综述

热分析技术在药物共晶研究中的应用

王　丽，袁鹏辉，杨德智，张　丽*，吕　扬
（北京协和医学院&中国医学科学院药物研究所药物晶型研究中心，晶型药物研究北京市重点实验室，北京 100050）

摘要：药物共晶一般是活性药物成分和适当的共晶形成物通过非共价键结合堆积形成的多组分药物体系。通过形成共晶，可有效改善固体化学药物的溶解度、稳定性等理化性质，进而提高其生物利用度，目前已成为晶型药物研究领域的热点。热分析技术是指在程序控温下，观察记录被测物质的热力学或物理参数随温度变化关系的一类技术，在药物研发和质量控制方面均发挥着重要作用。热分析技术作为有效分析表征方法在药物共晶筛选中已被广泛应用，同时应用各种热分析技术可对药物共晶的理化性质与热力学行为进行深入研究。本研究综述了近年来应用各种热分析技术在药物共晶研究中取得的研究进展，以期为今后热分析技术在药物共晶研究中的应用提供参考。

关键词：药物共晶；热分析技术；联用技术
中图分类号：R917　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)03-0290-09
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.03.002

Application of Thermal Analysis Methods in Drug Cocrystals

WANG Li, YUAN Penghui, YANG Dezhi, ZHANG Li*, LYU Yang
(*Beijing City Key Lab. of Polymorphic Drugs, Center of Pharmaceutical Polymorphs, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050*)

ABSTRACT: Drug cocrystals generally refer to the multi-component drug system composed of active pharmaceutical ingredients and cocrystal formers, which are bound by non-covalent bonds. The formation of cocrystal can effectively improve the physicochemical properties of solid chemical drugs such as solubility and stability, and thus enhance their bioavailability, which has become a hot spot in the field of crystalline drug research. Thermal analysis techniques are a class of techniques that observe and record the temperature-dependent thermodynamic or physical parameters of a substance under a controlled temperature program, and play an important role in drug development and quality control. Thermal analysis techniques have been widely used as effective analytical characterization methods in the screening of drug cocrystal, and the application of various thermal analysis techniques enables in-depth studies of the physicochemical properties and thermodynamic behaviors of drug cocrystals. In order to provide some references for the application of thermal analysis techniques in the study of drug cocrystals, the recent progress in the application of various thermal analysis techniques in research of drug cocrystals is reviewed in this paper.

Key Words: drug cocrystal; thermal analysis technique; coupling technique

热分析技术是研究物质在程序升温或降温过程中发生的各种理化性质变化，在药物研究领域发挥着重要作用，特别是质量监控和药品研发环节[1]。它不仅能提供药物的各种热力学参数，还可给出有参考价值的动力学数据。

近年来，药物共晶作为固体药物开发的一种

收稿日期：2021-09-15
基金项目：中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费(2021-RW350-001)、国家重点研发计划(2016YFC1000901)
作者简介：王　丽(1999—)，女，硕士研究生，专业方向：药物多晶型与共晶。
通信作者：张　丽(1981—)，女，博士，副研究员，硕士生导师，从事晶型药物与药物质量控制及检测分析方法研究。
E-mail：zhangl@imm.ac.cn

新候选方案引起了相关研究人员的广泛关注[2]。药物共晶由活性药物成分（active pharmaceutical ingredient，API）和适当的共晶形成物（cocrystal former，CCF）组成[3]，是在原有单一原料药晶型研究的基础上通过引入CCF组成的多组分药物体系，而不是一种新的原料药。一般来说，共晶中的API与CCF是通过非共价键（主要是氢键）相互作用、π-π堆积、范德华力等其他弱相互作用结合[4]。在创新药物研发中，药物共晶被视作一种新的固体状态，其无需任何化学修饰就可改善药物的理化性质和生物活性[5—6]，如溶解性、稳定性和生物利用度[7—11]，已成为一种提高API成药性的新兴技术。然而，制备共晶的过程会受到很多因素影响，如制备方法、API与CCF之间的配比、制备时采用的溶剂系统、温度、湿度等，最终成功形成的药物共晶也需要经过大量的筛选与分析研究。

热分析技术可研究样品在程序控温过程中所发生的物理变化（如晶型转变、相态改变和吸附等）和化学变化（如脱水、化合和分解等）[1]，因此不仅可作为一类直观、快速的药物共晶表征方法，同时也是药物共晶筛选的重要技术手段。热分析过程可以深入研究待测物质的相变过程，例如熔融、升华、转晶过程等，并根据Van't Hoff方程对其进行晶型和共晶鉴别以及纯度测定。此外，在药物晶型研究中，热分析技术也是研究晶型样品稳定性的主要手段之一。

虽然热分析技术在药物研究领域应用广泛，但对于多元体系形成的药物共晶，传统单一的热分析技术已无法对其进行全面详细的表征。为了改进这一弊端，多种热分析方法的联用技术开始受到研究者们的广泛重视。

本研究综述了近年来在药物共晶研究领域中不同热分析技术的应用，主要包括：差热分析（differential thermal analysis，DTA）法、差示扫描量热（differential scanning calorimetry，DSC）法、热重分析（thermogravimetry，TG）法、热载台显微镜（hot-stage microscopy，HSM）法以及多种热分析联用技术等，主要应用于药物共晶的筛选、检测、定性分析、定量分析以及稳定性研究等方面。

1 常用热分析技术的应用进展

1.1 DTA法

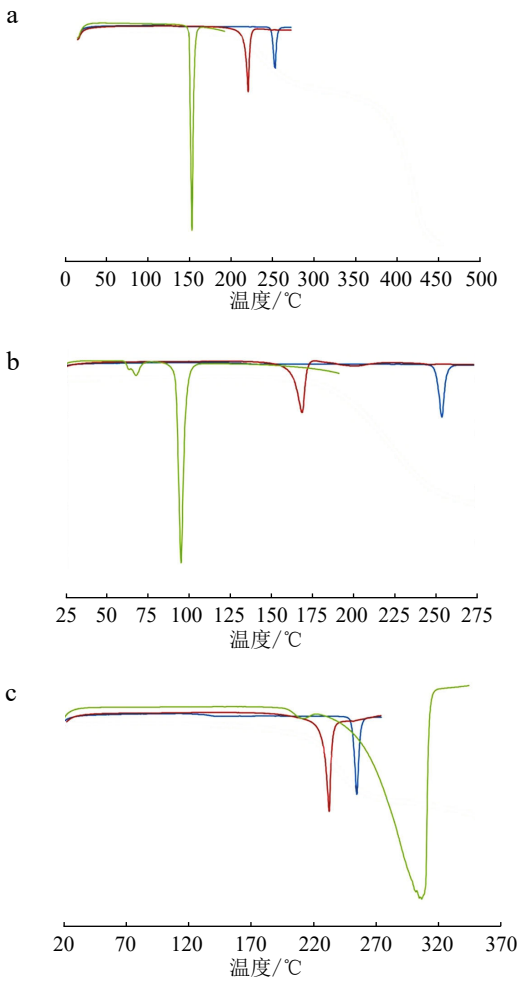
DTA法的原理是通过测量待测物和参比物之间温度差与温度的关系，对待测物质进行分析。在程序控温下，物质内部发生物理化学变化，从而发生吸热或放热，根据吸热峰或放热峰的形状和温度的不同，表现出特有的差热曲线[12]，从而可对不同共晶进行鉴别分析。

NOONAN等研究了一种新型抗疟疾的咪唑并哒嗪类药物的先导化合物（MMV），通过与己二酸（ADIP）、戊二酸（GLUT）和富马酸（FUM）分别形成共晶，可有效提高MMV的溶解性从而提高API的血药浓度和生物利用度[13]。通过DTA曲线可得知（图1[13]），MMV-ADIP、MMV-GLUT、MMV-FUM分别在215、160、222 ℃处有1个吸热峰，而MMV、ADIP、GLUT、FUM的熔点分别为245、150、92、216 ℃，表明3种共晶是不同于API和CCF的新物质。ADIP和GLUT的DTA曲线显示其吸热峰尖锐，说明这2种晶态物质的晶型纯度高。虽然DTA在药物共晶热降解稳定性研究中具有简便、快速、重现性好等优点[14]，但其在通常情况下用作定性分析，测定微量样品时灵敏度较低，因此在使用时需要和其他热表征方法联用以确保数据的准确性。

1.2 DSC法

DSC法是热分析中最常用的方法之一[15]，即在程序控制温度下，测量输入到样品和参比物的功率差（如以热的形式）与温度的关系[16]。DSC法可测定多种热力学和动力学参数，如熔化热、相图、结晶速率、样品纯度等[17—20]，因此在药物共晶研究方面的应用越来越广泛。

目前DSC法多用于药物共晶的定性分析，主要是基于不同药物共晶具有不同的热效应，在DSC图谱中主要表现为吸热峰或放热峰数量和位置的差异。WANG等采用DSC法对磺胺二甲嘧啶（SMA）与双氯芬酸（DA）形成的共晶（SMA-DA）进行研究，发现其在182 ℃有1个尖锐的吸热峰，该吸热



a：MMV-ADIP，b：MMV-GLUT，c：MMV-FUM

图 1　MMV（蓝色）与不同的 CCF（绿色）形成的共晶（红色）的 DTA 图谱 [13]

Fig.1　DTA Curves of Cocrystals (Red) Formed by MMV (Blue) and Different CCFs (Green) [13]

峰的位置正好位于 SMA 和 DA 之间，证明了 SMA-DA 是不同于 SMA 和 DA 的新物质 [21]。

此外，应用 DSC 法还可对药物共晶进行自动化和高通量筛选 [22]，而且只需极少量的样品。虽然 DSC 法可以提供很多热力学信息，但如果被测样品的热力学行为较为复杂，在某一温度范围内发生重叠时，仅通过 DSC 法难以对其进行有效分析。在选择被测样品上也有着一定的限制，一般易分解或易挥发的物质，因得不到良好的吸热峰而不适宜用该方法。

1.3　TG 法

TG 法是在程序控温下测量物质的质量随温度和时间变化的关系，能准确测量物质的质量变化及变化速率。TG 法可计算待测物质在相应范围内所失质量的比例，进而可确定溶剂化物中溶剂的质量分数或共晶的分解温度，对药品稳定性条件的确定具有指导意义。在药物共晶研究中，还可用于确证及区分药物的吸附溶剂及结晶溶剂等。

TG 法广泛应用于药物共晶的物理稳定性评估。SARKAR 等研究了抗病毒药物阿昔洛韦（ACV）与不同共晶形成物的共晶形成能力，获得 3 种由 ACV 分别与 FUM、丙二酸和 *D*,*L*- 酒石酸形成的药物共晶 [23]，并通过 TG 表征，评估了 3 种共晶的热稳定性，同时也研究了共晶的组成。结果表明对于 ACV-FUM- 三水合物，在 TG 图谱中（图 2 [23]），150 ℃之前未观察到失重，热分析结果表明，该药物共晶水合物在 150 ℃时仍然稳定；对于 ACV 与丙二酸和 *D*,*L*- 酒石酸形成的共晶，在 TG 分析中观察到其分别在 135、140 ℃时开始发生失重。由以上结果可知，ACV 的 3 种共晶中，与 FUM 形成的共晶稳定性最强，与丙二酸形成的共晶稳定性最差。王冠宇等采用 TG 法研究卡马西平（CBZ）与没食子酸甲酯（MTG）形成的新型共晶（CBZ-MTG）的物理稳定性，结果显示 CBZ-MTG 的 TG 曲线在 186 ℃时开始失重，到 260 ℃时失重 96.5%，说明其在 186 ℃之前较为稳定，且由于共晶失重台阶对应的温度范围与单一的 CBZ 和 MTG 都不同，表明该共晶是具有独特热力学性质的新物质 [24]。

1.4　HSM 法

HSM 技术结合了显微镜和热分析的特点，可通过显微镜直接观察样品在加热或冷却过程中的结晶行为。这种可视化技术很容易区分晶型转变与熔融过程，因此，HSM 法可用于确证使用其他技术已观察到的热力学行为。

FANDIÑO 等使用 HSM 技术对抗原虫药物替硝唑的共晶进行表征，分别观察替硝唑与对氨基苯甲酸、枸橼酸和水杨酸形成的共晶的热力学行为，发现三者的熔融温度差别较大，可用以区分 [25]。

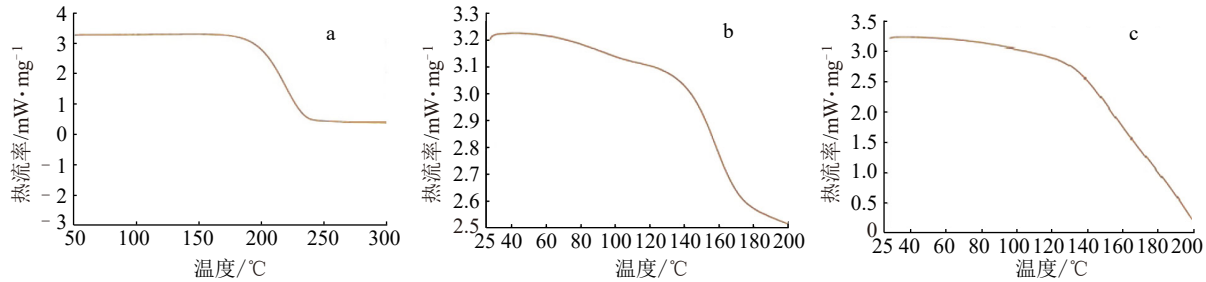


图 2 ACV 与 FUM(a)、丙二酸 (b)、***D*,*L*- 酒石酸 (c) 组成的 **3** 种共晶的 **TG** 图谱 [23]

Fig.2 TG Curves of Three Cocrystals Containing ACV with FUM (a), Malonic Acid (b) and *D*,*L*-Tartaric Acid (c) [23]

VASILEV 等采用 HSM 技术研究抗真菌药物伊曲康唑（ITR）与 4- 羟基苯甲酰胺（4OHBZA）形成共晶（ITR-4OHBZA）时的晶型转变过程 [26]。结果显示：该共晶于 150 ℃开始熔化，在显微镜下可观察到大小、形状不同的细小晶体；当加热至 158 ℃时，共晶几乎完全液化，将其恒温放置 15 min 后通过 DSC 法表征得知该共晶已转变为另一种晶型，表明在此温度下 ITR-4OHBZA 可发生晶型转变。

2 热分析方法联用技术

在药物共晶研究中，有时仅应用一种热分析方法可能只能获得片面的分析结果，无法全面研究样品的热力学性质，因此将多种热分析技术或与其他分析技术联用受到越来越多的关注。如将 DSC 法与傅里叶变换红外光谱（Fourier transform infrared spectroscopy，FTIR）法联用可进行共晶的初步筛选；将 DSC 法与粉末 X 射线衍射（powder X-ray diffraction，PXRD）法联用可对共晶进行定量分析；将 TG 法与质谱（mass spectrometry，MS）法联用可对溶剂化物进行实时、原位、动态测量。近年来在药物共晶研究领域的多种热分析联用技术的应用情况、应用范围与特点见表 1。

2.1 DSC-HSM 联用技术

DSC-HSM 联用技术是一种快速、简单、可靠的热分析方法，可用于分析具有化学计量差异的共晶。ZHOU 等首次报道了具有化学计量差异的水杨酸分别与苯甲酰胺和异烟酰胺形成的 2 个共晶，通过 DSC 曲线得到共晶的熔化温度，再用 HSM 法直接观察共晶的形成，结果显示不同化学计量比的共晶体系，其 DSC 曲线显示的熔化温度及其在 HSM 法下观察到的共晶形成温度不同，2 种共晶体系（水杨酸 - 苯甲酰胺和水杨酸 - 异烟酰胺）中 API 和 CCF 的化学计量比不同 [27]。

表 1 热分析方法的联用技术及其应用范围

Tab.1 Combination of Thermal Analysis Methods Coupled to Other Methods and the Application Range

联用技术	应用范围	特点
DSC-HSM	观察共晶的形态变化及其转变温度	快速、直观
DSC-FTIR	检测样品的结构变化，筛选共晶	简单、实时
DSC-PXRD	评估共晶随温度变化的相变过程	消除样品大小和设备的差异
TG-DTA	溶剂化物的检测及定量分析	可以解释TG曲线中的异常特征
TG-DSC	确定结晶溶剂的种类和数量	准确、可靠
TG-MS	可对溶剂化物进行实时测量	获得更全面的热力学信息

DSC-HSM 联用技术也可用于共晶的检测及定性分析，特别是用于确定不同晶型的转变温度。NGILIRABANGA 等使用 DSC 和 HSM 法观察 2 种逆转录酶抑制剂共晶（EFZA 和 NEF）的热行为并进行分析，DSC 分析结果显示，EFZA 在 96 ～ 102 ℃熔化吸热，在 98 ℃达到峰值；NEF 在 123 ～ 127 ℃熔化吸热，在 125 ℃达到峰值；通过 HSM 法观察到共晶 EFZA 在 96 ～ 105 ℃发生单一的熔融转变，共晶 NEF 在约 125 ℃时发生熔融转变，这与 DSC 法所获得的热效应结果吻合 [28]。

采用 DSC-HSM 联用技术还可定性分析并观察药物共晶水合物的脱水过程。如 TENG 等采用 DSC-HSM 联用技术对氯噻嗪（CTZ）与脯氨酸（PRO）形成的 2 种共晶水合物（CTZ-*D*-PRO-H_2O 和 CTZ-*L*-PRO-H_2O）的脱水过程进行研究；结果显示，2 种共晶的 DSC 曲线均在约 163 ℃时有尖锐的

吸热峰，用 HSM 法进行分析时，观察到这 2 种共晶水合物在该温度下形态发生变化，可清楚看到无色透明的晶体脱水，证明共晶水合物在 163 ℃左右发生脱水 [29]。

2.2 DSC-FTIR 联用技术

虽然 DSC 分析可以在药物共晶研究中提供大量信息，但如果没有辅助数据，就不能对每个相变过程中发生的物理变化进行绝对赋值。因此，最好在进行 DSC 分析时，通过连接第二台仪器同时对样品进行分析 [30]。

DSC 和 FTIR 联用可在分析样品热力学性质的同时，观察样品结构的变化。LIN 通过使用 DSC-FTIR 联用技术对药物共晶进行实时同步筛选和检测，对 8 种 API 和 11 种 CCF 形成的新物质进行测定，并与已报道的数据进行比较，成功筛选和确认了 11 个在其他研究中报道的共晶，同时还鉴别出 6 种未能形成共晶的物理混合物 [31]，这表明该技术不仅可以快速、实时筛选共晶，还可以检测和鉴别共晶是否形成。

2.3 DSC-PXRD 联用技术

应用 PXRD 技术可鉴别晶态与无定形固体物质的异同，而实验室可变温度的 PXRD 分析可帮助研究者深入了解样品受热时的结构发生变化 [32]。但是 PXRD 技术无法提供 DSC 分析中使用的高升温速率和短时间数据采集功能，因此在分析应用中有一定的局限性。如果能够同时使用 DSC 和 PXRD 法，数据收集时间将大幅缩短。

目前，能够同时运行 DSC 和 PXRD 的设备已经问世。DSC 组件被修改为包含 X 射线透明窗口的单元，并在试验过程中对 DSC 部分进行了优化，保证同步加速器 X 射线穿过样品的同时能进行热分析，这种同步分析消除了由于样品和设备差异造成的问题。

DSC-PXRD 联用系统可同时收集结构信息和热力学数据，评估药物共晶随温度变化而产生的相变过程。通过将衍射峰的消失与熔化吸热峰相匹配，可以观察到每个新形成的亚稳态晶相的熔点。HALL 等使用该联用技术观察苯酚与苯甲酰胺形成的共晶，发现共晶的熔融温度低于苯酚，说明其稳定性与苯酚相比较低。同时还观察到苯酚与 2- 乙氧基苯甲酰胺形成的共晶在加热过程中可以形成多种亚稳态晶型，为从该共晶体系中分离出具有不同稳定性的一系列晶体结构提供了可能 [33]。

2.4 TG-DTA 联用技术

TG-DTA 联用技术是判断药物共晶形成的辅助手段。DE ALMEIDA 等使用 TG-DTA 联用技术对环丙沙星（CIP）与烟酸（NCA）形成的共晶（CIP-NCA）进行研究；TG-DTA 图谱表明，CIP-NCA 有 4 个失重台阶，分别对应 DTA 曲线中的不同吸热峰和放热峰。该图谱与 CIP 和 NCA 均不相同，说明该物质不是 CIP 与 NCA 简单的物理混合，而是通过较强的相互作用形成的共晶 [34]。

TG-DTA 联用技术也可用于药物共晶溶剂化物的检测以及定量分析。DTA 无法区分的样品熔化和分解过程，可借助 TG 进行判断，因为分解伴随着质量的变化。DTA 可以解释 TG 曲线中的异常特征，如质量损失的突变可能是受到了熔化的影响。FERREIRA 等通过溶剂辅助研磨法和干磨法制备了诺氟沙星（NOR）与糖精（SAC）形成的共晶（NOR-SAC）；NOR-SAC 的 TG 曲线显示，在高于 256 ℃时该共晶开始熔化，其开始熔化的温度介于 NOR（203 ℃）和 SAC（268 ℃）之间，这与 DTA 图谱上的吸热峰相对应；此外，TG-DTA 曲线表明，NOR-SAC 的热分解过程至少经历了 3 个失重阶段，在首个失重台阶对应的温度范围内，DTA 曲线上没有明显的吸热峰，归因于该共晶开始分解时 SAC 挥发、部分 NOR 降解，将加热至 300 ℃的样品进行 FTIR 分析后，证实了这一结果，而另外 2 个失重台阶均是因前一步形成的碳化物的氧化所导致 [35]。

2.5 TG-DSC 联用技术

TG-DSC 联用技术不仅可用于确定药物共晶中结晶溶剂的数量，还可综合分析药物共晶的稳定性。DINIZ 等报道了呋塞米（FSM）和 5- 氟胞嘧啶（5FC）形成的共晶（FSM-5FC），采用 TG-DSC 联用技术等多种测试手段对 FSM-5FC 的稳定性进行了研究；DSC 数据表明，在 70 ～ 140 ℃有 1 个较宽的吸热

峰，其与 TG 曲线上相同温度范围的质量变化相吻合，计算得到质量损失百分比约为 3%，这与水分子在该共晶中的理论百分比相吻合，表明共晶在此温度范围内失去了水分子[36]。

TORQUETTI 等通过 TG-DSC 联用技术研究了 CIP 与吡啶甲酸（PCA）形成的共晶（CIP-PCA）的稳定性[37]。对于借助干磨（NG）和溶剂辅助研磨（LAG）得到的 2 种 CIP-PCA 共晶，TG-DSC 图谱（图 3）显示其热稳定性相似，在 180 ℃之前稳定，不会发生降解。CIP-PCA 的 TG 图上一共有 3 个失重台阶，分别对应 DSC 曲线上的吸热和放热行为，首个失重台阶的温度为 30 ～ 110 ℃，推测可能是共晶失去了结晶溶剂；在 180 ～ 240 ℃产生第 2 个失重台阶，对应 DSC 曲线上 230 ℃左右的吸热峰，归因于该共晶体系的 PCA 开始降解，最后一个失重台阶的起始温度在 251 ℃左右，对应 CIP 的熔融温度，表明高于此温度时该共晶将完全降解。

2.6 TG-MS 联用技术

将 TG 与 MS 联用可对样品在热反应过程中的逸出气体进行高灵敏度检测，已被广泛应用于化工、能源工业和热物理研究等领域，如进行聚合物、各种无机物的热解分析以及溶剂化物的表征[38—40]，为各种药物的溶剂化物形态的鉴定、表征和深入研究提供了有力的技术支持。

利用 TG-MS 联用技术还可以获得样品在测量过程中热力学反应的详细信息，该系统中的一种特殊接口可以成功解决样品热解放出气体的再结晶问题[41]，因此可以实现对溶剂化物的实时、原位、动态测量。YUAN 等采用 TG-MS 联用技术首次鉴定和表征了屈螺酮（DE）与二甲基亚砜（DMSO）形成的一种新的溶剂化物（晶型 C），晶型 C 的热力学性质不同于大多数药物的溶剂化物，它失去

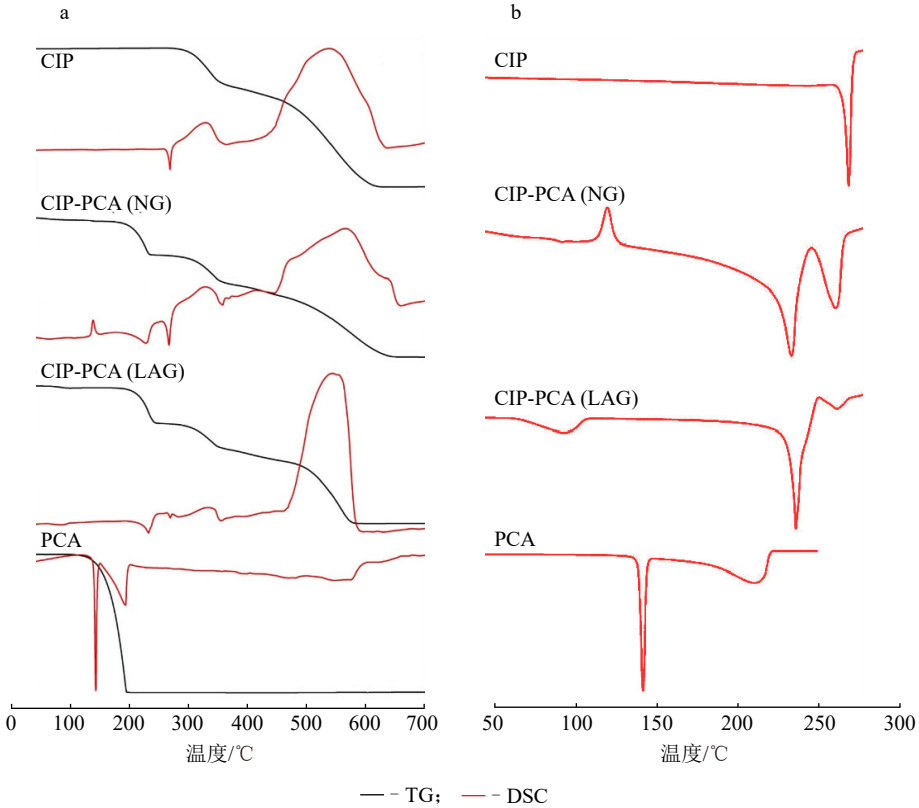


图 3 CIP、PCA 和 CIP-PCA 共晶（通过 NG 和 LAG 2 种方法得到）的 TG-DSC 图谱（a）及 DSC 图谱（b）[37]

Fig.3 TG-DSC (a) and DSC (b) Curves of CIP, PCA and CIP-PCA Cocrystals Respectively Obtained by NG and LAG Methods[37]

DMSO 后将转变为无定形状态；TG 图谱显示晶型 C 在 90 ～ 130 ℃的失重台阶是由于溶剂分子逸出所致，在 117 ℃时失重速率达到最大，同一时刻质谱信号强度达到最高，对质谱信号进行归属发现所检测到的主要分子为 DMSO，结果证实屈螺酮晶型 C 是 DMSO 溶剂化物[42]。

热分析技术及其他分析检测技术具有各自的优势，根据研究目的及样品特点进行方法的选择和联用，可获得更加全面的药物表征信息，也更有利于加深对药物共晶的认识。

3　小结

药物共晶是创新药物开发、研究的前沿与热点，热分析技术因具有样品微量化、易操作、直观且高效等优点，常用于药物共晶的筛选、检测、定性分析、定量分析以及稳定性研究等各个方面。

虽然近年来热分析技术发展迅速，但是仍然存在一定的局限性。如在分析过程中会使样品发生不可逆的热分解，因此不适合对样品量极少或贵重样品进行分析测定。同时受仪器灵敏度的限制，样品在混合溶剂体系中结晶时，无法凭借单一热分析技术确定结晶溶剂的种类。对药物共晶的研究仅靠单一技术远远不够，还需要借助衍射、光谱、质谱等技术对其结构进行鉴别确证。热分析手段之间的联用以及与其他分析方法联合使用都会起到互相补充、互相验证的效果，从而获得更可靠、更全面的信息，对药物共晶的研究具有重要的指导意义。

参考文献：

[1] 刘 丹, 高锦红, 王 虎, 等. 热分析技术在药物分析和鉴定中的应用[J]. 分析仪器, 2019, (2): 8-13.

[2] MARIVEL S, SOHRAB R. The role of higher coformer stoichiometry ratio in pharmaceutical cocrystals for improving their solid-state properties: the cocrystals of progesterone and 4-hydroxybenzoic acid [J]. *J Cryst Growth*, 2019, **507**: 270-282.

[3] HOSSAIN M M S, ROSS S A, HURT A P, *et al*. Effect of mechanochemical grinding conditions on the formation of pharmaceutical cocrystals and co-amorphous solid forms of ketoconazole-dicarboxylic acid [J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2021, **63**: 102508-102519.

[4] SUROV A O, MANIN A N, VORONIN A P, *et al*. Weak interactions cause packing polymorphism in pharmaceutical two-component crystals. The case study of the salicylamide cocrystal [J]. *Cryst Growth Des*, 2017, **17**(3): 1425-1437.

[5] DOUROUMIS D, ROSS S A, NOKHODCHI A. Advanced methodologies for cocrystal synthesis [J]. *Adv Drug Delivery Rev*, 2017, **117**: 178-195.

[6] WANG X J, DU S Z, ZHANG R, *et al*. Drug-drug cocrystals: opportunities and challenges [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2020, **16**(3): 307-317.

[7] RAMA V, VIDAVULUR S, TADIKONDA P V, *et al*. Novel cocrystals of brexpiprazole with improved solubility [J]. *J Cryst Growth*, 2020, **551**: 125910-125918.

[8] PANTWALAWALKAR J, MORE H, BHANGE D, *et al*. Novel curcumin ascorbic acid cocrystal for improved solubility [J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2020, **61**: 102233-102244.

[9] GUERAIN M, GUINET Y, CORREIA N T, *et al*. Polymorphism and stability of ibuprofen/nicotinamide cocrystal: the effect of the crystalline synthesis method [J]. *Int J Pharm*, 2020, **584**: 119454-119464.

[10] NUGRAHANI I, UTAMI D, NUGRAHA Y P, *et al*. Cocrystal construction between the ethyl ester with parent drug of diclofenac: structural, stability, and anti-inflammatory study [J]. *Heliyon*, 2019, **5**(12): e02946-e02959.

[11] LUO Y M, CHEN S Q, ZHOU J L, *et al*. Luteolin cocrystals: characterization, evaluation of solubility, oral bioavailability and theoretical calculation [J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2019, **50**: 248-254.

[12] 李建涛, 王 琪, 于雪妮. 差热分析在药品食品应用中的研究进展[J]. 人参研究, 2017, **29**(5): 46-48.

[13] NOONAN T J, CHIBALE K, CHEUKA P M, *et al*. Cocrystal and salt forms of an imidazopyridazine antimalarial drug lead [J]. *J Pharm Sci*, 2019, **108**(7): 2349-2357.

[14] KALAI F E, CINAR E B, LAI C H, *et al*. Synthesis, spectroscopy, crystal structure, TGA/DTA study, DFT and molecular docking investigations of (*E*)-4-(4-methylbenzyl)-6-styrylpyridazin-3(2*H*)-one [J]. *J Mol Struct*, 2021, **1228**: 129435-129449.

[15] FARKAS P, KÖNCZÖL F, LŐRINCZY D. New possibilities of application of DSC as a new clinical diagnostic method

［J］. *J Therm Anal Calorim*, 2017, **133**(1): 579-589.

［16］ 王 英, 龚宁波, 杨德智. 顺丁烯二酸文拉法辛的制备与表征及稳定性[J]. 医药导报, 2018, **37**(9): 1099-1102.

［17］ PAWLUKOJ A, HETMAŃCZYK J, HETMAŃCZYK L, *et al*. Evidence of low temperature phase transition in 2,6-dimethylpyrazine-picric acid cocrystal by means of temperature dependent investigations: X-ray, DSC and IR ［J］. *J Mol Struct*, 2020, **1228**(16/17): 129432-129446.

［18］ ZODGE A D, BOMBICZ P, SZÉKELY E, *et al*. Structural, analytical and DSC references to resolution of 2-methoxy-2-phenylacetic acid with chiral 1-cyclohexylethylamines through gas-antisolvent precipitation ［J］. *Thermochim Acta*, 2017, **648**: 23-31.

［19］ SVOBODA R, MAQUEDA L P, PODZEMNÁ V, *et al*. Influence of DSC thermal lag on evaluation of crystallization kinetics ［J］. *J Non-Cryst Solids*, 2020, **528**: 119738-119745.

［20］ WANG F Q, ZHANG Y N, WU Q, *et al*. Purity determination and uncertainty estimation of natural products sourcing chemical reference substances by high-performance liquid chromatography and differential scanning calorimetry ［J］. *Microchem J*, 2021, **166**: 106257-106265.

［21］ WANG R N, YUAN P H, YANG D Z, *et al*. Structural features and interactions of new sulfamethazine salt and cocrystal ［J］. *J Mol Struct*, 2020, **1229**: 129596-129607.

［22］ SAGANOWSKA P, WESOLOWSKI M. DSC as a screening tool for rapid co-crystal detection in binary mixtures of benzodiazepines with co-formers ［J］. *J Therm Anal Calorim*, 2018, **133**(1): 785-795.

［23］ SARKAR A, ROHANI S. Cocrystals of acyclovir with promising physicochemical properties ［J］. *J Pharm Sci*, 2015, **104**(1): 98-105.

［24］ 王冠宇, 王炳全, 谭晓晓. 一种卡马西平共晶的合成及表征[J]. 精细化工, 2018, **35**(3): 437-442.

［25］ FANDIÑO O E, REVIGLIO L, LINCK Y G, *et al*. Novel cocrystals and eutectics of the antiprotozoal tinidazole: mechanochemical synthesis, cocrystallization, and characterization ［J］. *Cryst Growth Des*, 2020, **20**(5): 2930-2942.

［26］ VASILEV N A, SUROV A O, VORONIN A P, *et al*. Novel cocrystals of itraconazole: insights from phase diagrams, formation thermodynamics and solubility ［J］. *Int J Pharm*, 2021, **599**: 120441-120454.

［27］ ZHOU Z, CHAN H M, SUNG H H, *et al*. Identification of new cocrystal systems with stoichiometric diversity of salicylic acid using thermal methods ［J］. *Pharm Res*, 2016, **33**(4): 1030-1039.

［28］ NGILIRABANGA J B, ROSA P P, AUCAMP M, *et al*. Dual-drug co-crystal synthesis for synergistic *in vitro* effect of three key first-line antiretroviral drugs ［J］. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2020, **60**: 101958-101967.

［29］ TENG R G, WANG L B, CHEN M S, *et al*. Amino acid based pharmaceutical cocrystals and hydrate cocrystals of the chlorothiazide: structural studies and physicochemical properties ［J］. *J Mol Struct*, 2020, **1217**: 128432-128442.

［30］ GAISFORD S, KETT V, HAINES P. Principles of thermal analysis and calorimetry: edition 2 ［M］. Heidelberg: Springer-Verlage, 2016: 1051-1052.

［31］ LIN S Y. Simultaneous screening and detection of pharmaceutical co-crystals by the one-step DSC-FTIR microspectroscopic technique ［J］. *Drug Discov Today*, 2017, **22**(4): 718-728.

［32］ PHAM J, MENG F Q, LYNN M J, *et al*. From quasicrystals to crystals with interpenetrating icosahedra in Ca-Au-Al: in situ variable-temperature transformation ［J］. *J Am Chem Soc*, 2018, **140**(4): 1337-1347.

［33］ HALL C, POTTICARY J, HAMILTON V, *et al*. Metastable crystalline phase formation in deep eutectic systems revealed by simultaneous synchrotron XRD and DSC ［J］. *Chem Commun*, 2020, **56**(73): 10726-10729.

［34］ DE ALMEIDA A C, TORQUETTI C, FERREIRA P O, *et al*. Cocrystals of ciprofloxacin with nicotinic and isonicotinic acids: mechanochemical synthesis, characterization, thermal and solubility study ［J］. *Thermochim Acta*, 2020, **685**: 178346-178356.

［35］ FERREIRA P O, DE MOURA A, DE ALMEIDA A C, *et al*. Mechanochemical synthesis, thermoanalytical study and characterization of new multicomponent solid forms of norfloxacin with saccharin ［J］. *J Therm Anal Calorim*, 2021, **147**: 1-13.

［36］ DINIZ L F, CARVALHO P S, PENA S A C, *et al*. Enhancing the solubility and permeability of the diuretic drug furosemide via multicomponent crystal forms ［J］. *Int J Pharm*, 2020, **587**: 119694-119705.

［37］ TORQUETTI C, FERREIRA P O, DE ALMEIDA A C, *et al*. Thermal study and characterization of new cocrystals

of ciprofloxacin with picolinic acid [J]. *J Therm Anal Calorim*, 2021, **3**: 1-8.

[38] 刘馨琳, 曹　斌, 王　爽, 等. 条浒苔与稻壳混烧过程的TG-MS-FTIR分析[J]. 江苏大学学报, 2017, **38**(2): 155-160.

[39] ZHANG H, XIAN S, ZHU Z, *et al*. Release behaviors of sulfur-containing pollutants during combustion and gasification of coals by TG-MS [J]. *J Therm Anal Calorim*, 2020, **143**(3): 377-386.

[40] SHEN J, BAI H, ZHOU X, *et al*. Spontaneous single-crystal to single-crystal transition with self-healing cracks involving solvent exchange [J]. *Cryst Eng Comm*, 2019, **21**(7): 1102-1106.

[41] HUANG Q, WEI K, XIA H D. Investigations in the recrystallization of evolved gases from pyrolysis process of melamine [J]. *J Therm Anal Calorim*, 2019, **138**(6): 3897-3903.

[42] YUAN P, YANG D, WANG R, *et al*. Characterization of a new solvatomorph of drospirenone by thermogravimetry-mass spectrometry combined with other solid-state analysis methods [J]. *ACS Omega*, 2020, **5**(39): 25289-25296.