

共结晶过程研究进展

张春桃, 王鑫, 王海蓉, 梁文懂, 赵龙

(武汉科技大学化学工程与技术学院, 煤炭转化与新型炭材料湖北省重点实验室, 湖北武汉430081)

摘要: 简述了共结晶技术的发展现状、共结晶方式及共晶体产品的表征方法, 展望了未来共结晶技术的发展前景, 结果表明, 共结晶技术应用广泛、发展前景远大。

关键词: 共结晶; 共晶体; 共晶体表征

中图分类号: TQ026.5; TQ420.6+1

文献标志码: A

文章编号: 0253-4320(2015)01-0063-04

Advances in co-crystallization process

ZHANG Chun-tao, WANG Xin, WANG Hai-rong, LIANG Wen-dong, ZHAO Long

(College of Chemistry and Molecular Sciences, Wuhan university of science and technology, Hubei Province

Key Laboratory of Coal Conversion and New Carbon Materials, Wuhan 430081, China)

Abstract: The development status, modes and characterization techniques of co-crystallization are reviewed. The development prospects of co-crystallization technology in the future are also discussed. It indicates that co-crystallization technology has a great wide industrial application and development prospects.

Key words: co-crystallization; co-crystal; characterizations of co-crystal

共结晶 (co-crystallization) 是多种固体物质以共晶体 (co-crystal) 状态从蒸气、溶液或熔融物中析出的过程^[1]。传统的工业结晶过程是以分离、纯化为目的, 而共结晶过程从属于新兴的晶体工程学范畴。共结晶过程可以使不同成分和性质的物质按一定化学计量比, 在氢键或其他非共价键的作用下形成多组分的分子晶体, 实现了多种固体组分的分子、原子水平混合^[2]。共结晶技术不仅解决了固体产品复配时分散性差、均匀性差的难题, 而且还能改善其复配产品的晶型、流动性、吸湿性以及稳定性等^[3]。实践表明, 共晶体产品还具有增强溶解性能和溶出速率、实现甜度或药物活性组分 (APIs) 控制释放、提升结晶度等优点^[4]。因此, 共结晶技术在制药、食品添加剂等领域得到了突飞猛进的发展。

广义的共结晶过程还包含利用某种共结晶载体 (co-crystal former, CCF) 的自发结晶过程, 把食品添加剂或药物活性组分等功能性配料均匀分布在微小的 CCF 晶体表面或嵌入微小 CCF 晶体内部, 制备一种具有特殊功能产品的技术^[3,5-6], 所得产品不一定是共晶体 (co-crystal), 也可以是多组分相互包藏的聚集体。例如, 广泛应用于食品添加剂行业的蔗糖共结晶技术把一定比例的功能性配料添加到浓缩至过饱和的蔗糖糖浆中, 激烈搅拌、快速冷却, 得到含

有全部配料的固体形态聚集体 (文献称为蔗糖共晶体), 粒度为 3~30 μm , 复配的功能性添加物成分均匀地分散和包藏在大量微晶格结构之间的间隙中, 避免了添加物粒子之间的聚集^[5-7]。蔗糖共结晶产品具有良好的溶解性、均匀性、分散性、流动性、压缩性、不易结块、有效成分不易分离等优点^[6]。此外, 蔗糖结晶热较大, 在高过饱和度下大量结晶析出会放出大量的热, 可直接用于共结晶产品的干燥, 很多蔗糖共结晶过程甚至可以省略后续的干燥工艺^[5,7]。

共结晶本质上是一种超分子组装过程, 是其多组分热力学、动力学和分子识别的平衡, 不同组分的分子间相互作用以及空间效应影响着超分子组装网络的形成, 进而影响共晶体产品的构成。共晶体过程的体系比较复杂, 而且共晶体过程理论与传统的结晶理论具有较大差别, 不同共晶体产品所要求的共结晶条件也不相同, 不同的研究者针对某特定共结晶过程或共晶体产品所得出结论也不尽相同。

1 共结晶技术的发展现状

共结晶过程的研究最早可以追溯到 1844 年, Wöhler 用研磨法制备出醌和对苯二酚共晶体^[8]。由于共结晶过程制备的共晶体可以在不改变物质

结构的基础上改善其物理化学性质(如熔点、溶解度、稳定性、生物利用度等),而且也是唯一可利用晶体工程学进行设计的新型固体产品形态,并可得到专利保护,所以共晶体过程的相关研究迅速发展起来。

共结晶的主要应用之一是药物共晶体的制备,提供了一种新型复方药物的制备新方法,而且相较于盐类、溶剂化合物等其他固体形态,药物共晶有无可比拟的优势,对药物剂型设计的影响深远^[2]。药物共结晶过程中主要依靠 APIs 与 CCF 的分子间作用力,主要有氢键、 $\pi-\pi$ 堆积作用、范德华力和卤键来形成共晶体产品;既是氢键供体又能提供受体位点的羧酸类官能团成为药物共结晶过程中研究较多的 CCF^[2]。共结晶过程在改善药物物理化学性质(如熔点、溶解度、稳定性及生物利用度等)上有很大的应用前景。阿司匹林与 4,4'-联吡啶共结晶制备的药物熔点高于阿司匹林,提高了药物稳定性^[9]。水溶性差的磺胺二甲吡啶(SFZ)与富马酸或苯甲酰胺共结晶制备的药物的溶解度明显高于 SFZ^[10];困难溶于水且口服效率低的卡马西平与糖精共结晶制备的药物水溶性高,口服生物利用度明显改善^[11]。咖啡因与多种羧酸共结晶制备的共晶体产品在任何湿度条件下都能够稳定存在,且不会形成结晶水合物^[12]。近年来兴起的高通量结晶技术可以快速对 APIs 与不同 CCF 或共结晶条件下制备的不同药物共晶体进行筛选、鉴定和表征,大大提高了研究效率,进一步拓展了共结晶技术在制药行业的应用。

共结晶技术的另一大应用领域是食品添加剂。固态复配食品及其食品添加剂生产中的夹带载体是影响最终产品的性质与状态的重要因素,通常采用的变性淀粉和树胶载体存在溶解度小(或溶解后浑浊)且干燥时间较长的不足,而蔗糖的溶解度大且结晶热可直接用于共结晶产品的干燥,是替代变性淀粉和树胶夹带食品或医药配料的理想载体。早在 1972 年,Granham 和 Charels 采用蔗糖和麦芽糊精共结晶制备由蔗糖微聚集体组成的片状糖^[13],Domino 糖业公司应用该工艺开发了多款同类产品。蔗糖与蜂蜜共结晶制备的固态蜂蜜颗粒/粉末,不仅便于蜂蜜的加工、储藏和运输,使其作为食品添加剂方便地被使用,而且还具有速溶性、风味均一、保质期长等优点^[14]。日本的共结晶技术研究和工业应用仅次于欧美,日本与欧美是目前共结晶糖品的最大消费市场。

由于过量食用蔗糖所诱发的肥胖、蛀牙、糖尿病等健康问题日益引发关注,以热值低、非致龋齿、糖尿病人适用的糖醇替代蔗糖作为共结晶载体而发展起来的糖醇共结晶技术已成为消费热点和开发重点^[15]。

基于晶体工程学的共结晶技术现已扩展到多种新兴产业,如材料工业,能源与环境,催化剂制造等。通过在 Al-Cr₂O₃ 体系中引入稀释剂(Al₂O₃、Cr₂O₃)和反应性添加剂(MoO₃)而形成的共结晶复合材料,致密度高且易于成型^[16]。CL-20 与 TNT 共结晶制备的炸药具有独特的分子结构,可同时达到炸药能量和安全性能要求^[17]。氧化锆和氧化铝共结晶制备的细晶陶瓷是一种高温强度高,抗侵蚀性能优良的新型工程材料^[18]。以有机铵为模板剂合成的 ZSM-35 和 MCM-22 共结晶分子筛催化剂可广泛用于烃类转化的催化反应中^[19]。

国内的共结晶技术研究起步较晚,近年来在蔗糖/糖醇共结晶方面取得了较大的进展。共结晶技术应用广泛,发展前景远大,大力发展共结晶技术及其应用有助于提升我国共结晶产业的高速发展。

2 共结晶方式

2.1 溶液结晶

溶液结晶是主要的共结晶方式之一,常用的蒸发结晶、冷却结晶都可应用于共结晶过程。开发溶液共结晶过程的关键是筛选合适的 CCF,使 API 和 CCF 在溶液中的相互作用力要大于 API 分子之间或 CCF 分子之间的相互作用力,避免 API 和 CCF 单独结晶析出。Rodríguez-Hornedo 等^[20]根据同离子效应,不按 API 和 CCF 的化学计量比配料,而是增加其中溶解度大的物质的投入量,从而降低了共晶体物质的溶解度使其结晶析出。

相较以往的单质炸药,杨宗伟等^[17]采用溶液共结晶制备了无色棱柱状(CL-20/TNT)炸药,实践证明共结晶制备的复配炸药^[21-22]未改变炸药的晶体结构,但能显著改善其高效性与安全性,满足炸药高能低感的发展要求。

2.2 固态研磨法

固态研磨法包括无液干磨和加液共磨,主要是将 API 和 CCF 于球磨机或研钵中研磨制备共晶体。无液干磨不需要溶剂,API 与 CCF 的反应能力仅取决于两者的移动性和结构互补性,极少有副产物产生,绿色、环保。Jayasankar 等^[23]用固态研磨法制备出卡马西平-糖精共晶体,升高温度有助于提高共

结晶过程的反应性,室温研磨时的共晶体产率明显高于低温研磨。加液共磨是在研磨过程中加入少量的溶剂,能够加大共晶体形成的动力学优势。Shan等^[24]将顺-1,3,5-三羧酸环己烷和4,4'-二吡啶进行干固态研磨时得不到共晶体产品,但若在固态研磨过程中加入少量甲醇就可以很快制备出共晶体产品。

研磨共结晶过程工艺简单,成本低,但其制备的共晶体产品一般晶形较差,流动性不好,粒度分布不均匀^[15]。

2.3 熔融结晶

熔融共结晶是目前蔗糖/糖醇共晶体产品制备的主要方法^[3,12,15]。把功能性组分或 API 添加到蔗糖/糖醇的熔融液中,不加控制地快速降温可得到广义的共结晶产品,但控制其降温速率并引入晶种可制备共晶体产品^[15]。刘旭等^[25]采用熔融共结晶法制备出高溶解度和溶出速率的 CBZ-NIC 共晶体。

2.4 共沉淀结晶

共沉淀结晶也是一种重要的共结晶方式。刘振英等^[18]用 $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ 、 $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ 与氨水反应,再经煅烧等步骤,制备出具有新型结构的刚玉斜锆石共晶体陶瓷 ($Al_2O_3-ZrO_2$),共沉淀结晶解决了共晶体制备中氧化铝和氧化锆几乎不溶^[26]的问题。

3 共晶体产品的鉴定

共结晶过程制备的共晶体产品是一种新的、多组分的分子晶体,不同于 API 与 CCF 的物理共混物,其晶体属性是共结晶技术解决固体产品复配时的分散性和均匀性难题的关键,也是使其产品的晶形、流动性、吸湿性以及稳定性得到较好改善的重要保证。因此,鉴定共结晶过程产品是否为共晶体,是共结晶过程研发的重要步骤之一。常用共晶体鉴定方法主要有差示扫描量热 (DSC)、X 射线衍射 (XRD)、质谱 (MS)、扫描电子显微镜 (SEM) 等。由于共晶结构相对复杂,一般需要几种鉴定方法同时运用才能得出相对全面并准确的结果。

3.1 差示扫描量热 (DSC)

DSC 是共晶体产品鉴别的主要、常用方法。共晶体是 API 与 CCF 形成的多组分分子晶体,因此共晶体的热分析特性往往不同于 API 与 CCF 的物理共混物。2 种晶体产品采用简单物理共混后的 DSC 曲线应该出现各自的特征峰,但本文作者在实验中发现,采用熔融共结晶技术制备的赤藓糖醇-三氯蔗糖共晶体的 DSC 曲线没有出现赤藓糖

醇与三氯蔗糖各自的特征峰,而是表现出新的特征吸热峰,如图 1 所示。卡马西平 (CBZ)-烟碱胺 (NIC) 共晶体的熔点峰顶温度 $157.8^\circ C$,介于 CBZ 的 $190.4^\circ C$ 与 NIC 的 $127.4^\circ C$ 之间^[25]。DSC 表明,CL-20/DNB 共晶体炸药有 1 个吸热峰 ($136.4^\circ C$) 和 2 个放热峰 (216.9 、 $242.9^\circ C$),共晶体熔点 $136.4^\circ C$,高于原料 DNB ($91.7^\circ C$),而 CL-20 只有 1 个吸热峰 ($239.5^\circ C$)^[27]。

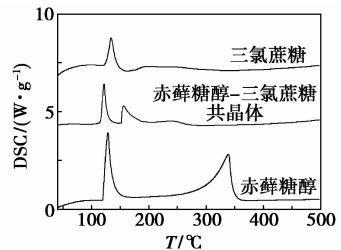


图 1 赤藓糖醇、三氯蔗糖及其共晶体 DSC 图谱

3.2 X 射线衍射 (XRD)

XRD 是表征晶体结构的常用方法,与 DSC 联合是目前鉴别共晶体产品最有效、常用的方法。因为共晶体的多组分晶体结构所表现出的特征峰异于 API 或 CCF 各自的特征峰,如图 2 所示^[27]。赤藓糖醇-三氯蔗糖共晶体的最大特征衍射峰出现在 14.8° ,而赤藓糖醇的在 20.8° ,三氯蔗糖的在 24.2° 。卡马西平 (CBZ)-烟碱胺 (NIC) 共晶体的特征衍射峰值为 6.9 、 10.4 、 18.1 、 20.6 、 26.6° ,而 CBZ 的为 15.4 、 19.6 、 25.0 、 27.5° ,NIC 的为 14.9 、 23.4 、 25.5 、 25.9 、 27.6° ^[25]。

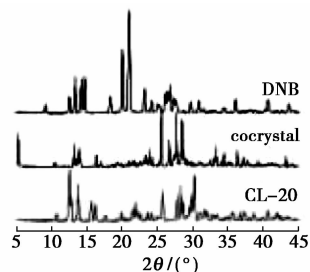


图 2 DNB、CL-20 及其共晶体 XRD 图谱

基于 XRD 还可求解共晶体产品的晶胞参数、空间群,进而确定其晶体结构,而共晶体的晶胞参数、空间群、晶体结构不同于参与形成共晶体的任一组分,因而可进一步明确共晶体与 API 或 CCF 的区别。

3.3 扫描电子显微镜 (SEM)

SEM 是直观表征晶体晶形和细微结构的有效方法。由于共晶体是生成的新的多组分分子晶体,往往具有异于 API 或 CCF 的晶体结构和晶形,如

图 3 所示^[17],所以常用 SEM 辅助鉴别共晶体产品。

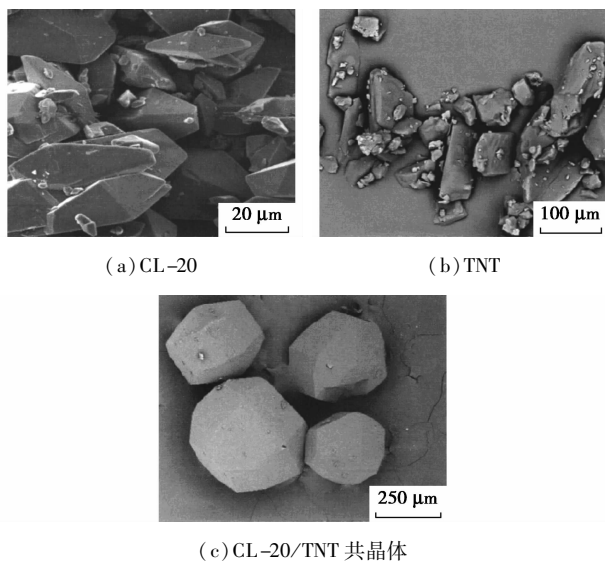


图 3 CL-20、TNT 及其共晶体 CL-20/TNT 的 SEM 照片

3.4 质谱 (MS)

MS 常用于确定共晶体中 API 与 CCF 的化学计量比,是目前共晶体表征的重要辅助手段。

3.5 红外光谱 (IR)

纯组分的红外振动吸收峰裂为双峰,当各组分通过化学键形成共晶体时,相应的化学键吸收峰位置就会发生偏移。Wang 等^[28]利用红外光谱分析 CBZ-SAC 共结晶过程中发现,甲醇的最大吸收峰在 $3\ 600 \sim 3\ 050\ \text{cm}^{-1}$,而 CBZ、SAC 及 CBZ-SAC 共结晶溶液的最大吸收峰由于溶剂的吸收明显被减弱,共混溶液的吸收峰明显变窄,说明可能有共晶体生成。

4 结语与展望

共结晶技术是一种蓬勃发展的领域,在传统和新兴产业中都起到了至关重要的作用。大力研究和发 展共结晶技术,可以克服单独使用 API 的种种不足,满足生产和生活的多种需求。共结晶作为一种新的多组分固相复配技术,在科学和商业领域有巨大的发展潜力。当然,共结晶技术的发展也存在多种限制因素,例如药物共晶体 CCF 的选择、大规模共晶体产品的制备及其在线检测等都是共结晶技术的难点。此外,国内共结晶技术的研究主要还在制药、食品添加剂领域,对于共晶含能材料及其他相关共晶物质的研究尚处于探索阶段。因此,如何更好地将共结晶技术应用于多种产业领域是未来工作者的研究方向,尤其是将共结晶技术与其他

技术结合研制更加独特又实用的物质,是很有发展前景的。

参考文献

- [1] Gagniere E, Mangin D, Puel F, *et al.* Formation of co-crystals: Kinetic and thermodynamic aspects [J]. *Journal of Crystal Growth*, 2009, 311 (9): 2689 - 2695.
- [2] Luo Y H, Sun B W. Co-crystallization of pyridine-2-carboxamide with a series of alkyl dicarboxylic acids with different carbon chain: Crystal structure, spectroscopy and Hirshfeld analysis [J]. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2014, 120: 228 - 236.
- [3] Maulny A P E, Beckett S T, Mackenzi G. Physical properties of Co-crystalline sugar and honey [J]. *Journal of Food Science*, 2005, 70 (9): E567 - E572.
- [4] Trask A, Motherwell W, Jones W. Physical stability enhancement of theophylline via cocrystallization [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2006, 320 (1): 114 - 123.
- [5] Awad A, Clarke M. A new generation of sucrose products made by the cocrystallization process [C]. *Proceedings of the SPRI Workshop on products of sugarbeet and sugarcane*, Helsinki, Finland, 10 - 11 August 1994. Sugar Processing Research Institute, Inc., 1994.
- [6] Hebbar H U, Rastogi N K, Subramanian R. Properties of dried and intermediate moisture honey products: A review [J]. *International Journal of Food Properties*, 2008, 11 (4): 804 - 819.
- [7] 许喜林, 陈子建. 共结晶技术和应用 [J]. *甘蔗糖业*, 2000, (6): 33 - 36.
- [8] Wöhler F. Untersuchungen über das Chinon [J]. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 1844, 51 (2): 145 - 163.
- [9] Walsh R B, Bradner M W, Fleischman S, *et al.* Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases [J]. *Chemical Communications*, 2003, (2): 186 - 187.
- [10] Ghosh S, Bag P P, Reddy C M. Co-crystals of sulfamethazine with some carboxylic acids and amides: Co-former assisted tautomerism in an active pharmaceutical ingredient and hydrogen bond competition study [J]. *Crystal Growth & Design*, 2011, 11 (8): 3489 - 3503.
- [11] Hickey M B, Peterson M L, Scoppettuolo L A, *et al.* Performance comparison of a co-crystal of carbamazepine with marketed product [J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2007, 67 (1): 112 - 119.
- [12] Trask A V, Motherwell W S, Jones W. Pharmaceutical cocrystallization: Engineering a remedy for caffeine hydration [J]. *Crystal Growth & Design*, 2005, 5 (3): 1013 - 1021.
- [13] Chen J C P, Chou C C. *Cane sugar handbook: A manual for cane sugar manufacturers and their chemists* [M]. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons Inc., 1993.
- [14] Umesh Hebbar H, Rastogi N, Subramanian R. Properties of dried and intermediate moisture honey products: A review [J]. *International Journal of Food Properties*, 2008, 11 (4): 804 - 819.

(下转第 68 页)

中苯酚的吸附,结果显示,该复合胶囊对低浓度苯酚有较高的吸附容量,是一种很有前途的吸附材料。Bizerea 等^[2]制备了沸石/纤维素复合物,该复合物中沸石与纤维素的质量比为 5:1,在 25℃下,该吸附剂的吸附容量为 0.12~0.53 mg/g。张萌等^[3]利用煤化程度较低的褐煤为原料,对其进行高温活化和特殊孔径调节处理之后制成特种活性炭,并用这种活性炭进行了苯酚去除模拟实验。实验表明,在室温、最佳 pH 为 5~6 的条件下,处理 150 mL 废水需要消耗活性炭 10 g,反应 2 h,苯酚的去除率可达 99.79%,出水酚质量含量为 0.296 mg/L,达到了国家城镇污水处理厂污染物排放标准(GB 18918—2002)。Guo 等^[4]利用牌号为 HPD-950 的大孔吸附树脂处理苯酚和间二苯酚,实验表明,苯酚的吸附适合 Langmuir 模型,间二苯酚的吸附符合 Freundlich 模型,吸附树脂的氨化有利于苯酚吸附到酚醛树脂上,但是硫化不利于苯酚的吸附。Liliana 等^[5]利用活性鸡蛋壳为吸附剂处理含酚废水,研究显示,该吸附材料对处理含酚有机废水很有潜力,对苯酚的吸附容量可达 192 mg/g。

1.2 溶剂萃取法

溶剂萃取法是利用难溶于水的萃取剂与废水进行接触,使废水中酚类物质与萃取剂进行物理或化学的结合,实现酚类物质的相转移。溶剂萃取法的关键是选择合适的萃取剂,常用萃取剂有甲基异丁基甲酮(MIBK)、苯、丁醇等。在鲁奇加压煤气炉制备煤气工艺生产过程中,会产生较多的含酚废水,

Yang 等^[6]以 MIBK 为萃取剂,用 100 t/h 的模拟装置处理含酚废水,研究显示,该装置能将煤气废水中的总酚质量含量从 5410 mg/L 降低到 200mg/L。Xu 等^[7]以蓖麻油为溶剂,并往其中加入硫酸钠,利用苯酚的酚羟基和蓖麻油中羟基中的氢键作用除去苯酚。实验表明,以蓖麻油为萃取剂时,苯酚的萃取过程可以很快达到平衡,并且萃取率随蓖麻油和硫酸钠浓度的增大而增加,但随着苯酚浓度的增大而减小。在 pH < 8,溶剂的水油比为 1:3 时,最佳萃取分配系数为 40,萃取 4 次后,苯酚在蓖麻油酸中的饱和浓度只有 1.03 mol/L。

1.3 液膜法

液膜法处理含酚废水采用水包油包水(W/O/W)体系,液膜由溶剂和表面活性剂构成。在分离时,对含酚废水进行萃取和反萃取,通过液膜传递从而达到分离和浓缩的目的。Moamer 等^[8]以菜籽油或葵花籽油作为液膜能有效脱除废水中的苯酚。Pezhman 等^[9]利用磷酸三丁酯和芝麻油为液膜,模拟处理废水中的含酚类物质,实验表明,当进料质量浓度为 200 mg/L,载流子质量分数为 40%、料液相 pH 为 2、反萃相摩尔浓度为 1.1 mol/L 时,利用方差分析(ANOVA)得到苯酚的最佳运输时间为 7 h。另外,降低气相浓度和增加载流子浓度,加入盐的料液相可以提高膜的稳定性。Chiraz 等^[10]利用三辛基氧化膦溶解在一种适当的有机物中作为含酚液膜系统的溶剂,萃取酸性溶液中的酚类物质。实验表明,同一种平薄板性的支持性液膜(FSSLM)系统,在氢

(上接第 66 页)

[15] 张春桃,王海蓉,刘帮禹,等. 赤藓糖醇与三氯蔗糖的共晶体产品及其共结晶方法;CN,103262972A[P]. 2013-08-28.

[16] 张衍斌,潘冶,陆韬,等. Al(Cr)₂O₃-Cr(Mo)陶瓷基复合材料的制备与组织[J]. 复合材料学报,2006,(2):104-109.

[17] 杨宗伟,张艳丽,李洪珍,等. CL-20/TNT 共晶炸药的制备、结构与性能[J]. 含能材料,2012,(6):674-679.

[18] 刘振英,薛群虎. 刚玉斜锆石共晶体为主晶相的 Al₂O₃-ZrO₂ 系高温陶瓷的研制[J]. 硅酸盐通报,2010,(5):1041-1044.

[19] 徐龙伢,彭建彪,谢素娟,等. 一种 ZSM-35/MCM-22 共结晶分子筛及制备方法;CN,1504409[P]. 2004-06-16.

[20] Rodríguez-Hornedo N, Nehm S J, Seefeldt K F, et al. Reaction crystallization of pharmaceutical molecular complexes [J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2006, 3(3):362-367.

[21] Kim K J, Kim H S. Coating of energetic materials using crystallization [J]. *Chem Eng Technol*, 2005, (28):946-951.

[22] Kim C K, Lee B C, Lee Y W, et al. Solvent effect on particle morphology in recrystallization of HMX (cyclotetramethylenetetra-*nitramine*) using supercritical carbon dioxide as antisolvent [J].

Korean Journal of Chemical Engineering, 2009, 26(4):1125-1129.

[23] Jayasankar A, Somwangthanaroj A, Shao Z J, et al. Co-crystal formation during cogrinding and storage is mediated by amorphous phase [J]. *Pharmaceutical Research*, 2006, 23(10):2381-2392.

[24] Shan N, Toda F, Jones W. Mechanochemistry and co-crystal formation: Effect of solvent on reaction kinetics [J]. *Chem Commun*, 2002, (20):2372-2373.

[25] 刘旭,彭新生,苏健芬,等. 熔融法制备卡马西平-烟酰胺共结晶固体分散体[J]. 今日药学,2011,(1):10-13,32.

[26] Konegger T, Potzmann R, Puchberger M, et al. Matrix-filler interactions in polysilazane-derived ceramics with Al₂O₃ and ZrO₂ fillers [J]. *Journal of the European Ceramic Society*, 2011, 31(15):3021-3031.

[27] 王玉平,杨宗伟,李洪珍,等. CL-20/DNB 共晶炸药的制备与表征[J]. 含能材料,2013,21(4):554-555.

[28] Wang I C, Lee M J, Sim S J, et al. Anti-solvent co-crystallization of carbamazepine and saccharin [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2013, 450(1):311-322. ■