会使2种药物共晶间存在多种可能的氢键连接方式,形成合成子多晶型。由于分子排列方式的不同,导致晶体结构不同而形成的多晶型为堆积多晶型。如肖田田等^[38]研究发现了烟酰胺和庚二酸共晶的2种不同构象的共晶体,其中晶型1属三斜晶系,每层通过氢键连接的2个分子在同一个平面上组成堆积结构;晶型2属正交晶系,两对烟酰胺和庚二酸分子与另外2对分子边对面堆积,形成鱼骨状结构,因此该共晶的两个多晶型属堆积多晶型。构象多晶型是指由于活性药物成分和共聚物具有构象异构体而导致的具有不同结构的晶体。

通常共晶的多晶型是在共晶的筛选过程中被意外发现的,迄今尚无科学的筛选系统,但可通过改变传统共晶制备条件来增加多晶型共晶的生成概率,如在溶液结晶法制备共晶时,可使用不同极性的溶剂增加获得共晶的多晶型的可能性^[39]。聚合物诱导的异核化提供了一种从单一溶剂中获得不同成核条件的方法,为发现共晶的多晶型提供了参考^[40]。

7 小结与展望

共晶由于其性能优势及有利于专利保护的特点,在制药领域已获得广泛认可,现如今越来越多的活性药物被设计成为共晶,以改善药物的性能,提高其稳定性和生物利用度。虽然对共晶的溶解度、稳定性、生物利用度等性质已有全面认识,但众多产物某些性质缺陷的问题仍未能攻破,同时传统的筛选方法效率较低,导致理论上可行的共晶药物在实际合成过程中很难获得,故共晶筛选工作不能仅限于传统单一的方法。随着科学技术的深入发展,仅研究某种药物共晶的合成、理化性质鉴别、结构鉴定已不能满足当前需要。未来药物共晶的研究将朝着更广阔的方向探索,如共晶与盐的鉴别技术。此外,共晶的多晶型现象也逐渐受到重视,多个晶型中一般会存在稳态晶型和亚稳态晶型,研究共晶的多晶型,筛选出药物具有更好性能的晶型,是在药物共晶优化其理化性质的基础上,将其改善原料药性能的作用发挥到极致。同时,目前多数共晶的获得还仅局限于试验条件下,上市的共晶药物或与剂型相结合的药物共晶研究相对较少,这是未来的研究方向。

参考文献

- [1] KIMOTO K, YAMAMOTO M, KARASHIMA M, et al. Pharmaceutical Cocrystal Development of TAK-020 with Enhanced Oral Absorption[J]. Crystals, 2020, 10(3): 1-18.
- [2] BOLLA G, NANGIA A. Pharmaceutical cocrystals: Walking the talk[J]. Chemical Communications, 2016, 52(54): 8342-8360.
- [3] FERNANDES GJ, RATHNANAND M, KULKARNI V. Mechanochemical Synthesis of Carvedilol Cocrystals Utilizing Hot Melt Extrusion Technology[J]. Journal of Pharmaceutical Innovation, 2018, 14(9): 1-9.
- [4] NECHIPADAPPU SK, TEKURI V, TRIVEDI DR. Pharmaceutical Co-Crystal of Flufenamic Acid: Synthesis and Characterization of Two Novel Drug-Drug Co-Crystal[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2017, 106(5): 1384-1390.
- [5] DROZD KV, MANIN AN, CHURAKOV AV, et al. Novel drug-drug cocrystals of carbamazepine with para-aminosalicylic acid: screening, crystal structures and comparative study of carbamazepine cocrystal formation thermodynamics [J]. Cryst Eng Comm, 2017, 19(30): 4273-4286.
- [6] TERAOKA R, FUKAMI T, FURUISHI T, et al. Improving the Solid-State Photostability of Furosemide by Its Cocrystal For-

- mation [J]. Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Tokyo), 2019, 67(9): 940 – 944.
- [7] ZHANG Z, FANG J, BO Y, et al. Terahertz and Raman Spectroscopic Investigation of Anti – tuberculosis Drug – Drug CocrySTALLIZATION Involving 4 – aminosalicylic Acid and Pyrazinamide [J]. Journal of Molecular Structure, 2021, 1227: 129547.
- [8] PANZADE P, SHENDARKAR G, SHAIKH S, et al. Pharmaceutical CocrySTALL of Piroxicam: Design, Formulation and Evaluation [J]. Advanced Pharmaceutical Bulletin, 2017, 7(3): 399 – 408.
- [9] LIU M, HONG C, YAO Y, et al. Development of a pharmaceutical cocrySTALL with solution crystallization technology: Preparation, characterization, and evaluation of myricetin – proline cocrySTALLs [J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2016, 107: 151 – 159.
- [10] 陈本川. 治疗心力衰竭新药 —— Entresto [J]. 医药导报, 2015, 34(11): 1547 – 1551.
- [11] 高 缘, 祖 卉, 张建军. 药物共晶研究进展 [J]. 化学进展, 2010, 22(5): 829 – 836.
- [12] CHOQUESILLO – LAZARTE D, NEMEC V, CINČIĆ D. Halogen bonded cocrySTALLs of active pharmaceutical ingredients: Pyrazinamide, lidocaine and pentoxifylline in combination with haloperfluorinated compounds [J]. Cryst Eng Comm, 2017, 19(35): 5293 – 5299.
- [13] STANTON MK, BAK A. Physicochemical Properties of Pharmaceutical Co – Crystals: A Case Study of Ten AMG 517 Co – Crystals [J]. Crystal Growth and Design, 2008, 8(10): 3856 – 3862.
- [14] 金 炆, 陆 祥, 蒋成君. 葛根素 – 吡乙酰胺共晶的制备与表征 [J]. 浙江科技学院学报, 2019, 31(1): 36 – 41.
- [15] SHINOZAKI T, ONO M, HIGASHI K, et al. A Novel Drug – Drug CocrySTALL of Levofloxacin and Metacetamol: Reduced Hygroscopicity and Improved Photostability of Levofloxacin [J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2019, 108(7): 2383 – 2390.
- [16] BHALLA Y, CHADHA K, CHADHA R, et al. Daidzein cocrySTALLs: An opportunity to improve its biopharmaceutical parameters [J]. Heliyon, 2019, 5(11): 1 – 17.
- [17] CHILDS SL, CHYALL LJ, DUNLAP JT, et al. Crystal Engineering Approach to Forming CocrySTALLs of Amine Hydrochlorides with Organic Acids. Molecular Complexes of Fluoxetine Hydrochloride with Benzoic, Succinic, and Fumaric Acids [J]. Journal of the American Chemical Society, 2004, 126(41): 13335 – 13342.
- [18] KASEKAR NM, SINGH S, JADHAV KR, et al. BCS Class II drug loaded protein nanoparticles with enhanced oral bioavailability: *in vitro* evaluation and *in vivo* pharmacokinetic study in rats [J]. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2020, 46(6): 1 – 19.
- [19] BAHR MN, ANGAMUTHU M, LEONHARDT S, et al. Rapid screening approaches for solubility enhancement, precipitation inhibition and dissociation of a cocrySTALL drug substance using high throughput experimentation [J]. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2020, 61(5): 102196.
- [20] HONG C, XIE Y, YAO Y, et al. A Novel Strategy for Pharmaceutical CocrySTALL Generation Without Knowledge of Stoichiometric Ratio: Myricetin CocrySTALLs and a Ternary Phase Diagram [J]. Pharmaceutical Research, 2015, 32(1): 47 – 60.
- [21] ZHANG SH, YANG Z, ZHANG Y, et al. Synthesis, Characterization and Physicochemical Properties of an Ibuprofen Pharmaceutical CocrySTALL [J]. Chinese Journal of Structural Chemistry, 2020, 39(8): 1444 – 1450.
- [22] HASA D, RAUBER GS, VOINOVICH D, et al. CocrySTALL Formation through Mechanochemistry: From Neat and Liquid – Assisted Grinding to Polymer – Assisted Grinding [J]. Angewandte Chemie International Edition, 2015, 54(25): 7371 – 7375.
- [23] YAN Y, CHEN JM, LU TB. Thermodynamics and preliminary pharmaceutical characterization of a melatonin – pimelic acid cocrySTALL prepared by a melt crystallization method [J]. Cryst Eng Comm, 2014, 17(3): 612 – 620.
- [24] PATIL S, UJALAMBKAR V, MAHADIK A. Electrospray technology as a probe for cocrySTALL synthesis: Influence of solvent and coformer structure [J]. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2017, 39: 217 – 222.
- [25] EDDLESTON MD, MADUSANKA N, JONES W. CocrySTALL Dissociation in the Presence of Water: A General Approach for Identifying Stable CocrySTALL Forms [J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2014, 103(9): 2865 – 2870.
- [26] DUGGIRALA NK, FRERICKS SCHMIDT HL, LEI Z, et al. Solid – state characterization and relative formation enthalpies to evaluate stability of cocrySTALLs of an antidiabetic drug [J]. Molecular Pharmaceutics, 2018, 15(5): 1901 – 1908.
- [27] SILVA C, GUIMAR F, RIBEIRO L, et al. Salt or cocrySTALL of salt? Probing the nature of multicomponent crystal forms with infrared spectroscopy [J]. Spectrochimica Acta Part A Molecular & Biomolecular Spectroscopy, 2016, 127: 89 – 95.
- [28] 马 坤. 药物的共晶与盐 [J]. 中国药科大学学报 (中文版), 2012, 43(5): 475 – 480.
- [29] MEKALA R, JAGDISH P, MATHAMMAL R. Synthesis and structure identification of 2 – amino – 4,6 – dimethyl pyrimidine with gallic acid and pimelic acid [J]. Journal of Molecular Structure, 2018, 1164: 501 – 515.
- [30] SWAPNA B, NANGIA A. Epalrestat – Cytosine CocrySTALL and Salt Structures: Attempt To Control E,Z → Z,Z Isomerization [J]. Crystal Growth and Design, 2017, 17(6): 3350 – 3360.
- [31] YU H, ZHANG Y, ZHANG B, et al. Salt or / and CocrySTALL? The Case of the Antidepressant Drug Venlafaxine [J]. Cryst Eng Comm, 2021, 23(14): 2665 – 2672.
- [32] ALI HRH, ALHALAWEH A, MENDES NFC, et al. Solid – state vibrational spectroscopic investigation of cocrySTALLs and salt of indomethacin [J]. Cryst Eng Comm, 2012, 14(20): 6665 – 6674.