专论 Perspectives

DVS 技术在药物晶型和共晶研究中的应用进展

龚利香，张宝喜，陶 月，周 健，杨世颖*，吕 扬
（北京协和医学院中国医学科学院药物研究所，晶型药物研究北京市重点试验室，北京 100050）

摘要：动态蒸汽吸附（DVS）技术是药物晶型和共晶研究的重要工具。DVS 技术不仅可用于评价药物的吸湿性能，还可以用于研究相变问题、共晶筛选、定量分析晶体中低水平的无定型物含量以及其他方面的应用。目前，DVS 技术已被多个国家或地区的药典收录，用于水分 - 固体相互作用的研究。我国药典尚未收载 DVS 技术，有待完善。该文主要概述了 DVS 技术在药物晶型和共晶研究中的应用及进展，旨在为晶型药物的相关研究提供一定参考。

关键词：动态蒸汽吸附技术；多晶型；共晶；应用
中图分类号：R917 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2023)12-1687-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.12.001

Application Progress of DVS in the Studies of Drug Polymorphism and Cocrystals

GONG Lixiang, ZHANG Baoxi, TAO Yue, ZHOU Jian, YANG Shiying*, LYU Yang
(*Beijing Key Lab. of Polymorphic Drugs, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050*)

ABSTRACT: Dynamic vapor sorption (DVS) technology is served as a crucial tool for the examination of pharmaceutical crystal forms and co-crystals. Not only can DVS technology assess moisture sorption performance of an API, but it also probes into phase transition issues, co-crystal screening, quantification of amorphous content at low levels in crystalline materials, as well as the miscellaneous. At present, many countries and regions have included DVS technology into their pharmacopoeias for the exploration of water-solid interactions. However, the Chinese pharmacopoeia has not recorded this technology. This paper provides an overview of the application and advance of DVS technology in the investigation of pharmaceutical crystal forms and co-crystals, as a reference for related research on polymorphism of drugs.

Key Words: dynamic vapor sorption technology; polymorphism; cocrystal; application



【专家介绍】吕扬，现任职于中国医学科学院药物研究所、北京协和医学院长聘教授、博士研究生导师，是享受国务院政府特殊津贴专家。同时担任国家药物及代谢产物分析研究中心主任，晶型药物北京市重点实验室主任，北京协和医学院药学院药物分析学系副主任等职务。主持承担国家科技重大新药创制专项、国家重点研发计划、国家工信部产业技术平台、国家药典委员会等国家重大、重点或省部级以上项目20余项。作为主要完成人获得国家科学技术进步二等奖2项。已发表研究论文300余篇；作为主编出版学术专著1部；申请国家发明专利110余项，获发明专利授权77项。主持制订的《中国药典》通则“药品晶型研究及晶型质量控制指导原则”于2015年发布实施。还主持研制了212种与国际接轨的国家级GBW计量标准物质，填补药物领域相关标准物质品种空白。作为药学负责人先后参与7项国家1类创新药物的研发，获得临床批件。

固体化学药物普遍存在多晶型现象。不同晶型药物的溶解度、生物利用度、吸湿性、稳定性等理化性质可能存在差异，从而可能影响药品的有效性、安全性与药品质量。而共晶技术可以改善药物的理化性质，例如增加溶解度、提高生物利用度、降低吸湿性等，是目前药物研发的新热点。

目前，药物晶型和共晶的研究方法很多。常用的检测分析方法包括显微技术、X 射线衍射技术、热分析技术、红外光谱技术、拉曼光谱技术、固态核磁共振技术等。动态蒸汽吸附（dynamic vapor sorption，DVS）技术凭借其在水分 - 固体相互作用研究中的优势，也逐渐成为药物晶型与共晶研究的常用方法之一。DVS 技术可以帮助药学相关研究人员充分了解水分对固体药物的影响，分析水分与固体间动态发展与变化的各种相互作用过程，如相对湿度（RH）对固体性质（包括稳定性、不同晶型间转化）的影响、吸湿行为变化、是否形成水合物、存在的总水量（含有结晶水还是吸附水）等，为选择稳定性良好的药物晶型或共晶提供基础数据。本研究介绍了 DVS 技术的原理以及在各国药典中的收载情况，综述了 DVS 技术在药物晶型和共晶研究方面的具体应用，以期为晶型药物的相关研究提供理论和技术支持。

1　DVS 技术的原理

DVS 技术是一种质量测量技术，通过改变样品周围的蒸汽浓度，可实时监测样品在恒温条件下，质量随湿度和时间变化而发生的变化，从而研究样品的水分吸附平衡、吸附与解吸附、扩散系数、渗透系数等物理化学现象。例如，吸附 - 解吸附等温线是根据恒定温度和压力下被吸附或解吸附的蒸汽平衡量（通常以单位质量或单位固体表面积表示）绘制的蒸汽浓度函数[1]。DVS 技术具有长期的基线稳定性、精确的动态蒸汽系统、能快速达到热平衡和质量平衡、精确的温度控制、可精确递送溶剂、可动态监测、运行周期短等优势。近年来，随着对 DVS 技术了解的深入，DVS 技术被越来越多地应用于药物晶型和共晶的研究。

2　DVS 技术在各国药典中的收载情况概述

DVS 技术在许多国家或地区的药典中均有收载。例如，EP 9.0、USP 41、《英国药典》（BP）2018 年版、《日本药局方》（JP）第 17 版等均设有水分 - 固体相互作用指导原则的单独章节。虽然 ChP 2020 年版在四部通则 9103 药物引湿性试验指导原则中涉及对药品中水分研究的试验指导，描述了药物引湿性的定义、试验方法及引湿性特征描述与引湿性增重的界定，但指导原则内容较为简单，只收载了对于引湿增重的“终态结果”的判定指导，未收载水分 - 固体相互作用的章节，也未收载 DVS 技术。现行的欧洲、美国、英国、日本等发达国家或地区的药典更加注重对吸水引湿发生的“动态过程”的研究指导，具有更好的广度与深度，是与日益提高的药品质量控制要求相符合的。药品中的水分研究，对药物的研发以及药品生产、贮存、使用的指导与参考意义显著，而我国药典中的相关指导原则内容尚与国际水平存在一定差距，对相应技术方法的收载也相对不足，有待完善提高。表 1 对比了各国药典中相关内容收载的情况。

3　DVS 技术在药物晶型与共晶研究中的应用

3.1　评价吸湿稳定性

3.1.1　表征药物晶型在一定湿度下的稳定性

关于吸湿性目前没有被普遍接受的定义，可以理解为固体在一定湿度和温度下吸收水蒸气的速率和程度。吸湿性会对活性药物成分的理化性质产生重大影响，例如结晶度、稳定性（物理和化学）、溶解度、生物利用度等。因此，了解药物在一定湿度下的稳定性和转化动力学是很重要的。

SHI 等[2] 报道了尼洛替尼的 8 种新晶型，包括 6 种溶剂化物（H1 型、H2a 型、H2b 型、H2c 型、H3 型和 H4 型）和 2 种无溶剂化物（C 型和 D 型）；并采用 DVS 技术对 H2a 型、H3 型、H4 型、C 型

收稿日期：2023-02-17

基金项目：新疆维吾尔自治区重点试验室开放课题（2023D04035），中央级公益性科研院所基本科研业务费项目（2022-RW350-02），中国医学科学院医学与建康科技创新工程项目（2022-I2M-1-015），山东省重点研发计划项目（2019JZZY020909）。

作者简介：龚利香（1997—），女，硕士研究生，专业方向：药物分析。

通信作者：杨世颖（1982—），女，副研究员，硕士生导师，从事药物分析研究。

E-mail：ysy@imm.ac.cn

表 1 各个国家及地区药典中相关内容收载情况的对比

Tab.1 Comparison of Relevant Contents Inclusion in Pharmacopoeias of Various Countries and Regions

药典内容	ChP 2020年版	EP 9.0	USP 41	BP 2018年版	JP 第17版
对引湿性的描述及引湿增重的界定	有	无	无	无	无
吸附水的物理状态，包括结晶水和吸附水、吸水或失水后的晶型转变、热力学变化温度等	无	有	有	有	无
吸水率：固体吸附或脱附水蒸气的速率	无	有	有	有	无
吸附-解吸附等温线的测定，包括原理、方法、装置构造、报告及数据解释等	无	有	有	有	有
水活度的测定，包括原理、方法等	无	有	有	有	有

进行表征。结果表明，C 型几乎不吸湿，H2a 型具有轻微的吸湿性，H2a 型和 C 型在 RH 90%条件下湿度稳定；当 RH>75%时，H3 型转化为 H4 型；RH ≤ 75%时，H4 型又解吸转化为 H3 型，表明 H3 型在 RH ≤ 75%条件下湿度稳定。研究[3]通过 DVS 技术证实了在石杉碱甲的 5 种无水晶型（Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲ型、Ⅳ型、Ⅴ型）中，Ⅲ型的吸湿性较低。还有研究[4]应用 DVS 技术对厄洛替尼的 2 种无水晶型（Ⅰ型、Ⅱ型）、厄洛替尼一水合物（Ⅲ型）和厄洛替尼三水合物（Ⅳ型）进行表征，结果显示Ⅰ型和Ⅲ型在 RH 30%～ 90%条件下稳定。

有些晶体结构较相似的晶型药物，不同晶型之间吸湿性的差异较小，例如：头孢拉定二水合物不同亚晶型样品的吸湿性基本相似[5]；采用 DVS 技术检测 H1 型和 H2 型石杉碱甲一水合物，所得的溶剂吸附等温线非常相似，在 RH 为 10%～ 90%时，都表现出优异的稳定性[6]；采用 DVS 技术测得的Ⅰ型和Ⅱ型舒必利（氨磺必利）无水晶型的溶剂吸附等温线也非常相似，但当 RH 为 95%时，Ⅱ型晶体的吸湿性低于Ⅰ型，表明Ⅱ型在高湿度下相对稳定，可作为配方开发的替代固体形式[7]。

3.1.2 表征药物共晶在湿度下的稳定性

药物共晶技术可以在不改变药物分子结构的情况下，改善原料药的理化性质。例如：氧化苦参碱、异山梨酯、左氧氟沙星均具有高吸湿性。采用共晶技术合成 5 种氧化苦参碱共晶（共晶形成物分别为尿素、磺酰胺、茶碱、2- 酮戊二酸和 3- 羟基 -2- 萘酸）[8]、4 种异山梨酯共晶（共晶形成物分别为哌嗪、氢氯噻嗪、3,5- 二羟基苯甲酸、没食子酸）[9]以及左氧氟沙星 - 对乙酰氨基酚共晶[10]，并采用 DVS 技术对这些共晶的吸湿性进行表征。结果表明，与原料药相比，这些共晶的吸湿性均显著降低。抗肿瘤药瑞戈非尼（REG）和阿帕替尼（APA）均存在水溶性差的问题，口服生物利用度低，严重限制了其临床疗效。采用 DVS 技术表征由 REG 与丙二酸、戊二酸、庚二酸形成的 3 种共晶[11]以及由 APA 与己二酸、癸二酸、D/L- 扁桃酸形成的 3 种共晶[12]。结果表明，与原料药相比，这些共晶在高湿度条件下稳定性均较好。还有文献[13]报道，用 DVS 技术检测盐酸黄藤素（巴马汀，PCl）与外消旋橙皮素（HES）形成的 2 种共晶晶型（Ⅰ型和Ⅱ型）、PCl 和 HES 在相对湿度 95%条件下的稳定性。结果显示，PCl-HES 共晶的吸湿稳定性相较于 PCl 有显著提高。因此，对于某些吸湿性较高的药物来说，可采用共晶技术降低吸湿性。但并不是所有药物形成共晶后吸湿稳定性都会增加，例如：与无水茶碱和磺胺甲嘧啶相比，磺胺甲嘧啶 - 茶碱共晶吸湿性较高[14]。而对于溶解度差的药物，可采用共晶技术制备成共无定型物进行改善。例如，替米沙坦 - 庚二酸共无定型物[15]和环丙沙星 - 槲皮素共无定型物[16]在高 RH 条件下稳定性良好。

此外，还需要注意药物共晶中的多晶型现象，因为不论是原料药的多晶型，还是共晶的多晶型，晶型的改变都会不同程度地影响药物的理化性质和生物活性。DVS 技术也可用于表征药物共晶多晶型的吸湿稳定性。例如，在咖啡因共晶体系的多晶型研究中，与咖啡因 - 枸橼酸共晶（CA-CI）的Ⅲ型晶体相比，Ⅰ型和Ⅱ型晶体在 RH 75%下相对稳定[17]；在 RH 90%下，咖啡因 - 戊二酸共晶的Ⅱ型晶体比Ⅰ型晶体相对稳定[18]；而咖啡因 - 草酸共晶在 RH 98%下是较稳定的固体形式[19]。在以双氯芬酸钾和 L- 脯氨酸为原料的共晶多组分体系中，双氯芬

酸钾 -L- 脯氨酸四水合物在环境温度（25 ℃）和较高湿度下是较稳定的固态形式 [20]。HE 等 [21] 报道了 4 个氨苯砜 - 黄酮共晶的多晶型，包括 3 个 1 ∶ 1 共晶（A 型、B 型、C 型）和一个 1 ∶ 2 共晶（D 型），并采用 DVS 技术表征各共晶，结果显示 A 型、B 型、D 型吸湿性较弱，C 型吸湿性强，且 A 型和 C 型都可转变为稳定的 B 型。

3.2 研究相变问题

不同水合物和溶剂化物之间的固态转化可能是湿度条件改变引起的。这些转化发生在药物生产、贮存等过程中。因此，为了保证产品的稳定性，研究多晶型体系在不同湿度条件下的相变是非常必要的。根据相变结果，可得到不同固态晶体的稳定条件，进而避免不必要的相变。

3.2.1 非晶态与晶态之间的转变

DVS 技术可以与 PXRD、近红外光谱（NIR）、热分析法等技术结合，测定多晶型体系中不同晶型物质的水合物或溶剂化物形态。水合物在形成和水分丢失时，结构也会发生变化，质量变化与 NIR 峰高间的相关性较好，可采用 DVS-NIR 联用技术表征。COLUMBANO 等 [22—23] 应用 DVS-NIR 联用技术研究了硫酸沙丁胺醇从非晶态到晶态的转变。环丙沙星与琥珀酸形成的不同化学计量比的非晶态盐在一定湿度条件下会转变为晶态盐 [24]：环丙沙星 - 半琥珀酸非晶态盐（CHS-Ⅲ）转变为环丙沙星 - 半琥珀酸（1 ∶ 1）三水合物（CHS-Ⅰ）晶态盐的临界 RH 为（46.7±0.9）%；无定型环丙沙星 - 琥珀酸（CS-Ⅲ）转变为环丙沙星 - 琥珀酸（2 ∶ 1）四水合物（CS-Ⅰ）晶态盐的临界 RH 为（47.7±0.5）%；在 RH<30%时，CS-Ⅰ脱水结晶为无水环丙沙星 - 琥珀酸（CS-Ⅱ）；RH 为 40%～ 50%时，CS-Ⅱ逐渐吸附约 8%的水并结晶为 CS-Ⅰ。

3.2.2 晶型药物的水化和脱水行为

为了保证药品的质量，需监测和控制活性药物成分的水化状态。因此，对于存在多种水合物形式的复杂体系，可采用 DVS 技术辅助解析温度和 RH 相关的转化路径。例如，RAIJADA 等 [25] 通过 DVS 技术分析研究了萘普生钠体系的水化和脱水途径。结果显示，在 25 ℃恒温条件下，当 RH>50% 时，无水萘普生钠（AH）直接转化为一种二水合物（DH-Ⅱ）；当 RH 升高到约 70%时，DH-Ⅱ转化为四水合物（TH）。在脱水循环中，当 RH<50% 时，TH 又转化为 DH-Ⅱ；当 RH<30%时，DH 逐渐转化为一水合物（MH）。在第二个吸附周期中，当 RH>55%时，MH 转化为 DH-Ⅱ；当 RH>85% 时，DH-Ⅱ转化为 TH。而在 50 ℃恒温条件下，当 RH>50%时，AH 逐步转化为 MH；当 RH>70%时，MH 转化为另一种二水合物（DH-Ⅰ）。在 50 ℃下，未观察到 TH。因此，最终可通过控制温度和湿度以获得目的晶型。STEINBERG 等 [26] 用 DVS 技术研究盐酸纳曲酮的水化和脱水行为，从而确定了盐酸纳曲酮二水合物Ⅰ型、Ⅱ型和四水合物的相变边界。有研究 [27] 通过 DVS 技术阐明了维生素 K_3 无水晶型（A 型）、维生素 K_3 二水合物（HA 型）、维生素 K_3 2.5 水合物（HB 型）这 3 种不同固态形式之间的相互转化。此外，DVS 技术还被用于研究双氯芬酸钠盐水合物的固态脱水机制 [28] 和石杉碱甲溶剂合物的水化和脱水特性 [6]。除了在原料药水合物和溶剂化物方面的应用，还有在共晶方面的应用。例如有文献 [29] 报道，富马酸比索洛尔共晶的 2 种无水晶型（Ⅰ型和Ⅱ型）在 25 ℃条件下，当 RH ≤ 80%时稳定且不吸湿，但在 RH>80%时，Ⅰ型和Ⅱ型都变成了亚稳态，并转化为水合物。

3.2.3 晶型药物的溶剂化和脱溶剂行为

BURNETT 等 [30] 首次报道了由有机物蒸气形成溶剂酸盐的过程，并利用 DVS 技术研究了卡马西平 - 丙酮溶剂酸盐的溶剂化和脱溶剂行为。CUI 等 [31] 利用 DVS 技术研究了丙酮扩散条件对坎地沙坦酯晶型转化的影响，结果表明，在空气、氮气和以氮气 + 水蒸气为吹扫气体的开放式系统中，因为没有丙酮的吹扫气体，所以丙酮分子的扩散过程加快，坎地沙坦酯 - 丙酮溶剂化物逐渐脱溶剂向Ⅱ型转化；而在封闭体系（试验中没有吹扫气体通过样品固体表面）和以氮气 + 丙酮为吹扫气体的条件下，坎地沙坦酯 - 丙酮溶剂化物未发生脱溶剂和晶型转化。

3.2.4 药物共晶的固态转变和解离

采用 DVS 技术检测时，在别嘌醇 - 异烟酰胺共晶（ALP-INA）、别嘌醇 - 哌嗪共晶（ALP-PIP）和别嘌醇 -2,4- 二羟基苯甲酸共晶（ALP-24DHBZA）的溶剂吸附等温线中没有观察到滞后台阶，表明其在 DVS 测量过程中没有发生相变，PXRD 分析也证实了这一点[32]。而阿哌沙班 - 草酸共晶、磺胺甲噻啶 - 茶碱共晶、达格列净 -L- 脯氨酸共晶、达格列净 - 枸橼酸共晶以及褪黑素 - 哌嗪共晶（2 ∶ 1）的 2 种晶型（Ⅰ型和Ⅱ型）的吸附 - 解吸附循环都是闭合的，也说明在 DVS 测量过程中没有发生相变或共晶解离，PXRD 分析同样证实了这一点[33—37]。据文献[38]报道，在 RH 较高的条件下，齐留通（ZIL）无水晶型（A 型）可以转变为一水合物（H 型），但在生产和贮存过程中不希望发生这样的相变；ZIL 与烟酰胺和异烟酰胺形成的共晶都具有良好的湿度稳定性，即使在较高 RH 条件下也不会发生相变。

3.3 共晶筛选

VEITH 等[39]报道了基于 API/ 共晶形成物的混合物在 DVS 装置中的溶剂蒸气吸附行为的共晶筛选法。该筛选方法以乙醇和甲醇为挥发性溶剂，在卡马西平 - 烟酰胺和卡马西平 - 乙酰水杨酸 2 种体系中都观察到了共晶的形成。与传统的悬浮液法相比，使用 DVS 技术进行共晶筛选有以下优势：样品使用量少，只需要毫克级的 API；低溶剂消耗，只需要微量有机溶剂；易观察到共晶形成时溶剂吸附随时间变化的行为（质量增加和随后的减少）。

3.4 定量晶体中低水平的无定型物含量

一些固体剂型药物的生产工艺过程，如碾磨、喷雾干燥、压片、湿法制粒以及冷冻干燥等，都会造成不同程度的晶型破坏，还有可能形成无定型物。通常情况下，无定型物和晶态物质的性质有所差异，其中一些是有利的，例如溶解性增强，而一些是不利的，例如降低了物理化学稳定性。即使只存在少量的无定型物，也会影响药品的加工、性能、稳定性。因此，测定固体剂型药物生产制备过程中的无定型物含量是非常必要的。

DVS 技术可用于测定无定型物含量。将样品暴露在一定 RH 环境中，计算样品吸附的最大水量或样品中无定型物吸收的水量，并监测质量随时间变化的函数，就可对无定型物进行定量分析[1]。SHEOKAND 等[40]采用 DVS 技术对塞来昔布晶体中低水平的无定型物含量进行了定量研究，证明了 DVS 技术用于定量分析晶体药物中无定型物含量的可行性。

3.5 其他

除了在以上方面的应用以外，还有研究者应用 DVS 技术来研究聚乙二醇相对分子质量和结晶度对氨苯砜 - 聚乙二醇共晶吸湿行为的影响[41]以及左氧氟沙星 - 乙酸溶剂化物在乙酸和水中的稳定性[42]。DVS 技术还可用于鉴定非化学计量水合物。PINA 等[43]采用 DVS 技术结合 DSC、TGA、衰减全反射傅里叶变换红外光谱（ATR-FTIR）和 PXRD 等，证实了盐酸帕罗西汀Ⅱ型不是一种无水合物，而是一种非化学计量类水合物。

4 结语

DVS 技术不仅可直观地反映不同晶型原料药在不同湿度条件下吸收水分的趋势和程度，还可直观表征药物的晶型，用以研究相变问题；并且能与单晶 X 射线衍射和 PXRD、DSC、IR 等技术互相佐证，通过评价吸湿稳定性来选择合适的药用晶型；此外，还可用于共晶筛选以及定量晶体药物中低水平的无定型物含量。目前，美国、欧洲、英国、日本等国家及地区的药典均将 DVS 技术作为研究水分 - 固体相互作用的方法，并已经成熟应用。与此同时，该技术也已进入我国制药领域，并在许多制药企业、药检机构、科研院所、高等院校中应用，具备了一定的应用基础与市场成熟度。随着 DVS 技术的快速发展，相信 DVS 技术会在药物晶型和共晶的研究领域发挥越来越重要的作用。

参考文献：

[1] SHEOKAND S, MODI S R, BANSAL A K. Dynamic vapor sorption as a tool for characterization and quantification of amorphous content in predominantly crystalline materials [J]. *J Pharm Sci*, 2014, **103**(11): 3364-3376.

[2] SHI X J, CHEN Q F, DENG Y, *et al*. New case of

pharmaceutical solid-state forms: several novel solvates/polymorphs of nilotinib and their phase transformation controls [J]. *Cryst Growth Des*, 2022, **22**(8): 4794-4812.

[3] ZHANG Q, LU L Y, DAI W J, *et al*. New polymorphs of huperzine A: preparation, structures, and physicochemical properties of anhydrous crystal forms [J]. *Cryst Growth Des*, 2013, **13**(5): 2198-2207.

[4] THORAT S H, GEORGE C P, SHALIGRAM P S, *et al*. Polymorphs and hydrates of the anticancer drug erlotinib: X-ray crystallography, phase transition and biopharmaceutical studies [J]. *CrystEngComm*, 2021, **23**(22): 3961-3974.

[5] 薛　晶, 余方键, 刘　颖, 等. 头孢拉定二水合物的晶型及其特性[J]. 中国抗生素杂志, 2017, **42**(1): 40-45.

[6] ZHANG Q, LU L Y, DAI W J, *et al*. Polymorphism and isomorphism of huperzine A solvates: structure, properties and form transformation [J]. *CrystEngComm*, 2014, **16**(10): 1919-1926.

[7] ZHANG W P, CHEN D Y. Crystal structures and physicochemical properties of amisulpride polymorphs [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, **140**: 252-257.

[8] QI M H, LI H, ZHU B, *et al*. Cocrystals of oxymatrine: reducing hygroscopicity and affecting the dissolution rate [J]. *Cryst Growth Des*, 2021, **21**(7): 3874-3888.

[9] WATANABE T, ITO M, SUZUKI H, *et al*. Reduced deliquescency of isosorbide by cocrystallization and mechanisms for hygroscopicity [J]. *Int J Pharm*, 2021, **607**: 120959.

[10] SHINOZAKI T, ONO M, HIGASHI K, *et al*. A novel drug-drug cocrystal of levofloxacin and metacetamol: reduced hygroscopicity and improved photostability of levofloxacin [J]. *J Pharm Sci*, 2019, **108**(7): 2383-2390.

[11] JIA J L, DAI X L, CHE H J, *et al*. Cocrystals of regorafenib with dicarboxylic acids: synthesis, characterization and property evaluation [J]. *CrystEngComm*, 2021, **23**(3): 653-662.

[12] ZHU B Q, WANG J R, ZHANG Q, *et al*. Stable cocrystals and salts of the antineoplastic drug apatinib with improved solubility in aqueous solution [J]. *Cryst Growth Des*, 2018, **18**(8): 4701-4714.

[13] ZHANG Y J, LI Y G, LIU L, *et al*. Two cocrystal polymorphs of palmatine chloride with racemic hesperetin [J]. *Cryst Growth Des*, 2021, **22**(2): 1073-1082.

[14] LU J, ROHANI S. Synthesis and preliminary characterization of sulfamethazine-theophylline co-crystal [J]. *J Pharm Sci*, 2010, **99**(9): 4042-4047.

[15] WU Z X, MA W Z, WANG L, *et al*. Co-amorphous telmisartan-pimelic acid with improved solubility [EB/OL]. [2023-03-24]. https://doi. org/10. 4028/www. scientific.net/msf. 993. 776.

[16] ALHAJJ N, O'REILLY N J, CATHCART H. Development and characterization of a spray-dried inhalable ciprofloxacin-quercetin co-amorphous system [J]. *Int J Pharm*, 2022, **618**: 121657.

[17] MUKAIDA M, WATANABE Y, SUGANO K, *et al*. Identification and physicochemical characterization of caffeine-citric acid co-crystal polymorphs [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2015, **79**: 61-66.

[18] THAKURIA R, ARHANGELSKIS M, EDDLESTON M D, *et al*. Cocrystal dissociation under controlled humidity: a case study of caffeine-glutaric acid cocrystal polymorphs [J]. *Org Process Res Dev*, 2019, **23**(5): 845-851.

[19] TRASK A V, MOTHERWELL W D S, JONES W. Pharmaceutical cocrystallization: engineering a remedy for caffeine hydration [J]. *Cryst Growth Des*, 2005, **5**(3): 1013-1021.

[20] NUGRAHANI I, KOMARA S W, HORIKAWA A, *et al*. Composing novel diclofenac potassium and l-proline salt cocrystal as a strategy to increase solubility and dissolution [J]. *J Pharm Sci*, 2020, **109**(11): 3423-3438.

[21] HE H Y, JIANG L L, ZHANG Q, *et al*. Polymorphism observed in dapsone-flavone cocrystals that present pronounced differences in solubility and stability [J]. *CrystEngComm*, 2015, **17**(34): 6566-6574.

[22] COLUMBANO A, BUCKTON G, WIKELEY P. A study of the crystallisation of amorphous salbutamol sulphate using water vapour sorption and near infrared spectroscopy [J]. *Int J Pharm*, 2002, **237**(1/2): 171-178.

[23] COLUMBANO A, BUCKTON G, WIKELEY P. The effect of alkylpolyglycoside surfactants on the crystallization of spray-dried salbutamol sulphate: a gravimetric near-infrared spectroscopy study [J]. *AAPS PharmSci*, 2002, **4**(3): E16.

[24] PALUCH K J, MCCABE T, MULLER-BUNZ H, *et al*. Formation and physicochemical properties of crystalline and amorphous salts with different stoichiometries formed between ciprofloxacin and succinic acid [J]. *Mol Pharm*, 2013, **10**(10): 3640-3654.

[25] RAIJADA D, BOND A D, LARSEN F H, *et al*. Exploring

the solid-form landscape of pharmaceutical hydrates: transformation pathways of the sodium naproxen anhydrate-hydrate system [J]. *Pharm Res*, 2013, **30**(1): 280-289.

[26] STEINBERG B D, HARRIS E T, FOXMAN B M, *et al*. New look at naltrexone hydrochloride hydrates: understanding phase behavior and characterization of two dihydrate polymorphs [J]. *Cryst Growth Des*, 2018, **18**(6): 3502-3509.

[27] YANG Z, ZHU B Q, JIANG Y, *et al*. Different solid forms of vitamin K_3 and their effect on the chemical stability [J]. *Cryst Growth Des*, 2020, **21**(1): 528-535.

[28] OYAMA H, MIYAMOTO T, SEKINE A, *et al*. Solid-state dehydration mechanism of diclofenac sodium salt hydrates [J]. *Crystals*, 2021, **11**(4): 412.

[29] DETRICH A, DÖMÖTÖR K J, KATONA M T, *et al*. Polymorphic forms of bisoprolol fumarate [J]. *J Therm Anal Calorim*, 2019, **135**(6): 3043-3055.

[30] BURNETT D, THIELMANN F, SOKOLOSKI T. Investigating carbamazepine-acetone solvate formation via dynamic gravimetric vapor sorption [J]. *J Therm Anal Calorim*, 2007, **89**(3): 693-698.

[31] CUI P L, YIN Q X, GUO Y H, *et al*. Polymorphic crystallization and transformation of candesartan cilexetil [J]. *Ind Eng Chem Res*, 2012, **51**(39): 12910-12916.

[32] DAI X L, YAO J, WU C, *et al*. Solubility and permeability improvement of allopurinol by cocrystallization [J]. *Cryst Growth Des*, 2020, **20**(8): 5160-5168.

[33] OH D W, CHON J, KANG J H, *et al*. Physicochemical characterization of dapagliflozin and its solid-state behavior in stress stability test [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2021, **47**(5): 685-693.

[34] LU J, ROHANI S. Synthesis and preliminary characterization of sulfamethazine-theophylline co-crystal [J]. *J Pharm Sci*, 2010, **99**(9): 4042-4047.

[35] CHEN Y, LI L, YAO J, *et al*. Improving the solubility and bioavailability of apixaban via apixaban-oxalic acid cocrystal [J]. *Cryst Growth Des*, 2016, **16**(5): 2923-2930.

[36] YAN Y, DAI X L, JIA J L, *et al*. Crystal structures, stability, and solubility evaluation of two polymorphs of a 2∶1 melatonin-piperazine cocrystal [J]. *Cryst Growth Des*, 2019, **20**(2): 1079-1087.

[37] DENG J H, LU T B, SUN C C, *et al*. Dapagliflozin-citric acid cocrystal showing better solid state properties than dapagliflozin [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, **104**: 255-261.

[38] CHEN X, LI D X, LUO C, *et al*. Cocrystals of zileuton with enhanced physical stability [J]. *CrystEngComm*, 2018, **20**(7): 990-1000.

[39] VEITH H, LUEBBERT C, RODRIGUEZ-HORNEDO N, *et al*. Co-crystal screening by vapor sorption of organic solvents [J]. *Cryst Growth Des*, 2021, **21**(8): 4445-4455.

[40] SHEOKAND S, MODI S R, BANSAL A K. Quantification of low levels of amorphous content in crystalline celecoxib using dynamic vapor sorption (DVS) [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, **102**: 77-86.

[41] CHAPPA P, MARUTHAPILLAI A, VOGURI R, *et al*. Drug-polymer co-crystals of dapsone and polyethylene glycol: an emerging subset in pharmaceutical co-crystals [J]. *Cryst Growth Des*, 2018, **18**(12): 7590-7598.

[42] WEI N, JIA L, SHANG Z R, *et al*. Polymorphism of levofloxacin: structure, properties and phase transformation [J]. *CrystEngComm*, 2019, **21**(41): 6196-6207.

[43] PINA M F, PINTO J F, SOUSA J J, *et al*. Identification and characterization of stoichiometric and nonstoichiometric hydrate forms of paroxetine HCl: reversible changes in crystal dimensions as a function of water absorption [J]. *Mol Pharm*, 2012, **9**(12): 3515-3525.