基于共晶技术的手性药物拆分研究进展

曹　阳[1,2]，朱冉冉[1,2]，区杏君[1,2]，宋利星[1,2]*，吴范宏[1,2]
（1. 上海应用技术大学化学与环境工程学院，上海 201418；2. 上海绿色氟代制药工程技术研究中心，上海 201418）

摘要：手性是药物中广泛存在的一种特性，单一对映体药物较其外消旋体往往表现出更高的活性、更低的不良反应，因此制备高纯度手性单体具有十分重要的研究意义。结晶拆分法是制药工业中获取手性单体的重要途径，共晶作为一种新颖的结晶技术，因适用性广而备受关注。该文重点介绍了共晶拆分法的发展历程，并按照外消旋药物的共晶结构特征进行分类，综述了近年来共晶拆分法的研究进展。此外，对共晶拆分法面临的主要挑战进行了总结和展望。

关键词：共晶；手性拆分；对映体选择性共晶；非对映体共晶；共晶聚集体
中图分类号：O652.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)10-1420-09
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.10.003

Recent Advances in Resolution of Chiral Drugs Based on Cocrystallization

CAO Yang[1,2], ZHU Ranran[1,2], OU Xingjun[1,2], SONG Lixing[1,2]*, WU Fanhong[1,2]
(*1. School of Chemical and Environmental Engineering, Shanghai Institute of Technology, Shanghai 201418;*
2. Shanghai Engineering Research Center of Green Fluoropharmaceutical Technology, Shanghai 201418)

ABSTRACT: Chirality is a widely existing property in pharmaceuticals. In general, the chiral enantiomers show higher activity and lower adverse reaction than their racemates. Therefore, the manufacturing of pure chiral enantiomer is of great scientific significance. Crystallization resolution method is an important technique in pharmaceutical industry to achieve the separation of enantiomers. As a novel crystallization technique, cocrystal has attracted much attention due to its broad applicability. In this paper, the history and development of chiral resolution based on cocrystallization are briefly introduced. Meanwhile, the recent progress in this field is classified and summarized according to the structural characteristics of cocrystals formed by racemic drugs. In addition, the main challenges of chiral resolution based on cocrystallization are summarized and prospected.

Key Words: cocrystal; chiral resolution; enantiospecific cocrystal; diastereomeric cocrystal; conglomerate cocrystal

手性在化学物质中普遍存在[1—2]。20 世纪 60 年代初，欧美国家发生了严重的“反应停”事件，这一药害事件令手性药物受到制药界的普遍重视[3]。如今超过 50%的候选药物具有手性[4]，其中很多只有一种对映体能够选择性地与生物体内的受体和酶发生作用而发挥药效，而另一种对映体通常表现出不同的药理活性、代谢作用和毒性等[5]。单一对映体药物较其外消旋体往往表现出更高的活性、更低的不良反应，因此发展获取高纯度手性药物的技术也尤为重要。

常见的单一对映体制备方法包括 3 大类[6—7]，分别为手性源合成法、不对称合成法、手性拆分法。这 3 种制备方法各有优缺点，其中手性拆分法的成本较低、工艺路线简单，获得了制药工作者的青睐。手性拆分法具体包括萃取拆分法、动力学拆分法、结晶拆分法、膜拆分法、色谱拆分法、毛细管电泳拆分法等[8]，其中结晶拆分法适宜大规模生产、经济成本低，是手性药物拆分的首选方法。

收稿日期：2022-11-22
基金项目：上海市浦江人才计划项目(22PJ1412700)
作者简介：曹　阳(1995—)，女，硕士研究生，专业方向：生物医药。
通信作者：宋利星(1991—)，女，讲师，从事药物及其中间体合成、药物晶型的研究。
E-mail：slx@sit.edu.cn

结晶拆分方法又可细分为优先结晶法、经典非对映体盐拆分法以及共晶法等。优先结晶法[9]是指在高过饱和的非平衡条件下加入某一对映体晶种，诱导体系仅析出该对映体结晶；但该法仅适用于外消旋聚集体体系，而此体系在外消旋体中自然存在的比例低于10%。经典的非对映体盐拆分法[10]是指外消旋体化合物与适当的手性拆分剂结合，生成一对非对映体盐，进而利用溶解度等方面的差异进行分离，仅适用于具有可解离基团并能成盐的外消旋药物。

药物共晶是指在同一晶格中活性药物分子（active pharmaceutical ingredient，API）和共晶形成物（cocrystal former，CCF）照固定的化学计量比，通过非共价键和非离子键的相互作用而构成的多组分晶体化合物[11—12]。许多药物分子在药代动力学和物理化学性质（如溶解度、溶出速率、引湿性、膜渗透性、稳定性等）方面存在不足，在很大程度上影响了临床应用[13]。而药物共晶中引入了CCF，为改善药物的理化性质提供了一种新的思路[14]，尤其适用于不能或难以成盐的API。此外，将CCF作为拆分剂也可实现对映体的分离，在手性药物的拆分领域具有广阔的应用前景[15]。

当外消旋药物与合适的CCF形成共晶时，通常会得到以下几种共晶形式（如图1所示）[16]：①形成对映体选择性共晶，即只有1种对映体与CCF形成共晶体，与另1种对映体的差别较大，易于分离；②形成非对映体共晶，是指与非对映体盐类似，2种对映体均能与CCF形成共晶，需要再利用溶解度等性质的差异来进行手性拆分；③形成外消旋共晶聚集体，是指在形成共晶后，同种对映体（即同一立体异构体）共晶体之间的结合力强于异种对映体（即不同立体异构体）共晶体之间的结合力，因而实际上是形成了2种对映体共晶体的物理混合物，宏观上仍为外消旋体，可以使用优先结晶法进行拆分；④形成外消旋体共晶，即未改变对映体间的排序方式，共结晶后仍为外消旋化合物，此种情况下通常无法使用共晶法进行拆分。以下将对不同的结构类型进行一一讨论。

1 对映体选择性共晶

CCF可以选择性地仅与一种对映体形成共晶，而不与另一种对映体结合，这种现象称为对映体选择性共晶。这种选择性是共晶体中氢键的高度定向性质导致的。该体系是实现手性分离的理想型，当然，也是比较少见的。

SPRINGUEL等[17]发现外消旋乙拉西坦与(*S*)-扁桃酸共结晶时会发生对映体选择性现象，继而成功分离出(*S*)-左乙拉西坦，且单步共结晶可分离出70%的目标(*S*)-对映体。然后利用四元相图对这一手性体系在溶液中的热力学行为特征进行了探索[18]，并基于此设计了拆分工艺条件。这种新的

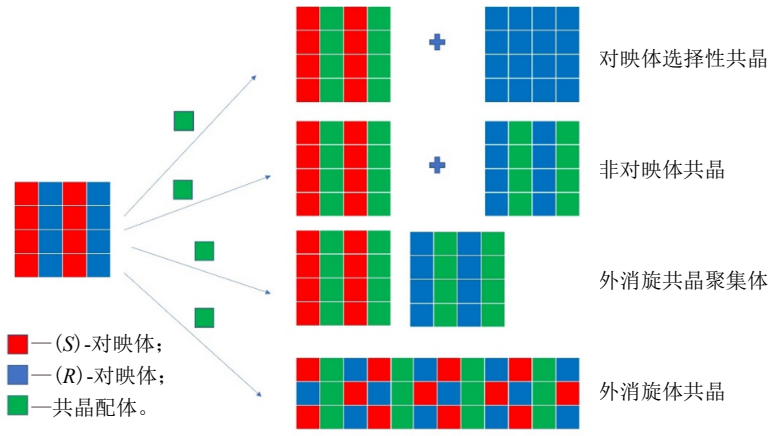


图1 手性药物与CCF形成的常见共晶类型[16]

Fig.1 Common Types of Cocrystals Formed by Chiral Drugs and CCF[16]

结晶模式可以在一次分离步骤中获得较高的拆分收率。WANG 等 [19] 将体系进行了反转，研究了左乙拉西坦与外消旋卤代扁桃酸的结晶特征。结果表明，左乙拉西坦可以与不同的卤代扁桃酸形成对映体选择性共晶（图 2），但卤代基的种类和取代位置会影响共晶的构型和拆分效率。这说明在设计共晶拆分工艺时，不同的化合物均需要重新考察 CCF、结晶时间、底物间物质的量比例、溶剂种类和用量以及结晶温度等重要参数，以取得优化的工艺条件。

HARMSEN 等 [20—21] 设计了一种制备（*S*）- 布洛芬的新工艺。使用左乙拉西坦作为 CCF 和拆分剂，外消旋布洛芬中仅（*S*）- 布洛芬能与左乙拉西坦形成 1 ∶ 1 的共晶体。利用热力学相图优化结晶条件，单次结晶拆分所得产物的 *ee* 值高达 87.6%；重结晶还可进一步提高 *ee* 值。通过母液富集和浓缩、三乙胺与辛烷外消旋化（*R*）- 布洛芬等方式回收利用左乙拉西坦和外消旋布洛芬，可大幅提高原料的利用率、降低工艺成本。该研究为对映体选择性共晶的拆分工艺提供了一种设计思路，推动了共晶手性拆分的工业应用。

将新兴技术与传统结晶工艺相结合可以提高工艺的整体效率。有文献 [22—23] 报道将超临界流体应用到酒石酸拆分外消旋环己二醇的工艺中，可以同时制备高纯度的 2 种对映体。该新工艺中，随着拆分剂与外消旋体物质的量比值的增加，选择性不断增强，产生这种现象的原因也是拆分剂只与其中 1 种对映体共结晶。这种高选择性拆分与超临界流体萃取工序的结合，可以实现 2 种对映体的高效分离（*ee* 值高达 99%）。

2　非对映体共晶

非对映体盐法的主要限制是不适用于没有可电离官能团的分子，而非对映体共晶法刚好可以弥补

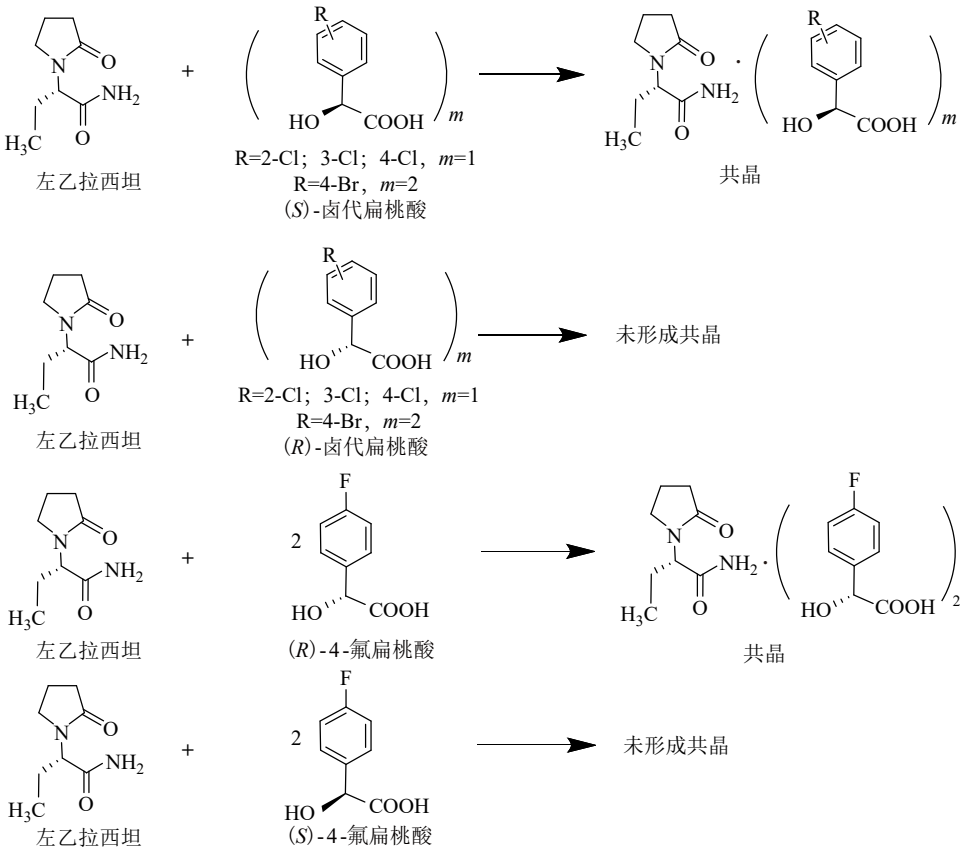


图 2　左乙拉西坦与外消旋卤代扁桃酸的对映体选择性共晶行为 [19]

Fig.2　Enantiospecific Cocrystal Behaviors between Levetiracetam and Racemic Halogenated Mandelic Acid[19]

这一缺陷。近年来利用非对映体共晶法进行拆分屡见报道，该法类似于非对映体盐，但没有质子转移，因此适用性更广。

文献[24]报道通过液体辅助研磨法获得了L-苹果酸和吡喹酮的非对映体共晶对。晶体结构研究表明，(*R*)-吡喹酮·L-苹果酸共晶比(*S*)-吡喹酮·L-苹果酸共晶具有更强的分子间相互作用，前者的熔点也明显高于后者。利用二者在丙酮或乙酸乙酯中溶解度的差异可以高效分离这对非对映体，2轮结晶后*ee*值高达99.3%。同时，(*R*)-吡喹酮·L-苹果酸共晶在37 ℃的0.1 mol/L盐酸(pH 1.2)中的固有溶出率分别是(*R*)-吡喹酮水合物和(*RS*)-吡喹酮的6.1与12.5倍，因此(*R*)-吡喹酮·L-苹果酸共晶具有较好的处方潜力。由此可见，使用无毒、无药理活性的手性CCF，在实现手性拆分的同时还具有提升候选药物理化性质的潜力，具有较好的应用前景。

EDDLESTON等[25]利用球磨法制备酒石酸和苹果酸的共晶，结果表明L-酒石酸可与苹果酸外消旋体形成非对映体共晶，而L-苹果酸却不适用于酒石酸外消旋体体系(图3)。该研究证明机械力化学是一种快速、简单、可筛选出适宜CCF的方法。

文献[26]报道了一条在溶液中利用L-扁桃酸拆分外消旋巴氯芬的工艺路线。该研究先利用球磨法对20种可能的CCF进行筛选，确定以L-扁桃酸作为拆分剂。继而利用三元相图对体系的溶液行为进行深入分析，从而优化结晶条件。最终选用体积比为12 ∶ 1的水/乙酸溶剂体系，单次(*R*)-巴氯芬的结晶收率为40.8%，*ee*值超过95%。

GUILLOT等[27]将共晶技术与对映异构体的不对称转化方法相结合(图4)。(*RS*)-4,4-二甲基-1-(4-氟苯基)-2-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-戊烷-3-酮(BnFTP，具有杀真菌活性的化合物)可与(*S*)-3-苯基丁酸[(*S*)-PBA]形成非对映体共晶对，其中(*S*)-BnFTP-(*S*)-PBA比(*R*)-BnFTP-(*S*)-PBA在能量上更具有优势、更易形成。利用二者在甲苯中溶解度的差异，将(*S*)-BnFTP-(*S*)-PBA沉淀分离，然后将(*R*)-BnFTP对映体过量的母液转移至外消旋化反应瓶中，加入消旋化试剂(1,8-二氮杂双环-[5.4.0]十一碳-7-烯)，在高温下进行消旋化反应，使溶液中(*R*)-BnFTP与(*S*)-BnFTP的含量再次趋于平衡，再重新将母液转移至结晶器中结晶。经过优化，该循环工艺可以得到收率为73%的对映体纯的BnFTP以及高达80%的对映异构体转化率[28]。该方法可用于工业规模的拆分以及对映体构型的转化，具有巨大的应用潜力。

3 外消旋共晶聚集体

优先结晶法的结晶机制复杂，对结构要求高[29]，而且外消旋聚集体在外消旋体系中占比太少，大大限制了优先结晶拆分的应用。刘亚茹[30]通过改变结晶溶剂、加入结晶添加剂和使用自组装膜等手段改变天冬氨酸的结晶行为，从而获得外消旋天冬氨酸聚集体，进而实现分离。近年来，利用共晶技术改变外消旋化合物的结晶特性，从而形成外消旋共

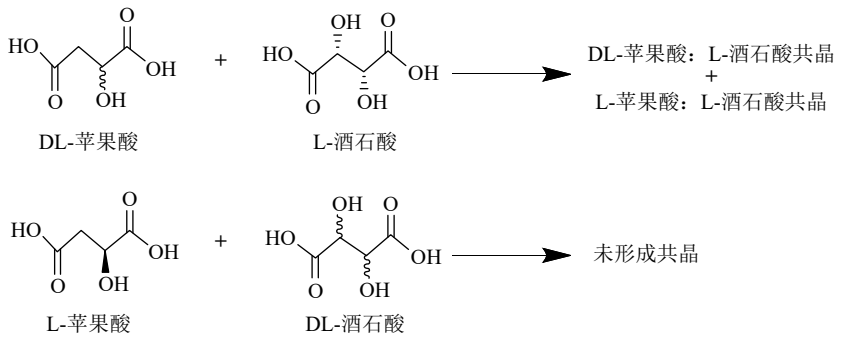


图3 苹果酸和酒石酸的共晶行为特征[25]

Fig.3 Characteristics of Cocrystallization Behaviors between Malic Acid and Tartaric Acid[25]

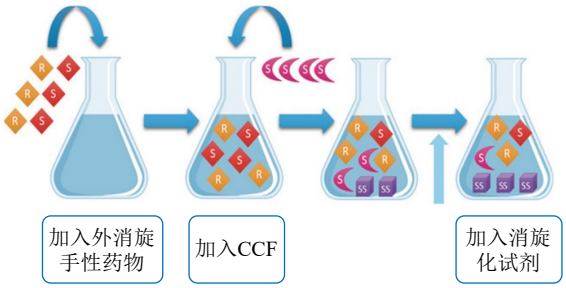


图 4　共晶诱导的自发去消旋化工艺原理图 [27]

Fig.4　Schematic Diagram of Cocrystallization-induced Spontaneous Deracemization Process[27]

晶聚集体的报道屡见不鲜，为手性拆分提供了另一种设计思路。

HARFOUCHE 等 [31—32] 利用优先结晶法设计了羟丙基茶碱与水杨酸的外消旋共晶聚集体拆分工艺，再利用升华法将水杨酸除去，可得到光学纯度高达 99%的羟丙基茶碱。

前述左乙拉西坦与扁桃酸及其衍生物可以形成对映体选择性共晶 [17—18]；而 BUOL 等 [33] 则发现奈非西坦与扁桃酸可以结合形成共晶聚集体（图 5），同时也探索了结晶时间、溶剂、温度等重要参数对拆分效果的影响，并设计了一条可交替获得 2 种对映体共晶的拆分工艺，所得拆分产物的 *ee* 值超过 98%，具有较强的应用价值，为共晶聚集体的拆分工艺提供了一种设计模板。

上述实例是将非手性分子作为 CCF，与外消旋分子结合形成共晶聚集体。实际上，2 种外消旋化合物也可以结合成共晶聚集体，例如 ZHOU 等 [34] 发现外消旋扁桃酸与外消旋乙拉西坦相遇时，由于对映体选择性，可形成 2 个对映体选择性共晶，从而组成一对共晶聚集体（图 6）。再利用相图设计了一条优先结晶的拆分路线，巧妙地同时实现了 2 种外消旋化合物的拆分，拆分产物的 *ee* 值均在 95%以上。

离子共晶是指共晶组分中至少有 1 个组分为盐，组分间通过电荷辅助的氢键或配位键构建成晶体结构。有研究 [35] 表明，离子共晶也具有较强的将外消旋化合物转变为外消旋共晶聚集体的潜力。SHEMCHUK 等 [36] 首次报道了氨基酸类化合物和卤化锂盐共结晶形成外消旋离子共晶聚集体的现象，锂阳离子只与组氨酸分子的 1 种立体异构体形成配位键。本课题组之前的研究也发现，外消旋乙拉西坦［(*RS*)-ETI］与氯化锌可以结合形成外消旋的离子共晶聚集体，从而实现高效的手性拆分 [37]。同时发现化合物的配比会影响离子共晶体的排列方式。当 (*RS*)-ETI 与氯化锌以物质的量比例为 2 ∶ 1 结合时，形成的是外消旋化合物的离子共晶（图 7），即无手性识别的表现；当 (*RS*)-ETI 与 $ZnCl_2$ 以物

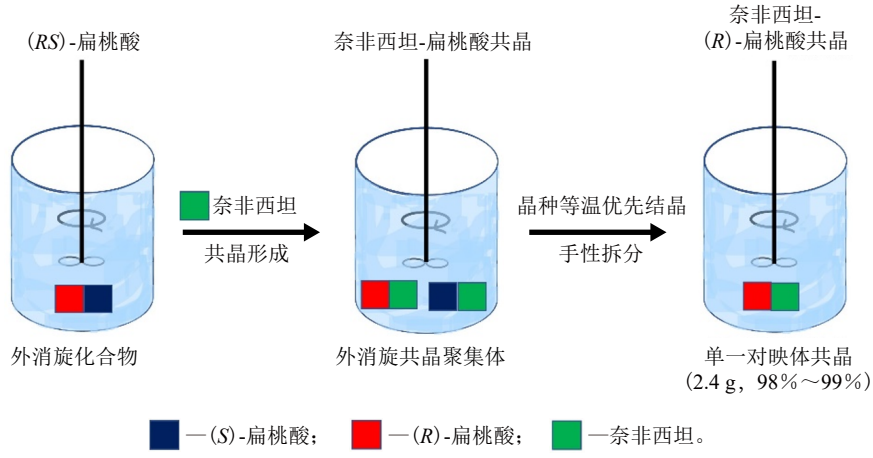


图 5　(*RS*)-扁桃酸与奈非西坦共晶的拆分工艺示意图 [33]

Fig.5　Schematic Diagram of the Separation Process of Cocrystal Formed by (*RS*)-Mandelic Acid and Nefiracetam[33]

质的量比例为 1 ∶ 1 结合时，则会形成外消旋离子共晶聚集体，可以很容易地利用优先结晶法进行手性拆分，并且 2 种离子共晶体可以随着反应物配比的改变而相互转变。

溶剂虽不参与离子共晶的结构，但也会影响离子共晶的结构排列和形成过程，当 DL- 缬氨酸与氯化锂使用溶剂辅助球磨法制备离子共晶时，添加少量甲醇，会出现热力学不稳定的离子共晶聚集体，而添加少量水则不会出现这一中间体 [38]。

上述离子共晶聚集体的空间排列方式均是围绕金属离子形成四面体。SHEMCHUK 等 [39] 将研究移向了八面体排列方式（与 Ca、Mg 等金属离子键合），发现（*RS*）- 奥拉西坦与氯化镁共结晶时可形成（*RS*）- 奥拉西坦 ·$MgCl_2$·$5H_2O$ 的离子共晶聚集体，说明金属离子的配位结构并不会限制离子共晶的手性识别作用，提示离子共晶技术在手性拆分领域的应用潜力巨大。

采用一些额外的技术手段也有可能引起结晶行为的改变，得到外消旋共晶聚集体。NEUROHR 等 [40] 报道外消旋萘普生与烟酰胺利用常规方法制备时生成外消旋共晶体，而当使用适量压缩 CO_2 作为反溶剂时，体系转变成外消旋共晶聚集体，并且 CO_2 的加入速率也会影响结晶结果。

4 外消旋体共晶

TAMURA 等 [41] 通过对优先结晶法拆分机制的深入研究，总结出该法对外消旋化合物的性质要求。IWAMA 等 [42] 报道当外消旋化合物满足一定条件时，也可以通过优先结晶法进行拆分，例如 DL- 精氨酸与富马酸形成的外消旋体共晶具有很高的共熔 *ee* 值，在适当的非平衡结晶条件下会表现出对映体优先富集的现象，拆分得到 2 种 *ee* 值大于 90% 的精氨酸对映体。研究 [43] 表明在此类体系中，晶体

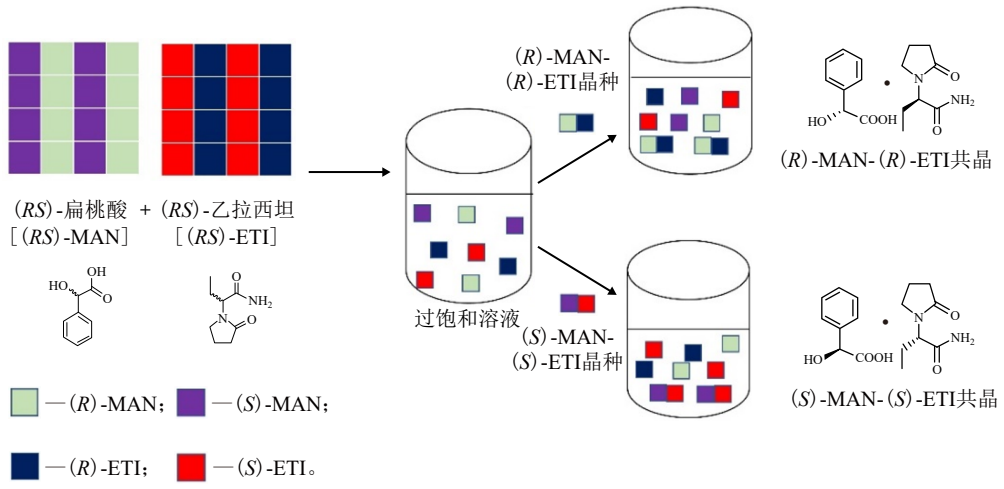


图 6 外消旋扁桃酸与外消旋乙拉西坦形成共晶聚集体的示意图 [34]

Fig.6 Schematic Diagram of the Conglomerate Cocrystal System Formed by (*RS*)-Mandelic Acid and (*RS*)-Etiracetam [34]

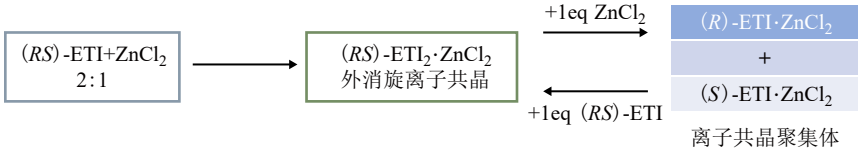


图 7 乙拉西坦和氯化锌的共晶行为特征

Fig.7 Characteristics of Cocrystallization Behavior between Etiracetam and Zinc Chloride

结构中存在同手性的1D链和异手性的环状二聚链，该特征可能对优先富集起到关键作用。

类似的，苯丙氨酸-富马酸、亮氨酸-草酸等外消旋体共晶体系也可以利用优先结晶法进行拆分[44—45]，而苯丙氨酸、亮氨酸、精氨酸的外消旋体却并不会展现良好的对映体优先结晶现象。这些结果表明，两组分共晶有助于提供必要的分子排列，能够在结晶过程中诱导适当相变的发生，从而导致优先富集。这种基于共晶技术的晶体工程原理可以扩大优先结晶法的应用范围，为实现手性拆分提供了更多的设计思路。

5　总结与展望

本综述总结了近年来共晶技术用于手性药物拆分的相关报道，详细介绍了外消旋药物形成共晶时常见的晶体结构类型及其特点、手性拆分的应用实例。利用共晶技术进行手性拆分适用性广、应用前景广阔，虽然研究人员已经在该领域取得了一定的进展，但该技术仍处于发展阶段，设计共晶的手性拆分工艺仍具有不少挑战。未来的研究重点可以放在以下几个方面。

(1) 开发高效的CCF预测与筛选方法。现有的预测方法在准确度、普适性方面仍有不足，因此目前CCF的选择仍然依靠大量的试验进行筛选，消耗人力、物力。故开发高效的CCF预测方法是提高共晶拆分设计效率的重要手段。

(2) 提高单次拆分产物的手性纯度。虽然已报道了很多实例，但单次拆分所得产物的手性纯度往往达不到相应要求。目前主要采用多次结晶来提高手性纯度，工作效率低、试剂消耗大。将其他先进的技术手段（如超临界流体、消旋化）与共晶技术相结合，从而提高产物手性纯度的研究可能成为热点。

(3) CCF的解离。若CCF不影响API的药理活性且对生命体无毒、无害，便可以不解离，以共晶形式直接制成制剂；否则，应将CCF分离出来。如何确保药物分子的结构不变而实现CCF的解离和回收也值得进一步研究和探索。

总之，共晶技术在手性药物的拆分领域可以发挥重要的作用，研究者需要拓展学术领域，了解相关新技术并有效加以结合利用，推动共晶技术的发展，同时为手性药物拆分带来新的方案。

参考文献：

[1] JI W, XUE B, BERA S, *et al*. Modulation of physical properties of organic cocrystals by amino acid chirality [J]. *Mater Today*, 2021, **42**: 29-40.

[2] LORENZ H, SEIDEL-MORGENSTERN A. Processes to separate enantiomers [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2014, **53**(5): 1218-1250.

[3] 章伟光, 张仕林, 郭　栋, 等. 关注手性药物: 从“反应停事件”说起[J]. 大学化学, 2019, **34**(9): 1-12.

[4] 尹　健, 张治国, 吉远辉, 等. 医药化工领域研究现状和发展态势[J]. 中国科学基金, 2023, (1): 120-125.

[5] 葛　锐, 朱园园, 王海峰, 等. 手性化合物绝对构型确定的方法与应用[J]. 有机化学, 2022, **42**(2): 424-433.

[6] XIE J, ZHOU Q. Creation of chiral materials: yesterday, today and tomorrow [J]. *Chin Sci Bull*, 2015, **60**(28/29): 2679 - 2696.

[7] KAR S, SANDERSON H, ROY K, *et al*. Green chemistry in the synthesis of pharmaceuticals [J]. *Chem Rev*, 2022, **122**(3): 3637-3710.

[8] 王耀国, 赵绍磊, 杨一纯, 等. 手性药物结晶拆分的研究进展[J]. 化工学报, 2019, **70**(10): 3651-3662.

[9] WONG C H. The resolution of *RS*-mandelic acid [J]. *J Chin Chem Soc*, 1979, **26**(2): 75-78.

[10] 胡海燕. 形成非对映体盐法拆分两种卤代扁桃酸及其机理研究[D]. 上海: 华东理工大学硕士学位论文, 2019.

[11] 范　莹, 李　敏, 杨　楠, 等. 药物共晶研究进展[J]. 中国药业, 2022, **31**(6): 1-6.

[12] REKIS T, SCHÖNLEBER A, NOOHINEJAD L, *et al*. Toward understanding high-*Z*' organic molecular crystals through the superspace method: the example of glycyl-L-valine [J]. *Cryst Growth Des*, 2021, **21**(4): 2324-2331.

[13] BOLLA G, NANGIA A. Pharmaceutical cocrystals: walking the talk [J]. *Chem Commun* (Camb), 2016, **52**(54): 8342-8360.

[14] 孙晶晶, 贾丽娜, 林　波, 等. 药物-药物共晶的研究进展[J]. 化工学报, 2021, **72**(2): 828-840.

[15] GUO M, SUN X, CHEN J, *et al*. Pharmaceutical cocrystals: a review of preparations, physicochemical properties and applications [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, **11**(8): 2537-

2564.

[16] LI W, DE GROEN M, KRAMER H J M, *et al*. Screening approach for identifying cocrystal types and resolution opportunities in complex chiral multicomponent systems [J]. *Cryst Growth Des*, 2021, **21**(1): 112-124.

[17] SPRINGUEL G, ROBEYNS K, NORBERG B, *et al*. Cocrystal formation between chiral compounds: how cocrystals differ from salts [J]. *Cryst Growth Des*, 2014, **14**(8): 3996-4004.

[18] SPRINGUEL G, COLLARD L, LEYSSENS T. Ternary and quaternary phase diagrams: key tools for chiral resolution through solution cocrystallization [J]. *CrystEngComm*, 2013, **15**(39): 7951-7958.

[19] WANG J, PENG Y. Resolution of halogenated mandelic acids through enantiospecific co-crystallization with levetiracetam [J]. *Molecules*, 2021, **26**(18): 5536.

[20] HARMSEN B, LEYSSENS T. Dual-drug chiral resolution: enantiospecific cocrystallization of (*S*)-ibuprofen using levetiracetam [J]. *Cryst Growth Des*, 2018, **18**(1): 441-448.

[21] HARMSEN B, LEYSSENS T. Enabling enantiopurity: combining racemization and dual-drug co-crystal resolution [J]. *Cryst Growth Des*, 2018, **18**(6): 3654-3660.

[22] SZÉKELY E, BÁNSÁGHI G, THOREY P, *et al*. Environmentally benign chiral resolution of *trans*-1,2-cyclohexanediol by two-step supercritical fluid extraction [J]. *Ind Eng Chem Res*, 2010, **49**(19): 9349-9354.

[23] THOREY P, BOMBICZ P, SZILÁGYI I M, *et al*. Co-crystal of (*R*,*R*)-1,2-cyclohexanediol with (*R*,*R*)-tartaric acid, a key structure in resolution of the (±)-trans-diol by supercritical extraction, and the related ternary phase system [J]. *Thermochim Acta*, 2010, **497**(1/2): 129-136.

[24] SÁNCHEZ-GUADARRAMA O, MENDOZA-NAVARRO F, CEDILLO-CRUZ A, *et al*. Chiral resolution of *RS*-praziquantel via diastereomeric co-crystal pair formation with L-malic Acid [J]. *Cryst Growth Des*, 2016, **16**(1): 307-314.

[25] EDDLESTON M D, ARHANGELSKIS M, FRIŠČIĆ T, *et al*. Solid state grinding as a tool to aid enantiomeric resolution by cocrystallisation [J]. *Chem Commun* (Camb), 2012, **48**(92): 11340-11342.

[26] SONGSERMSAWAD S, NALAOH P, PROMARAK V, *et al*. Chiral resolution of *RS*-baclofen via a novel chiral cocrystal of *R*-baclofen and L-mandelic acid [J]. *Cryst Growth Des*, 2022, **22**(4): 2441-2451.

[27] GUILLOT M, DE MEESTER J, HUYNEN S, *et al*. Cocrystallization-induced spontaneous deracemization: a general thermodynamic approach to deracemization [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, **59**(28): 11303-11306.

[28] GUILLOT M, DE MEESTER J, COLLARD L, *et al*. Co-crystallization-induced spontaneous deracemization: an optimization study [J]. *Org Process Res Dev*, 2021, **25**(4): 884-891.

[29] TAMURA R, IWAMA S, GONNADE R G. Control of polymorphic transition inducing preferential enrichment [J]. *CrystEngComm*, 2011, **13**(17): 5269-5280.

[30] 刘亚茹. 天冬氨酸的结晶行为与手性分离[D]. 广州: 华南理工大学硕士学位论文, 2019.

[31] HARFOUCHE L C, COUVRAT N, SANSELME M, *et al*. Discovery of new proxyphylline-based chiral cocrystals: solid state landscape and dehydration mechanism [J]. *Cryst Growth Des*, 2020, **20**(6): 3842-3850.

[32] HARFOUCHE L C, BRANDEL C, CARTIGNY Y, *et al*. Resolution by preferential crystallization of proxyphylline by using its salicylic acid monohydrate co-crystall [J]. *Chem Eng Technol*, 2020, **43**(6): 1093-1098.

[33] BUOL X, GARRIDO C C, ROBEYNS K, *et al*. Chiral resolution of mandelic acid through preferential cocrystallization with nefiracetam [J]. *Cryst Growth Des*, 2020, **20**(12): 7979-7988.

[34] ZHOU F, SHEMCHUK O, CHARPENTIER M D, *et al*. Simultaneous chiral resolution of two racemic compounds by preferential cocrystallization [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2021, **60**(37): 20264-20268.

[35] BRAGA D, ESPOSTI L D, RUBINI K, *et al*. Ionic cocrystals of racemic and enantiopure histidine: an intriguing case of homochiral preference [J]. *Cryst Growth Des*, 2016, **16**(12): 7263-7270.

[36] SHEMCHUK O, TSENKOVA B K, BRAGA D, *et al*. Ionic co-crystal formation as a path towards chiral resolution in the solid state [J]. *Chemistry*, 2018, **24** (48): 12564-12573.

[37] SHEMCHUK O, SONG L, ROBEYNS K, *et al*. Solid-state chiral resolution mediated by stoichiometry: crystallizing etiracetam with $ZnCl_2$ [J]. *Chem Commun* (Camb), 2018, **54**(77): 10890-10892.

[38] SHEMCHUK O, SPOLETTI E, BRAGA D, *et al*. Solvent

effect on the preparation of ionic cocrystals of *dl*-amino acids with lithium chloride: conglomerate versus racemate formation [J]. *Cryst Growth Des*, 2021, **21**(6): 3438-3448.

[39] SHEMCHUK O, SONG L, TUMANOV N, *et al*. Chiral resolution of *RS*-oxiracetam upon cocrystallization with pharmaceutically acceptable inorganic salts [J]. *Cryst Growth Des*, 2020, **20**(4): 2602-2607.

[40] NEUROHR C, MARCHIVIE M, LECOMTE S, *et al*. Naproxen-nicotinamide cocrystals: racemic and conglomerate structures generated by CO_2 antisolvent crystallization [J]. *Cryst Growth Des*, 2015, **15**(9): 4616-4626.

[41] TAMURA R, IWAMA S, TAKAHASHI H. Chiral symmetry breaking phenomenon caused by a phase transition [J]. *Symmetry*, 2010, **2**(1): 112-135.

[42] IWAMA S, KUYAMA K, MORI Y, *et al*. Highly efficient chiral resolution of DL-arginine by cocrystal formation followed by recrystallization under preferential-enrichment conditions [J]. *Chemistry*, 2014, **20**(33): 10343-10350.

[43] MANOJ K, TAKAHASHI H, IWAMA S, *et al*. Crystal structure analysis of highly efficient chiral resolution of (*RS*)-arginine-fumaric acid cocrystal under preferential enrichment conditions [J]. *J Mol Struct*, 2021, **1245**: 131073.

[44] GONNADE R G, IWAMA S, MORI Y, *et al*. Observation of efficient preferential enrichment phenomenon for a cocrystal of (*dl*)-phenylalanine and fumaric acid under nonequilibrium crystallization conditions [J]. *Cryst Growth Des*, 2011, **11**: 607-615.

[45] MANOJ K, TAKAHASHI H, MORITA Y, *et al*. Preferential enrichment of DL-leucine using cocrystal formation with oxalic acid under nonequilibrium crystallization conditions [J]. *Chirality*, 2015, **27**(7): 405-410.