

· 综述 ·

药物的共晶与盐

马坤¹, 高静², 马磊^{1*}¹国家食品药品监督管理局药品审评中心, 北京 100038; ²中国药科大学中药制剂教研室, 南京 210009

摘要 药物的固体形态直接影响其安全性与有效性, 共晶和盐作为两种不同的固体形态, 可有效改善药物的理化性质, 是目前制药工业领域的研究热点。本文归纳并总结了共晶和盐的研究现状, 结合 FDA 最新发布的《药物共晶监管分类指南》, 根据各自的物理结构差异, 阐明了共晶和盐的不同定义, 讨论了两者在提高药物溶解度、稳定性和生物利用度等方面的作用和可能存在的问题, 介绍了一些重要的鉴别共晶与盐的现代分析方法。

关键词 共晶; 盐; 质子转移; 客分子

中图分类号 R913 文献标识码 A 文章编号 1000-5048(2012)05-0475-06

Pharmaceutical cocrystals and salts

MA Kun¹, GAO Jing², MA Lei^{1*}¹Center for Drug Evaluation, State Food and Drug Administration, Beijing 100038;²Department of Pharmaceutics of Traditional Chinese Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract New solid forms with modified physicochemical and biopharmaceutical properties can be obtained by introducing different guest molecules to form cocrystals or salts. This approach appears to be an advantageous alternative for pharmaceutical research and development. Inspired by the newly released *Guidance for Industry: Regulatory Classification of Pharmaceutical Cocrystals*, we reviewed the differences between cocrystals and salts in their definition, structure, characterization, regulatory issues and physicochemical properties such as solubility, stability as well as bioavailability. In addition, some newly developed techniques for characterizing cocrystals or salts are also introduced.

Key words cocrystal; salt; proton transfer; guest molecule

对于口服固体制剂而言, 药物的疗效很大程度上取决于活性药物成分(API)的固体形态。不同的药物固体形态具有不同的理化性质, 如熔点、溶解度、溶出速率、稳定性、吸湿性以及生物利用度等。溶解度是药物固有的理化性质, 水溶性较大的药物通常在胃肠液中有较好的溶出速率。然而目前有 40% 以上的候选药物存在溶解性差的问题^[1], 导致其生物利用度不高, 从而限制了临床上的广泛应用。成盐是增加难溶性弱酸、弱碱药物的溶解度最常用的方法。美国专利商标局的一份简要研究表明, 超过 24 000 项获批专利的声明中都含有“用于药用的盐”。事实上, 这一条款已成为专利文件的必备内容^[2]。但成盐仅适用于可解离的药物, 故非离子型药物无法通过成盐来改变药物的理化性质。

目前, 药物共晶及其在修饰 API 理化性质方面的应用开始获得关注。药物共晶可以涵盖所有的 API, 包括酸、碱和非离子化合物^[3]。共晶在药物研发中具有很大的潜在应用价值: 它可以在不改变药物分子共价结构的同时修饰 API 的理化性质^[4]。共晶能够使药物的固体形态更丰富, 尤其是对于无定形、非解离或 pK_a 较低的活性药物成分, 共晶是改变药物固体形态的一种重要手段^[5]。因此, 筛选最佳的药物固体形态在科学研究以及临床应用上具有重要作用。

1 定义与结构差异

近年来共晶技术已成为药物研发的新途径。在理论上, 对于特定的活性药物成分, 潜在形成共晶的数量要远

远超过其成盐的数量。FDA 针对药物共晶的研发趋势,于 2011 年 11 月发布了《药物共晶监管分类指南》(Guidance for Industry: Regulatory Classification of Pharmaceutical Cocrycstals)。指南建议,当药物与某种辅料形成共晶后,可以将药物共晶作为“制剂中间体”来管理和控制。因此,共晶无需单独作为药品进行注册,但根据 FDA 的药品注册分类,可药用盐则作为原料药(二类药品管理档案)进行管理和控制。

共晶是 API 与其他生理上可接受的酸、碱、非离子化合物,通过氢键、范德华力、 π - π 堆积作用、卤键等非共价键作用下结合而成的晶体,其中 API 与共晶形成物的纯态在室温下均为固体^[6];盐是质子从酸性组分向碱性组分转移,通过 API 与酸或碱之间的离子键作用结合而成的复合物(图 1)^[7-8]。

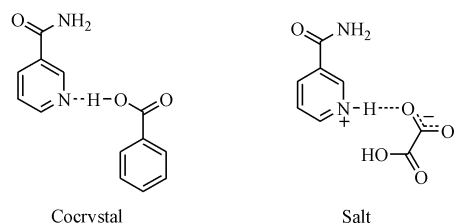


Figure 1 Pharmaceutical cocystal and salt^[8]

根据 FDA《药物共晶监管分类指南》,共晶是在同一晶格中包含 2 种或以上不同分子的结晶物质;而盐则是由金属或类金属基团取代部分或全部酸性氢而形成的离子或电价键的结晶化合物。

共晶和盐的差异在于质子传递的程度^[9]。如果 API 和客分子的 ΔpK_a [$pK_a(\text{base}) - pK_a(\text{acid})$] < 0 ,可忽略酸碱间的质子转移,各组分仅依靠非共价键连接,这时形成的复合物为共晶;如果 $\Delta pK_a > 3$,各组分完全离子化而成盐;如果 $0 < \Delta pK_a < 3$,质子转移和离子化的程度不可预测(表 1),需要采用光谱分析方法确定质子化状态与氢键强度^[10]。以抗癫痫药加巴喷丁为例,药物与 3-羟基苯甲酸之间未发生质子传递,形成的复合物为共晶,与水杨酸形成盐,而与对羟基苯甲酸由于质子的部分传递而无法确定生成盐或是共晶(图 2)^[11]。大部分酸碱复合物的 ΔpK_a 或大于 1,或小于 3,少数情况落于两者之间^[10],所以 ΔpK_a 是判断共晶与盐的重要手段之一。但在有些情况下,仅通过 ΔpK_a 并不能有效的判断所形成的固体形态为共晶或者盐,因为分子的位阻效应^[11]、结晶环境和温度^[12] 等都有可能影响质子的传递。

Aakery 等^[13]对 CSD 数据库中的 100 种共晶和 130 种盐进行结构分析,结果表明,盐的晶格常常具有不确定的组成(包括溶剂化物和化学计量比)。而共晶却较少出现

类似情况(表 2)。

Table 1 2-Aminopyrimidine complexes with carboxylic acids^[10]

Guest	ΔpK_a	API: Guest	Solid form
2-Aminobenzoic acid	-1.08	1:2	Cocystal
Cyclohexane-1,3-cis,	0.14	1:1	Salt
5-cis-tricarboxylic acid			
Terephthalic acid	0.37	1:1	Cocystal
2-Naphthoyleacetic acid	0.68	1:2	Salt + cocystal
Trichloroacetic acid	3.77	1:1	Salt

API: active pharmaceutical ingredient

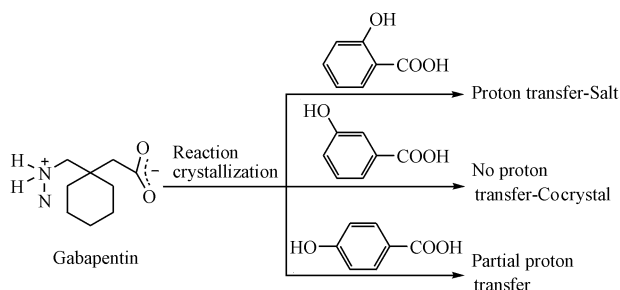


Figure 2 Reaction crystallization of gabapentin with three different hydroxybenzoic acid^[11]

Table 2 Lattice contents in 100 cocystals and 130 salts obtained from the CSD^[13]

Solid form	Solvates /%	Unexpected stoichiometry of the two reactants /%	Unexpected lattice composition (total) /%
Cocystal	5	1	6
Salt	19	14	33

2 理化性质的差异

同一药物的不同固体形态往往具有不同的理化性质。共晶与盐都是在结晶过程中引入客分子,改变 API 的分子排列和堆积方式^[14],导致分子间作用力和晶格能发生改变,从而造成了共晶和盐理化性质(如熔点、溶解度、稳定性和生物利用度等)的差异^[15]。

2.1 熔点

影响熔点的因素有很多,如药物的化学结构、晶胞结构、分子间作用力、分子对称性以及构象自由度等^[16-17]。一般来说,晶体分子的对称性较高或者氢键作用力较强可使分子间作用力增强,导致熔点升高^[17]。熔点高的药物,稳定性好,但溶解度、溶出度较差,可能导致生物利用度较低,无法满足临床需要,而低熔点又会对药物的加工处理、干燥和稳定性带来隐患。因此适当改变某些药物的熔点对于其应用很有必要。共晶和盐由于另一组分的引入,晶体中的分子间相互作用力发生改变,因而与原药物相比熔点可能会变化。Schultheiss 等^[18]对 50 种共晶的熔点进行研究,结果表明,超过 50% 共晶的熔点介于 API 和客分子的熔点之间,40% 共晶的熔点低于 API 和客分子。

2.2 溶解度

药物的溶解度是处方前研究的重要内容。溶解度较低的药物,溶出是吸收的限速过程,可以通过改变药物固体形态的方法提高药物的溶解度,改善药物的吸收,从而提高药物的生物利用度^[19]。

增加药物溶解度的常用方法有成盐、固体分散体或微粉化等。目前的研究表明,共晶也是改善药物溶解性的有效方法之一^[20]。由于形成共晶后药物原有的晶格堆积和分子排列方式发生了变化,所以药物溶解时与溶剂之间的相互作用发生改变,特别是溶液中的共晶形成物可能会影响这种溶质-溶剂作用或是改变原溶剂的一些性质,如 pH,故形成共晶后药物的溶解度可能会得到改善。

诺氟沙星在水中的溶解度极低,通过制备与琥珀酸、马来酸和丙二酸的盐以及诺氟沙星-异烟酰胺共晶,可以增加原药物的溶解度^[21]。呋塞米与胞嘧啶、腺嘌呤、咖啡因形成共晶后,溶解度与原药物相比分别提高了 11 倍、7 倍和 6 倍^[22]。紫檀芪是一种水难溶性药物,由于自身化学结构的原因无法成盐,将其与哌嗪制成共晶后,溶解度提高了 6 倍^[23]。

药物共晶的溶解度与客分子的种类相关。Childs 等^[24]制备并考察了盐酸氟西汀的 3 种共晶,这些共晶的溶解度实验表明,随着客分子种类的不同,共晶的溶解度也随之改变。其中:盐酸氟西汀与苯甲酸形成共晶后溶解度减小;与琥珀酸形成共晶后溶解度基本无变化;与富马酸形成共晶后溶解度得到提高。因此,在制备共晶时选择合适的客分子有助于提高药物的溶解度。

盐的溶解度也与反离子的选择有关。为了提高药物的溶解度和溶出速率,常用氯离子作为成盐的反离子。但由于人体胃肠道内存在着大量的 Cl^- ,应注意同离子效应对溶解度的影响^[25]。研究发现,氟哌啶醇的甲磺酸盐的溶解度高于盐酸盐^[26]。在有些情况下,由于共晶的 $\Delta pK_a < 0$,溶解时 API 在溶液中为分子状态,而盐在溶液中以离子形式存在,所以盐的水溶性往往高于共晶^[10]。Cooke 等^[27]考察了糖精与客分子形成的 10 种盐和 1 种共晶,发现糖精的盐比其共晶更易溶。对于某些水溶性大不易制备成缓释制剂的药物,可以通过将药物与相对分子质量和疏水性较大的酸或碱成盐,降低药物的溶解度以及溶出速率,达到缓释效果^[28]。如抗抑郁药曲唑酮的市售为盐酸盐,将其与甲苯磺酸成盐后可以降低原药物的水溶性,可用于减缓吸收从而提高患者的顺应性^[29]。

2.3 稳定性

药物的稳定性是保证产品质量以及安全疗效的重要指标。如果药物分解变质,不仅使疗效降低,甚至可能产生不良反应。研究表明,许多药物分子都带有能够与客分子相互作用的官能团,因此可以通过引入合适的客分子改变药物所处的酸碱微环境来改善 API 的稳定性^[30]。对于

某些吸湿性较强、易于与水作用发生降解的药物,形成共晶或盐后,原有药物的晶体堆积结构和分子排列方式被打破,形成新的固体形态,保护药物不受水分子的攻击,有利于提高其化学稳定性。

晶体化合物的稳定性与晶格能有关。熔点是决定物质稳定性的一个重要影响指标^[25]。共晶的熔点一般介于 API 与客分子之间或低于两者,而 API 与一些常用的反离子成盐后熔点会高于两者。因此,药物形成共晶后的稳定性可能不如盐型或药物单体。除此之外,其他因素也可能影响共晶的稳定性,因为对于共晶来说,必须考虑溶液稳定性,以避免共晶分解为溶解度较低的母体药物产生沉淀。如塞来昔布-烟酰胺共晶在加入水、十二烷基磺酸钠或聚维酮粉末时会发生分解^[31]。

但在有些情况下,成盐并不一定能提高药物的稳定性。据研究发现,某些药物成盐后易发生分解和吸湿,这表明在设计药物盐型时,吸湿性与共轭酸的强度也是需要考虑的重要因素^[25]。

共晶的稳定性与客分子的种类有关。咖啡因在高湿条件下易转化为水合物。稳定性试验结果表明,咖啡因与草酸形成共晶后,在高湿度条件下放置 7 周仍然稳定;与戊二酸制成共晶后,迅速转变为咖啡因水合物并且吸湿严重,稳定性较差不如原药物;而酸性较强的草酸所构成的共晶最稳定,这表明设计共晶时,API 和客分子之间的酸碱作用不容忽视^[32]。例如,阿德福韦酯对湿和热不稳定,易水解成阿德福韦单特戊酸甲基酯,将其制备成阿德福韦酯-糖精共晶,其稳定性较原药物有极显著的提高。原药物在 60 °C 下放置 18 d 后,粉末结块,并几乎完全降解,而共晶的外观及含量均没有明显变化,有关物质变化小^[33]。

2.4 生物利用度

生物利用度是评价药品质量与药物疗效的一个重要指标。不同的固体形态,分子空间排列不同,因而溶解度和溶出速率存在差异,直接影响药物在体内的吸收和生物利用度。共晶与盐都可以有效改善药物的溶解度,从而提高生物利用度。虽然关于共晶生物利用度方面的报道不多,但共晶确实能够在不破坏药物化学结构的同时,提高药物的生物利用度^[34]。

同一种药物形成盐或共晶往往会影响药物的疗效,选择合适的固体形态有助于提高药物的疗效。对于可解离的药物,常用药理学上可接受的酸或碱与之成盐来提高生物利用度^[28]。吡罗昔康是难溶性药物,在极性与非极性溶剂中的溶解度均很低。Gwak 等^[35]将其制成乙醇胺盐后,能有效提高生物利用度。

伊曲康唑是亲脂性三唑类抗真菌药物,极难溶于水,市售商品 Sporanox 为无定形伊曲康唑的胶囊制剂,口服绝对生物利用度低。将伊曲康唑与苹果酸制成共晶后,其生物利用度与市售制剂无显著性差异^[34]。槲皮素是黄酮醇类化合

物,由于其水溶性较差,口服生物利用度低,限制了临床上的应用。Smith 等^[36]将槲皮素与咖啡因制成共晶,药物在水中的溶解度提高了 14 倍,生物利用度提高了近 10 倍。

2.5 安全性与有效性

在设计盐和共晶时,引入客分子的毒性也是需要考察的重要因素。可用于形成药物共晶的客分子范围很广,许多一般被认为安全(generally recognized as safe, GRAS)的固体材料都可以与相应的 API 形成共晶,如食品添加剂、药用辅料、维生素、矿物质、氨基酸以及其他的 API 等,而药理学上可用并且无毒的酸或碱较少。一项研究表明,仅有 10 种可用于成盐的酸性客分子的使用率超过 1%,而碱性客分子的可用范围更窄^[37],这大大限制了盐的应用。

某些化合物成盐后可能在体内析出,降低溶出速率和生物利用度,影响药效,从而产生不良反应,甚至造成医疗事故,故选择合适的成盐离子对药物的安全性和有效性至关重要。由于人体内存在大量的 Na^+ 与 Cl^- ,微量增加两种离子并不会影响人体正常的生理机能,所以将有机弱酸、弱碱药物制成钠盐或盐酸盐最为常用。但有些离子本身具有生物活性,成盐后可能引起不良反应。如镇痛药马来酸普拉朵林由于马来酸根在肾小管中解离形成了马来酸,而造成肾毒性^[38]。因此,对于不常用的成盐离子,必须进行安全性评价。与之类似,对共晶客分子的选择也非常重要,除了那些本身就具有生理活性的客分子需要进行安全评价外,在个别情况下,无毒性的两种分子形成共晶有时候也会产生致命的危害。如 2004 ~ 2007 年美国爆发了猫狗因摄入含有三聚氰胺和氰尿酸的宠物食品而造成肾衰竭的大规模疫情。三聚氰胺本身为低毒性,可以与氰尿酸形成溶解度很小的三聚氰胺-氰尿酸共晶,沉积于肾小管中,进而造成肾毒性^[39]。

3 共晶与盐的表征与区分

常用于判断盐和共晶的方法包括单晶 X 射线衍射、固态核磁共振和 X 射线光电子能谱。

3.1 单晶 X 射线衍射(single crystal X-ray diffraction)

单晶 X 射线衍射是判断固体药物是否发生质子转移或形成氢键最常用的方法^[40]。通过单晶 X 射线衍射能够测定出单晶的晶体结构,在原子分辨率上了解晶体中原子的三维空间排列,获得有关键长、键角、分子构型和构象、分子间相互作用和堆积等大量微观信息^[10]。但有时不容易培养出满足单晶衍射测试需求的完美单晶^[7]。

Tsutsumi 等^[41]用单晶 X 射线衍射测试并解析了咪唑啉与马来酸、半富马酸、半琥珀酸形成的盐和共晶的结构。如果羧酸发生了质子传递,C-O(长键)与 C-O(短键)的键长比值将非常接近。咪唑啉 3 种复合物中马来酸,半富马酸,半琥珀酸的 C-O 长键与短键的比值如表 3 所示。在咪唑啉与马来酸的复合物中,马来酸羧基团的 C-O 键长比

值为 1.012,而对于另外两种酸的复合物,羧基团的 C-O 键长比值分别为 1.075 和 1.062。马来酸的羧基团自身可以形成分子内氢键,此时并无质子转移发生,其 C-O 键长比值为 1.065,因此,通过对咪唑啉与 3 种酸形成的晶体结构分析表明,药物和马来酸形成了有质子转移过程的盐,而与半富马酸和半琥珀酸则分别形成共晶(图 3)。

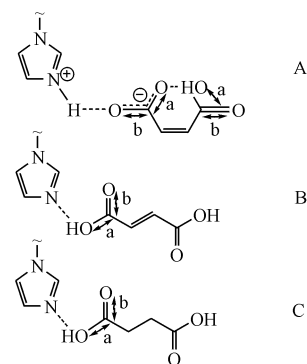


Figure 3 Interaction between the imidazole group of miconazole and dicarboxylic acids^[41]

A; Maleate; B; Hemifumarate; C; Hemisuccinate

Table 3 Ratio of the C-O(long) to C-O(short) bond lengths of miconazole crystals formed with dicarboxylic acids^[41]

Drug	C-O(long)	C-O(short)	Ratio (long/short)
Maleate	1.265 ^a	1.250 ^a	1.012
	1.298 ^b	1.219 ^b	1.065
Hemifumarate	1.291	1.201	1.075
Hemisuccinate	1.275	1.201	1.062

^a C-O(long) and C-O(short) bond lengths of maleic acid interacted with the imidazole of miconazole.

^b C-O(long) and C-O(short) bond lengths of maleic acid formed an intramolecular hydrogen bond.

对 2-氨基吡啶盐及其共晶的研究中,也通过测定单晶结构中的 C-O 键长以及它们的差 $\Delta D_{\text{C-O}}$ 来区分盐与共晶,因为羧酸阴离子中两个 C-O 键长值较为相近,而中性羧酸基团的 C-O 键长值则明显不同。对于 2-氨基吡啶体系,当 $\Delta D_{\text{C-O}} < 0.03 \text{ \AA}$ 时为盐;当 $\Delta D_{\text{C-O}} > 0.08 \text{ \AA}$ 为共晶,但应注意,对于不同的体系,该值的大小会有所不同^[14]。

3.2 固态核磁共振(ssNMRC)

对于一些难以培养出单晶的样品,ssNMRC 成为鉴别盐与共晶的最有效方法。ssNMRC 是一种重要的结构分析手段,它可以从分子水平研究固体材料的微观结构,研究各种核周围不同的局域环境^[42],测定供体或受体官能团的质子化程度^[43]。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,例如 C^{13} ssNMRC^[42] 与 N^{15} ssNMRC^[7] 可以分别测定出羧酸基团与含 N 杂环的质子化状态与氢键强度,从而有效区分共晶和盐。

不同固体形态间分子内相同原子的化学环境不同,表

现为化学位移的差异。通过 ^{15}N ssNMRC 检测茶碱及其两种复合物,茶碱-草酸复合物中 $\text{C}=\text{N}$ 官能团的化学位移与原药物相比变化不明显,表明分子间未发生质子传递,可判断此复合物为共晶;相反,茶碱-5-磺基水杨酸复合物中 $\text{C}=\text{N}$ 官能团向低频位移了 50,可见分子间发生了质子转移,形成的复合物为盐^[43]。

3.3 X 射线光电子能谱

X 射线光电子能谱(XPS)是以 X 射线为激发光源的光电子能谱。广泛应用于固体样品的元素分析、化合物结构鉴定以及元素价态鉴定等,可以作为单晶 X 射线衍射与 ss-NMRC 鉴别盐与共晶的辅助手段。与 ssNMRC 相似,XPS 所产生的化学位移与化学环境的改变密切相关^[43]。

Stevens 等^[40]报道了 15 种已知酸碱复合物($\Delta\text{p}K_{\text{a}}$ 范围在 $-3.9 \sim +17.7$)的 XPS 研究,并检测了各自 N 原子受体的 $\text{N}1\text{s}$ 结合能的 XPS 峰。未质子化的 N 原子结合能约为 399.5 eV,质子化后升高至 401.9 eV。以 15 种受体的 $\text{N}1\text{s}$ 的 XPS 峰对酸碱间的 $\Delta\text{p}K_{\text{a}}$ 作图(图 4)。结果表明,成盐后结合能从 399.6 eV 变成 401.7 eV。可见,质子转移会引起 N 元素的特征峰移动。在茶碱-5-磺基水杨酸盐及其共晶的研究中,茶碱中的 $\text{C}=\text{N}$ 官能团向结合能增加的方向位移了 2.3 eV,并且出现新的 $\text{C}=\text{NH}^+$ 峰,表明了盐的形成;而在茶碱-草酸共晶中无此峰, $\text{C}=\text{N}$ 基团未发生明显的位移^[44]。

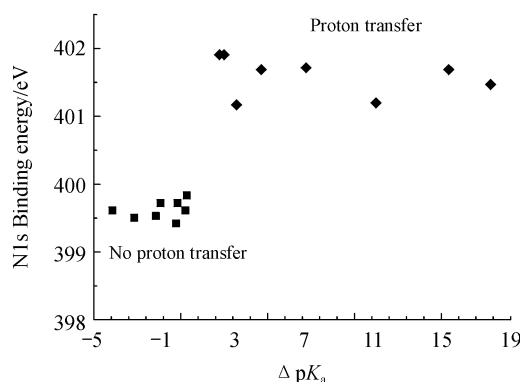


Figure 4 Correlation between $\text{N}1\text{s}$ binding energy and $\Delta\text{p}K_{\text{a}}$, illustrating that XPS clearly distinguishes between protonated and unprotonated nitrogen^[40]

4 展 望

共晶和盐在改善药物理化性质和提高成药性方面具有广泛的发展优势和潜在的商业利益。甘氨酸茶碱钠片剂 Asbron[®]是一种已上市的共晶制剂,临床研究表明,与茶碱、氨茶碱相比,甘氨酸茶碱钠具有更好的水溶性以及耐受性。但随着研究的逐步深入,科研工作者们越来越意识到共晶和盐的发展仍面临诸多挑战。在药物共晶和盐型的开发过程中,需综合考虑溶解度、稳定性、安全性与有效性等因素。研究和掌握药物盐与共晶的性质对于药物研

发,提高药物的临床疗效等具有重要作用。与大量药物盐已成功进入临床使用相比较,共晶药物还处于发展的开始阶段,从其固体结构形态的基础研究到药用性能的应用基础研究以及生产实施和质量控制等各个方面都还有待深入的研究。

参 考 文 献

- [1] Leung DH, Lohani S, Ball RG, *et al.* Two novel pharmaceutical cocrystals of a development compound—screening, scale-up, and characterization[J]. *Cryst Growth Des*, 2012, **12** (3): 1 254 – 1 262.
- [2] Trask AV. An overview of pharmaceutical cocrystals as intellectual property[J]. *Mol Pharm*, 2007, **4** (3): 301 – 309.
- [3] Sunil SL, Nayak SK, Hathwar VR, *et al.* Role of fluorine in weak interactions in co-crystals [M]//Thurston D. *Pharmaceutical salts and co-crystals*. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2011: 29 – 43.
- [4] Fleischman SG, Kuduva SS, McMahon JA, *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.
- [5] Li Z, Yang BS, Jiang M, *et al.* A practical solid form screen approach to identify a pharmaceutical glutaric acid cocrystal for development[J]. *Org Process Res Dev*, 2009, **13** (6): 1 307 – 1 314.
- [6] Lara-Ochoa F, Espinosa-Pérez G. Cocrystals definitions [J]. *Supramol Chem*, 2007, **19** (8): 553 – 557.
- [7] Li ZJ, Abramov Y, Bordner J, *et al.* Solid-state acid-base interactions in complexes of heterocyclic bases with dicarboxylic acids: crystallography, hydrogen bond analysis, and ^{15}N NMR spectroscopy[J]. *J Am Chem Soc*, 2006, **128** (25): 8 199 – 8 210.
- [8] Hathwar VR, Pal R, Row TNG. Charge density analysis of crystals of nicotinamide with salicylic acid and oxalic acid; an insight into the salt to cocrystal continuum[J]. *Cryst Growth Des*, 2010, **10** (8): 3 306 – 3 310.
- [9] Das B, Baruah JB. Assemblies of cytosine within H-bonded network of adipic acid and citric acid[J]. *J Mol Struct*, 2011, **1 001** (1/2/3): 134 – 138.
- [10] Childs SL, Stahly GP, Park A. The salt-cocrystal continuum: the influence of crystal structure on ionization state[J]. *Mol Pharm*, 2007, **4** (3): 323 – 338.
- [11] Reddy IS, Bethune SJ, Kampf JW, *et al.* Cocrystals and salts of gabapentin: pH dependent cocrystal stability and solubility[J]. *Cryst Growth Des*, 2009, **9** (1): 378 – 385.
- [12] Bond AD. Fundamental aspects of salts and co-crystals [M]// Thurston D. *Pharmaceutical salts and co-crystals*. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2011: 9 – 28.
- [13] Aakery CB, Fasulo ME, Desper J. Cocrystal or salt: does it really matter[J]. *Mol Pharm*, 2007, **4** (3): 317 – 322.

- [14] Stanton MK, Bak A. Physicochemical properties of pharmaceutical co-crystals; a case study of ten AMG 517 cocrystals [J]. *Cryst Growth Des*, 2008, **8**(10): 3 856 – 3 862.
- [15] Rodríguez-Hornedo N, Nehm SJ, Seefeldt KF, *et al.* Reaction crystallization of pharmaceutical molecular complexes [J]. *Mol Pharm*, 2006, **3**(3): 362 – 367.
- [16] Katritzky AR, Jain R, Lomaka A, *et al.* Perspective on the relationship between melting points and chemical structure [J]. *Cryst Growth Des*, 2001, **1**(4): 261 – 265.
- [17] Simperler A, Watt SW, Bonnet PA, *et al.* Correlation of melting points of inositols with hydrogen bonding patterns [J]. *CrystEngComm*, 2006, (8): 589 – 600.
- [18] Schultheiss N, Newman A. Pharmaceutical cocrystals and their physicochemical properties [J]. *Cryst Growth Des*, 2009, **9**(6): 2 950 – 2 967.
- [19] Mathur V, Satrawala Y, Rajput MS. Biopharmaceutical performance and stability of co-crystal [J]. *Int J Pharm Front Res*, 2011, **1**(1): 135 – 145.
- [20] Qiao N, Li M, Schlindwein W, *et al.* Pharmaceutical cocrystals; an overview [J]. *Int J Pharm*, 2011, **419**(1/2): 1 – 11.
- [21] Basavoju S, Boström D, Velaga SP. Pharmaceutical cocrystals and salts of norfloxacin [J]. *Cryst Growth Des*, 2006, **6**(12): 2 699 – 2 708.
- [22] Goud NR, Gangavaram S, Suresh K, *et al.* Novel furosemide cocrystals and selection of high solubility drug forms [J]. *J Pharm Sci*, 2012, **101**(2): 664 – 680.
- [23] Bethune SJ, Schultheiss N, Henck JO. Improving the poor aqueous solubility of nutraceutical compound pterostilbene through cocrystal formation [J]. *Cryst Growth Des*, 2011, **11**(7): 2 817 – 2 823.
- [24] Childs SL, Chyall LJ, Dunlap JT, *et al.* Crystal engineering approach to forming cocrystals of amine hydrochlorides with organic acids. Molecular complexes of fluoxetine hydrochloride with benzoic, succinic, and fumaric acids [J]. *J Am Chem Soc*, 2004, **126**(41): 13 335 – 13 342.
- [25] Gould PL. Salt selection for basic drug [J]. *Int J Pharm*, 1986, **33**(1/2/3): 201 – 217.
- [26] Li S, Wong S, Sethia S, *et al.* Investigation of solubility and dissolution of a free base and two different salt forms as a function of pH [J]. *Pharm Res*, 2005, **22**(4): 628 – 635.
- [27] Cooke CL, Davey RJ. On the solubility of saccharinate salts and cocrystals [J]. *Cryst Growth Des*, 2008, **8**(10): 3 483 – 3 485.
- [28] Morissette SL, Almarsson Ö, Peterson ML, *et al.* High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids [J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2004, **56**(3): 275 – 300.
- [29] Ware EC, Lu DR. An automated approach to salt selection for new unique trazodone salts [J]. *Pharm Res*, 2004, **21**(1): 177 – 184.
- [30] Chow K, Tong HHY, Lum S, *et al.* Engineering of pharmaceutical materials; an industrial perspective [J]. *J Pharm Sci*, 2008, **97**(8): 2 855 – 2 877.
- [31] Remenar JF, Peterson ML, Stephens PW, *et al.* Celecoxib; nicotinamide dissociation; using excipients to capture the cocrystal's potential [J]. *Mol Pharm*, 2007, **4**(3): 386 – 400.
- [32] Trask AV, Motherwell WDS, Jones W. Pharmaceutical cocrystallization; engineering a remedy for caffeine hydration [J]. *Cryst Growth Des*, 2005, **5**(3): 1 013 – 1 021.
- [33] Gao Y, Zu H, Zhang JJ. Enhanced dissolution and stability of adefovir dipivoxil by cocrystal formation [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, **63**(4): 483 – 490.
- [34] Shan N, Zaworotko MJ. The role of cocrystals in pharmaceutical science [J]. *Drug Discov Today*, 2008, **13**(9): 440 – 446.
- [35] Gwak H, Choi J, Choi H. Enhanced bioavailability of piroxicam via salt formation with ethanolamines [J]. *Int J Pharm*, 2005, **297**(1/2): 156 – 161.
- [36] Smith AJ, Kavuru P, Wojtas L, *et al.* Cocrystals of quercetin with improved solubility and oral bioavailability [J]. *Mol Pharm*, 2011, **8**(5): 1 867 – 1 876.
- [37] Trask AV, Motherwell WDS, Jones W. Physical stability enhancement of theophylline via cocrystallization [J]. *Int J Pharm*, 2006, **320**(1/2): 114 – 123.
- [38] Verbeeck RK, Kanfer I, Walker RB. Generic substitution; the use of medicinal products containing different salts and implications for safety and efficacy [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2006, **28**(1/2): 1 – 6.
- [39] Biswas N. Solid forms and pharmacokinetics [M] // Thurston D. *Pharmaceutical salts and co-crystals*. Cambridge; Royal Society of Chemistry, 2011: 128 – 153.
- [40] Stevens JS, Byard SJ, Seaton CC, *et al.* Crystallography aided by atomic core-level binding energies; proton transfer versus hydrogen bonding in organic crystal structures [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2011, **50**(42): 9 916 – 9 918.
- [41] Tsutsumi S, Iida M, Tada N, *et al.* Characterization and evaluation of miconazole salts and cocrystals for improved physicochemical properties [J]. *Int J Pharm*, 2011, **421**(2): 230 – 236.
- [42] Vogt FG, Clawson JS, Strohmeier M, *et al.* Solid-state NMR analysis of organic cocrystals and complexes [J]. *Cryst Growth Des*, 2009, **9**(2): 921 – 937.
- [43] Stevens JS, Byard SJ, Schroeder SLM. Salt or co-crystal? Determination of protonation state by X-ray photoelectron spectroscopy (XPS) [J]. *J Pharm Sci*, 2010, **99**(11): 4 453 – 4 457.
- [44] Stevens JS, Byard SJ, Muryn CA, *et al.* Identification of protonation state by XPS, solid-state NMR, and DFT; characterization of the nature of a new theophylline complex by experimental and computational methods [J]. *J Phys Chem B*, 2010, **114**(44): 13 961 – 13 969.