氢氯噻嗪-氟胞嘧啶共晶的制备、表征及溶解性考察

邓雪珍，陈乐乐，谭雨梦，钱　坤*，杨　婕
（江西中医药大学药学院，江西南昌 330004）

摘要：为提高氢氯噻嗪（**1**）的水溶性和改善氟胞嘧啶（**2**）的引湿性，该文制备了 **1-2** 共晶。应用单晶 X 射线衍射、粉末 X 射线衍射、傅里叶变换红外光谱、热重和差示扫描量热等方法对其进行了表征，并研究了 **1-2** 共晶的溶解性和引湿性。结果表明，与 **1** 相比，**1-2** 共晶中的 **1** 在盐酸（pH 1.2）、磷酸盐缓冲液（pH 6.8）和纯水（pH 7.0）中的平衡溶解度和特性溶出速率均得到提高。并且，**1-2** 共晶在 25 ℃和相对湿度 95%的条件下未发生增重。研究结果表明所制备的 **1-2** 共晶增加了 **1** 的溶解性，并减轻了 **2** 的引湿性，为提高难溶性药物溶解性的研究提供了参考。

关键词：氢氯噻嗪；氟胞嘧啶；共晶；溶解性；引湿性
中图分类号：TQ460.7　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)01-0113-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.01.015

Preparation, Characterization and Solubility Investigation of Hydrochlorothiazide-flucytosine Cocrystal

DENG Xuezhen, CHEN Lele, TAN Yumeng, QIAN Kun*, YANG Jie
(*School of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004*)

ABSTRACT: A cocrystal of hydrochlorothiazide(**1**) and flucytosine(**2**) was prepared to improve the solubility of **1** and the hygroscopicity of **2**. The **1-2** cocrystal was characterized by single-crystal X-ray diffraction, powder X-ray diffraction, Fourier transform infrared spectroscopy, thermogravimetry, and differential scanning calorimetry. The solubility and hygroscopicity of the **1-2** cocrystal were also examined. Compared with **1**, the equilibrium solubility and intrinsic dissolution rate of **1** in the **1-2** cocrystal in hydrochloric acid(pH 1.2), phosphate buffer(pH 6.8), and pure water(pH 7.0) were increased. Meanwhile, the weight of **1-2** cocrystal did not increase under the conditions of 25 ℃ and relative humidity of 95%. These results indicated that the solubility of **1** was increased and the hygroscopicity of **2** was weakened by forming a cocrystal of **1** and **2**, which provided a reference for the research on improving the solubility of poorly water-soluble drugs.

Key Words: hydrochlorothiazide; flucytosine; cocrystal; solubility; hygroscopicity

药物共晶是由 API 与其他一种或一种以上的共晶形成物（cocrystal former，CCF）或药物以一定比例通过非共价键结合于一个晶格内并堆积而成的物质状态[1]。自首个用于治疗心脑血管疾病的共晶药物“沙库巴曲 + 缬沙坦”获 FDA 批准上市以来，药物共晶受到了广泛关注[2—3]。随着对药物共晶及 API 理化性质的深入研究，共晶技术被广泛用于改善 API 因其原有结构而导致的生物利用度低、渗透性差、溶解性差、稳定性低等的研究之中[4—5]。

氢氯噻嗪（hydrochlorothiazide，**1**，图 1A）是一种利尿性抗高血压药，被广泛用于治疗浮肿和高

收稿日期：2023-02-09
基金项目：国家自然科学基金资助项目(22165014)、江西省2022年度研究生创新专项资金项目(YC2022-s856)、中药炮制技术的传承与创新项目(CXTD22003)
作者简介：邓雪珍(1998—)，女，硕士研究生，专业方向：药物化学。
通信作者：钱　坤(1979—)，男，副教授，博士，从事药物共晶的研究。
E-mail：qiankun@jxutcm.edu.cn

血压，属于低溶解性和低渗透性的 BCS Ⅳ类药物，体内生物利用度低[6—7]。氟胞嘧啶（flucytosine，**2**，图 1B）是一种常用的抗真菌药，可用于治疗念珠菌和隐球菌感染，但其稳定性较差，易因水合作用导致晶型改变，不利于生产和贮存[8—9]。

本研究采用溶剂挥发法制备 **1-2** 共晶，并通过平衡溶解度、特性溶出速率（intrinsic dissolution rate，IDR）和引湿性试验考察共晶是否改善了 **1** 的溶解性和 **2** 的引湿性，以期为提高难溶性药物 **1** 的溶解性和增加 **2** 的片剂成药性研究提供数据参考。

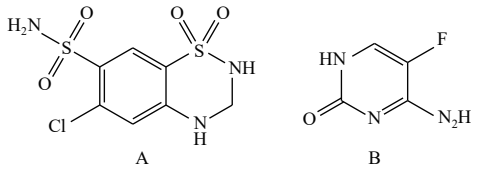


图 1　1（A）**和 2**（B）**的化学结构**

Fig.1　Chemical Structures of **1**（A）and **2**（B）

1　仪器与试药

UV9100 型紫外 - 可见光分光光度计（北京莱博泰科仪器股份有限公司）；Spectrum 2 型傅里叶变换红外光谱（FTIR）仪、Diamond DSC 型差示扫描量热（DSC）分析仪和 Exstar 600TG/TG 6300 型热重（TG）/ 差热综合热分析仪（美国 PerkinElmer 公司）；TD-3500 型 X 射线粉末衍射（PXRD）仪（丹东通达科技有限公司）；XtaLAB 型单晶 X 射线衍射（SCXRD）仪（美国 Rigaku Oxford Diffraction 公司）；UDT-812A-8 型溶出仪（北京铭成基业科技有限公司）；Agilent 1260 型高效液相色谱仪（美国安捷伦公司）；0.22 μm 微孔滤膜（天津津腾科技有限公司）。

1 原料药（含量≥ 98%，批号 C00001538）、**2** 原料药（含量≥ 99%，批号 LE21）均购于江苏艾康生物医药研发有限公司；磷酸二氢钾（天津希恩思奥普德科技有限公司，含量≥ 99%，批号 M26297）；胃蛋白酶（广州市鲁诚生物科技有限公司，批号 P00791）；胰酶（广州木然生化科技有限公司，批号 P816199）；盐酸、氢氧化钠、甲醇、丙酮为分析纯，纯水由 Milli-Q 纯化系统（美国 Millipore 公司）制备。

2　方法与结果

2.1　共晶的制备

称取 **1** 297 mg 和 **2** 129 mg［n(**1**) ∶ n(**2**) = 1 ∶ 1］，分别溶于混合溶剂［甲醇和二甲醚（体积比 1 ∶ 1），以及甲醇和水（体积比 2 ∶ 1）］中，混合均匀后封口扎孔，静置使溶剂缓慢挥发。4 ～ 5 d 后，有无色、透明的块状晶体析出，即得 **1-2** 共晶。

2.2　共晶的表征

2.2.1　SCXRD 分析

挑取“**2.1**”项下培养的单晶，使用 SCXRD 仪在室温下以 Cu K_α 射线（λ=0.154 184 nm）为入射光源测试样品，采用 Shelxtl 97 及 Olex 2 程序进行结构解析和修正[10—11]，使用 Diamond 3.2 软件绘图。本论文中的晶体数据已提交剑桥晶体数据中心（www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif）。

1 的主要官能团是 2 个磺酰胺和 1 个芳香胺基团。研究[6]中较常见的是伯磺酰胺基与 CCF 通过 N-H···O 和 N-H···N 氢键相互作用形成共晶。**2** 是弱碱性分子，结构中含有氨基和羰基等官能团，也可通过氢键作用与其他分子连接形成共晶[8]。利用 SCXRD 法对 **1-2** 共晶进行结构分析，结果显示，**1-2** 共晶的结晶属于单斜晶系，空间群为 $P2_1/n$，主要晶胞参数（表 1）为：a=1.180 63(1) nm，b=0.919 26(1) nm，c=1.570 78(2) nm，V=1.679 21(3) nm^3，β=99.94(1)°，Z=4。如图 2A 和表 2 所示，不对称单元由 **1** 和 **2** 以 1 ∶ 1 的化学计量比组成，由 **1** 中的 S=O 与 **2** 中的—NH_2 通过分子间氢键 N4-H4b···O4（d=0.289 7 nm，θ=147.57°）连接。**1-2** 共晶的单层堆积图（图 2B）和表 2 显示，**1** 分子通过氢键 N1-H1···O2（d=0.291 2 nm，θ=145.86°）相互作用整齐地排列在 **2** 分子的两侧；**2** 分子被 **1** 包裹在中间，通过 N4-H4a···O5（d=0.288 6 nm，θ=171.48°）、N6-H6···N5（d=0.281 1 nm，θ=169.63°）氢键相连，这些氢键的相互作用维持了整个分子聚集体的稳定。

2.2.2　PXRD 分析

PXRD 法作为一种检测手段可用于验证新晶相的形成。将待测样品（**1**、**2**、**1-2** 共晶）烘干后研磨过筛，平铺在磨砂玻璃板的凹槽中，用 PXRD 仪检测。仪器工作参数：X 射线光源 Cu K_α 射线；特征波长 0.154 06 nm；电压 30 kV；电流 20 mA；角度增量 0.02°；采样时间 2 s；衍射角扫描范围 5° ～ 50°。

表 1 1-2 共晶的晶体学数据

Tab.1 Crystallographic Data for **1-2** Cocrystal

参数	**1-2**共晶
化学式	$C_{11}H_{12}ClN_6O_5FS_2$
CCDC号	2193699
相对分子质量	426.838
晶系	单斜晶体(Monoclinic)
空间群	$P2_1/n$
温度/℃	22.85(2)
晶胞棱长a/nm	1.180 63(1)
晶胞棱长b/nm	0.919 26(1)
晶胞棱长c/nm	1.570 78(2)
晶胞的棱间夹角α, β, γ/(°)	90, 99.94(1), 90
晶胞体积/nm^3	1.679 21(3)
单位晶胞中所含分子个数	4
密度/(g·cm^{-3})	1.688
角度范围/(°)	8.68～136.56
衍射指标范围	$-14\leqslant h\leqslant+9$, $-10\leqslant k\leqslant+11$, $-18\leqslant l\leqslant+18$
收集衍射点数	14 639
独立衍射点数	3 031
所有数据残差因子	R_1=0.038 5, wR_2=0.107 3
拟合优度	1.044

1、**2** 及 **1-2** 共晶的 PXRD 图谱如图 3 所示，**1** 的特征衍射峰为 16.6°、19.1°、21.4°、24.6°、28.8°，与文献[6]报道的结果一致。**2** 的特征衍射峰位于 15.2°、20.2°、21.9°、24.0°、26.5°、29.3°、33.6°、37.6°，与文献[9]报道的结果一致。而 **1-2** 共晶的特征衍射峰位置为 18.1°、19.7°、25.3°、26.2°，与 **1** 和 **2** 的特征衍射峰位置差异较大，表明形成了新的物质。**1-2** 共晶与其 SCXRD 值模拟的 PXRD 图谱（图 3b）对比，特征峰位置一致，说明所制备的共晶样品纯度可用于性质测试。

2.2.3 FTIR 分析

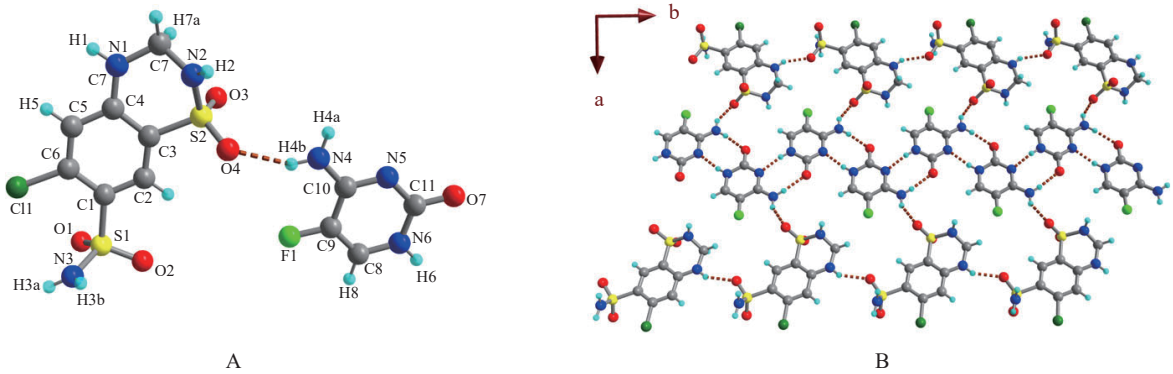
FTIR 可提供有关原料药和共晶分子伸缩振动的关键信息。将待测样品（**1**、**2**、**1-2** 共晶）和干燥的 KBr 混合、研磨后压片，采用红外光谱仪进行扫描，波数范围设置为 4 000 ～ 400 cm^{-1}，结果如图 4 所示。

在 **1** 的 FTIR 图谱中，不对称和对称伸缩振动模式的—NH_2(3 360 和 3 262 cm^{-1}) 和—NH(3 164 cm^{-1}) 为弱峰；S=O 的特征峰出现在 1 316 和 1 148 cm^{-1} 处，均为强峰[12]。**2** 在 3 362 cm^{-1}(—NH_2)、1 678 cm^{-1}(C=O)、1 334 cm^{-1}(嘧啶环 C-N) 和 1 230 cm^{-1}(C-F) 处表现出了红外光谱伸缩振动特性，这与文献[8]报道的结果一致。当 **1** 和 **2** 结合形成共晶时，红外光谱峰会发生位移，表明存在构建共晶结构的分子间氢键作用。在 **1-2** 共晶的 FTIR 图谱中，观

表 2 1-2 共晶的氢键列表

Tab.2 List of Hydrogen Bonds of **1-2** Cocrystal

D-H···A	d(D-H)/nm	d(H···A)/nm	d(D···A)/nm	∠(DHA)/(°)
N1-H1···O2	0.086 0	0.216 0	0.291 2	145.86
N4-H4a···O5	0.086 0	0.203 3	0.288 6	171.48
N4-H4b···O4	0.086 0	0.213 5	0.289 7	147.57
N6-H6···N5	0.086 0	0.196 0	0.281 1	169.63



A B

图 2 1-2 共晶的不对称单元（A）和分子晶胞堆积图（B）

Fig.2 Asymmetric Unit(A) and Molecular Cell Stacking Diagram(B) of **1-2** Cocrystal

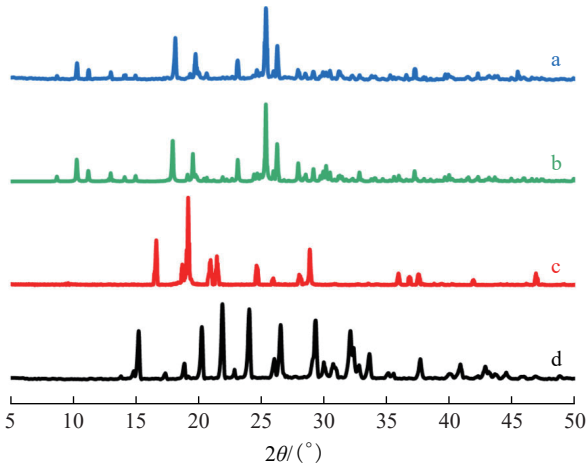


图 3　1-2 共晶（a）、1-2 共晶单晶结构模拟（b）、1 原料药（c）和 2 原料药（d）的 PXRD 图谱

Fig.3　Experimental PXRD Pattern (a) and Stimulated PXRD Pattern (b) of **1-2** Cocrystal, and Experimental PXRD Patterns of Bulk Drug **1** (c) and Bulk Drug **2** (d)

察到—NH_2 和—NH 的振动模式都发生了变化，出现在 3 332、3 174 cm^{-1} 处，S=O 也移动到了 1 323 cm^{-1} 附近，这些结果表明氢键模式发生了变化，提示形成了共晶，与文献[13]的报道一致。

2.2.4　TG/DSC 分析

称取烘干后的待测样品（**1**、**2**、**1-2** 共晶）5 ～ 10 mg 置铝坩埚中，设置升温速率为 10 ℃ / min，温度范围为 30 ～ 350 ℃，进行 TG/DSC 分析，结果如图 5 所示。

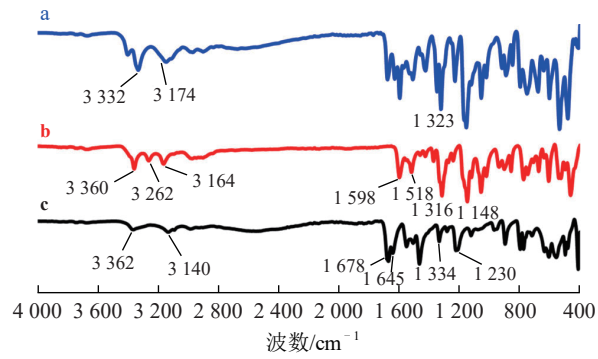


图 4　1-2 共晶（a）、1 原料药（b）和 2 原料药（c）的 FTIR 谱图

Fig.4　FTIR Spectra of the **1-2** Cocrystal (a), Bulk Drug **1** (b) and Bulk Drug **2** (c)

3 种晶体在开始熔化之前都未出现失重现象，表明样品中不含有溶剂分子。**1** 的 DSC 图谱中于 269.51 ℃处出现一个熔点峰，与文献[14]的报道一致。**2** 的 DSC 图谱中于 297.64 ℃处出现了一个小的吸热峰，而后在 301.29 ℃处又出现了一个尖锐的放热峰，二者都归因于 **2** 的熔化，与文献[15]的报道一致。**1-2** 共晶的 DSC 曲线在 237.19 ℃处出现一个尖锐的吸热融熔峰，表明共晶的熔化温度小于 **1**

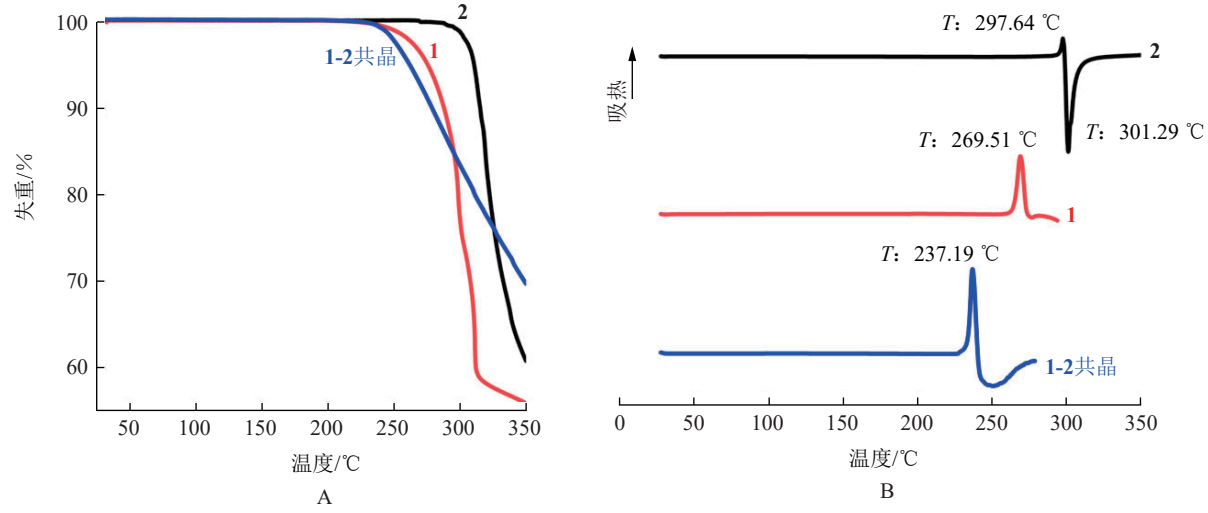


图 5　1-2 共晶、1 和 2 原料药的 TG 曲线（A）和 DSC 曲线（B）

Fig.5　TG Curves (A) and DSC Curves (B) of the **1-2** Cocrystal, Bulk Drug **1** and Bulk Drug **2**

和 **2** 的熔化温度，这又是新物质形成的一个佐证，与上述单晶测试结果一致。

2.3 1 的平衡溶解度和 IDR 的测定

2.3.1 平衡溶解度的测定

盐酸（pH 1.2）的配制：取稀盐酸 16.4 mL，加水约 800 mL、胃蛋白酶 10 g，摇匀后用水稀释至 1 000 mL，即得。

磷酸盐缓冲液（pH 6.8）的配制：取磷酸二氢钾 6.8 g，加水 500 mL 溶解，用 0.1 mol/L 氢氧化钠溶液调至 pH 6.8；取胰酶 10 g，加水适量使溶解。将上述 2 种溶液混合后加水稀释至 1 000 mL，即得。

采用摇瓶法于室温下在盐酸（pH 1.2）、磷酸盐缓冲液（pH 6.8）和纯水（pH 7.0）3 种溶出介质中测定 **1**、**1-2** 共晶中 **1** 的平衡溶解度。首先制备化合物 **1** 的饱和溶液，再将过量样品分别加至各溶出介质 4 mL 中，持续振荡 24 h。各混悬液经 0.22 μm 微孔滤膜过滤，滤液稀释到合适的倍数后，用 HPLC 法测定 **1** 浓度。

HPLC 色谱条件：色谱柱 EC C_{18} 柱（100 mm×4.6 mm，4.0 μm）；流动相 甲醇和水（体积比 10 ∶ 90）；检测波长 270 nm；柱温 30 ℃；流速 1.0 mL/min，进样量 10 μL。

结果显示，**1** 质量浓度在 2.0 ～ 10.0 μg/mL 范围内与吸光度值呈线性相关。该方法分离度好、准确性高，可用于 **1** 的定量分析。

为了从试验角度确定共晶形成后对 **1** 溶出行为的影响，测定了 **1** 原料药和 **1-2** 共晶中的 **1** 在盐酸、磷酸盐缓冲液和纯水中的溶解度，结果如图 6 所示。在受试 pH 值条件下，**1-2** 共晶中 **1** 的溶解度远大于 **1** 原料药；介质的 pH 值越高，**1** 原料药和 **1-2** 共晶中 **1** 的溶解度越低。在盐酸、磷酸盐缓冲液及纯水中以共晶形式存在的 **1** 的溶解度是 **1** 原料药的 24.16、7.92 及 10.38 倍，表明共晶显著提高了 **1** 的平衡溶解度。

2.3.2 IDR 的测定

采用桨法测试其 IDR。将药粉 250 mg 压成圆形药片，并用固体石蜡包裹住一面及侧面，只留出一面与溶出介质接触。将药片浸入“**2.3.1**”项下的

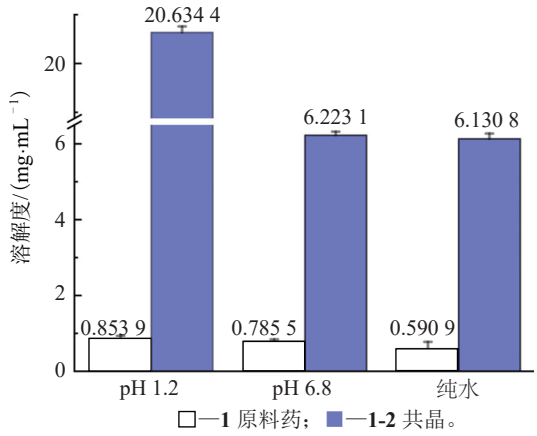
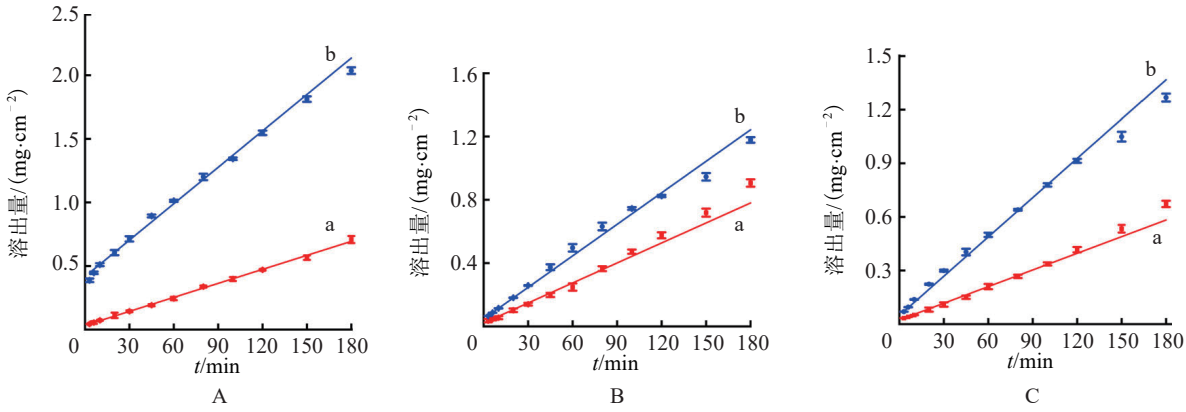


图 6 1-2 共晶中的 1 和 1 原料药在不同 pH 介质中的平衡溶解度测定结果（*n*=3）

Fig.6 Equilibrium Solubility Results of **1** in **1-2** Cocrystal and Bulk Drug **1** in Different pH Media（*n*=3）

3 种 pH 值溶出介质 600 mL 中，于（37±0.5）℃、转速 100 r/min 条件下进行测试。分别在 3、6、10、20、30、45、60、80、100、120、150、180 min 时取溶出介质 5 mL（同时补充同温等量相应的溶出介质），立即经 0.22 μm 微孔滤膜过滤，按“**2.3.1**”项下色谱条件测定浓度，计算溶出量。

1 原料药和 **1-2** 共晶中的 **1** 在不同 pH 值介质中的溶出曲线如图 7 所示。**1** 原料药和 **1-2** 共晶中的 **1** 在 180 min 内均以恒定速度溶解；在相同 pH 值条件下，**1** 原料药的溶出总量均低于 **1-2** 共晶中的 **1**，该结果与平衡溶解度的变化趋势一致。在 pH 1.2 盐酸中，**1** 原料药的 IDR 为 0.003 67 mg·(cm^2·min)$^{-1}$，而 **1-2** 共晶中 **1** 的 IDR 为 0.009 54 mg·(cm^2·min)$^{-1}$，比 **1** 原料药提高了 1.60 倍。在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液和纯水中，**1** 原料药的 IDR 分别为 0.004 21 和 0.003 11 mg·(cm^2·min)$^{-1}$，而 **1-2** 共晶中 **1** 的 IDR 分别为 0.006 64 和 0.007 33 mg·(cm^2·min)$^{-1}$，比 **1** 原料药提高了 0.58 和 1.36 倍。上述结果表明，与 **1** 原料药相比，共晶中 **1** 的 IDR 有所提高，从而可增加其在体内的溶出，更好地发挥药效。**1-2** 共晶中 **1** IDR 提高的原因可能与其溶解度有关，溶解度越高、溶出速率越大，即 **1-2** 共晶中 **1** 溶解度的升高使其 IDR 也升高。



A—pH 1.2 盐酸；B—pH 6.8 磷酸盐缓冲液；C—纯水。

图 7　1 原料药（a）和 1-2 共晶中的 1（b）在不同 pH 介质中的溶出量（*n*=3）

Fig.7　Dissolution Amount of Bulk Drug **1**（a）and **1** in **1-2** Cocrystal（b）in Various pH Media（*n*=3）

2.4　2 的引湿性研究

无水形式的 **2** 在室温下的热力学性质较稳定，但暴露在高湿度环境中时，其稳定性变差，并向一水合物的形式转化。制药行业普遍认为，药物或辅料在固体状态下的水分含量会对各种物理化学性质[8—9]产生影响，包括物理和化学稳定性、流动性和溶解性等。为考察 **2** 原料药及 **1-2** 共晶的引湿性，根据 ChP 2020 四部通则 9103 药物引湿性试验指导原则，在 25 ℃、相对湿度（RH）95%条件下进行了 14 d 的引湿性试验。按下式计算增重百分率。

$$增重百分率=(m_3-m_2)/(m_2-m_1)\times100\%。$$

式中：m_1 为量瓶质量；m_2 为量瓶和样品的初始总质量；m_3 为恒温干燥期间量瓶和样品的总质量。

结果如图 8A 所示。在 1 ～ 5 d 内，**2** 原料药质量逐渐增加，增重百分率可达到 10%，说明其具有引湿性。**1** 原料药和 **1-2** 共晶的质量则未出现明显变化，说明其不易吸收水分，稳定性较好。从吸湿曲线来看，**1-2** 共晶改善了 **2** 原料药易吸湿的特点，提高了 **2** 的稳定性。这一结果与 PXRD 结果（图 8B）一致。在 1 和 14 d 时的 **2** 原料药 PXRD 图谱中，样品的特征峰位置及强度均不一致，说明 **2** 吸湿后晶型发生了变化；而 **1** 原料药和 **1-2** 共晶的 PXRD 图谱显示，1 和 14 d 时的特征峰位置和强度基本一致。这说明二者在 RH 95%环境下稳定性较好，未出现晶型转变的情况。综上所述，**1-2** 共晶在 25 ℃和 RH 95%条件下具有较好的稳定性，说明通过形成药物共晶的方式来改善药物的引湿性是可行的。

3　讨论

本研究制备了由 **1** 和 **2** 通过氢键 N-H···O 相连的 **1-2** 共晶，并采用 SCXRD、PXRD、FTIR、TG 和 DSC 等方法进行表征，证明了共晶的形成。相关文献[16—17]指出：胃蛋白酶对药物无增溶作用，胰酶对溶解度的影响很小。因此，本研究中的介质可用于考察不同 pH 值介质中药物的平衡溶解度。结果显示，**1-2** 共晶中的 **1** 在不同 pH 值条件下的平衡溶解度和 IDR 与 **1** 原料药相比均得到了提高；尤其是在纯水中，**1-2** 共晶中 **1** 的平衡溶解度和 IDR 相较于 **1** 原料药提高了 9.38 和 1.36 倍，为提高 **1** 在体内的生物利用度提供了可能。此外，引湿性试验表明，**1-2** 共晶在 RH 95%条件下具有良好的稳定性，为开发 **2** 的其他固体形式制剂提供了研究方向。综上所述，本研究中 **1-2** 共晶增加了 **1** 的溶解性，并减弱了 **2** 的引湿性，增加了这 2 种药物的成药性，其试验数据可为共晶的研究提供参考。

参考文献：

[1]　吕　扬, 杜冠华. 晶型药物[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 155-156.

[2]　熊　婧, 徐德忠, 徐昕怡, 等. 沙库巴曲缬沙坦钠共晶表征方法的建立研究[J]. 药学学报, 2021, **56**(2): 577-584.

[3]　VITORINO G P, SPERANDEO N R, CAIRA M R, *et al*.

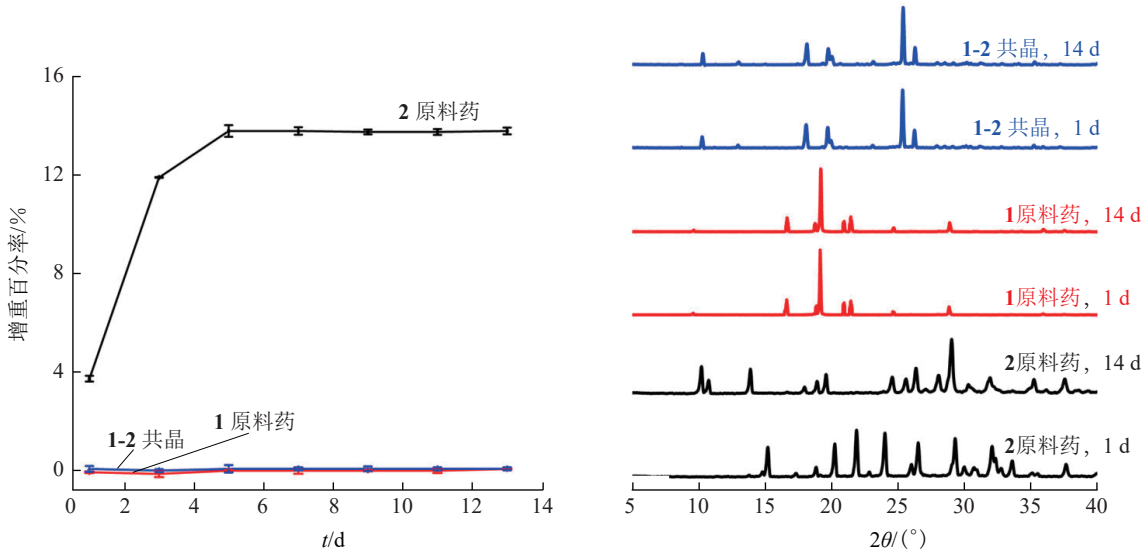


图 8　1 原料药、2 原料药和 1-2 共晶的吸湿曲线（A，*n*=3）及其 PXRD 图谱（B）

Fig.8　Hydroscopicity Curves (A, *n*=3) and PXRD Patterns (B) of Bulk Drug **1,** Bulk Drug **2** and **1-2** Cocrystal

A supramolecular assembly formed by heteroassociation of ciprofloxacin and norfloxacin in the solid state: co-crystal synthesis and characterization [J]. *Cryst Growth Des*, 2013, **13**(3): 1050-1058.

[4] 王礼丽, 高紫尧, 刘书好. 药物共晶的研究新进展[J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(7): 881-890.

[5] FANG Z Y, ZHANG B X, XING W H, *et al*. A series of stable, metastable and unstable salts of imatinib with improved solubility [J]. *Chin Chem Lett*, 2022, **33**(4): 2159-2164.

[6] RANJAN S, DEVARAPALLI R, KUNDU S, *et al*. Three new hydrochlorothiazide cocrystals: structural analyses and solubility studies [J]. *J Mol Struct*, 2017, **1133**(5): 405-410.

[7] NARALA S, NYAVANANDI D, ALZAHRANI A, *et al*. Creation of hydrochlorothiazide pharmaceutical cocrystals via hot-melt extrusion for enhanced solubility and permeability [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2022, **23**(1): 56.

[8] SOUZA M S, DASILVA C C P, ALMEIDA L R, *et al*. Protonation of inorganic 5-fluorocytosine salts [J]. *J Mol Struct*, 2018, **1161**(5): 412-423.

[9] DA SILVA C C P, DE MELO C C, SOUZA M S, *et al*. 5-Fluorocytosine/ 5-fluorouracil drug-drug cocrystal: a new development route based on mechanochemical synthesis [J]. *J Pharm Innov*, 2019, **14**: 50-56.

[10] SHELDRICK G M. SHELXT-Integrated space-group and crystal-structure determination [J]. *Acta Crystallogr A Found Adv*, 2015, **71**(Pt 1): 3-8.

[11] DOLOMANOV O V, BOURHIS L J, GILDEA R J, *et al*. OLEX 2: a complete structure solution, refinement and analysis program [J]. *J Appl Crystallogr*, 2009, **42**(2): 339-341.

[12] ESCAMILLA C V, PAYER C A, FRONTERA A, *et al*. Interconvertible hydrochlorothiazide-caffeine multicomponent pharmaceutical materials: a solvent issue [J]. *Crystals*, 2020, **10**(12): 1088.

[13] MUKHERJEE A, TOTHADI S, CHAKRABORTY S, *et al*. Synthon identification in co-crystals and polymorphs with IR spectroscopy. Primary amides as a case study [J]. *Cryst Eng Comm*, 2013, **15**(23): 4640-4654.

[14] HANEEF J, CHADHA R. Drug-drug multicomponent solid forms: cocrystal, coamorphous and eutectic of three poorly soluble antihypertensive drugs using mechanochemical approach [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2017, **18**(6): 2279-2290.

（下转第131页）

700.

[28] 董武军, 叶　军, 吴朝阳. 载药脂肪乳的质量控制进展[J]. 中国食品药品监管, 2019, (10): 34-40.

[29] 曾素梅, 蔡文坚, 曾少群, 等. 湿法介质研磨技术制备注射用纳米混悬剂及其质量评价研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(9): 1251-1261.

[30] JOSHI M, YADAV K S, PRABHAKAR B. Quality by design approach for development and optimization of rifampicin loaded bovine serum albumin nanoparticles and characterization [J]. *Curr Drug Deliv*, 2021, **18**(9): 1338-1351.

[31] ELSHAGEA H N, ELKASABGY N A, FAHMY R H, *et al*. Freeze-dried self-nanoemulsifying self-nanosuspension (SNESNS): a new approach for the preparation of a highly drug-loaded dosage form [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, **20**(7): 258.

[32] SHI J, WANG D, TIAN Y, *et al*. Comparison of paliperidone palmitate from different crystallization processes and effect on formulations *in vitro* and *in vivo* [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(5): 1094.

[33] ICH. Quality risk management Q9(R1)[EB/OL]. (2023-01-18)[2023-01-18]. https://database. ich. org/sites/default/files/ICH_Q9%28R1%29_Guideline_Step4_2023_0126_0. pdf.

[34] WAGHULE T, DABHOLKAR N, GORANTLA S, *et al*. Quality by design (QbD) in the formulation and optimization of liquid crystalline nanoparticles (LCNPs): a risk based industrial approach [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, **141**: 111940.

[35] NAKAS A, DALATSI AM, KAPOURANI A, *et al*. Quality risk management and quality by design for the development of diclofenac sodium intra-articular gelatin microspheres [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, **21**(4): 127.

(上接第119页)

[15] WITTERING K, KING J, THOMAS L, *et al*. From evaporative to cooling crystallisation: an initial co-crystallisation study of cytosine and its fluorinated derivative with 4-chloro-3,5-dinitrobenzoic acid [J]. *Crystals*, 2014, **4**(2): 123-140.

[16] PINNAMANENI S, RINALDI F A, JAYAWICKRAMA D A, *et al*. Effect of pepsin on maintaining the supersaturation of the HCl salt of a weakly basic drug: a case study [J]. *Pharm Dev Technol*, 2016, **21**(3): 311-320.

[17] ZHOU Z, DUNN C, KHADRA I, *et al*. Statistical investigation of simulated fed intestinal media composition on the equilibrium solubility of oral drugs [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, **99**: 95-104.