

文章编号: 1000-5862(2015)03-0240-06

氢氯噻嗪药物共晶的制备、表征及量化计算

王小兵¹, 黄世铭¹, 廖静怡¹, 徐永群¹, 唐斯萍², 卢文贯^{1*}

(1. 韶关学院化学系 广东 韶关 512005; 2. 衡阳师范学院化学与材料科学系 湖南 衡阳 421008)

摘要: 以氢氯噻嗪(HCT)作为药物活性成分(API), 以烟酰胺、烟酸作为共晶形成物(CCF), 在室温条件下制得2种药物共晶 HCT·NCA(1)、HCT·NNA(2). 通过X-射线单晶衍射测定了它们的晶体结构, 并进行了元素分析、红外光谱、X-射线粉末衍射表征. 此外, 利用 Gaussian 03W 程序, 在 B3LYP/6-31G(d) 水平上对2种化合物进行了结构全优化, 对其分子轨道能量、前线分子轨道、自然键轨道(NBO)等进行了量子化学计算分析.

关键词: 氢氯噻嗪; 药物共晶; 制备; 表征; 量化计算

中图分类号: O 641.3 **文献标志码:** A **DOI:** 10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2015.03.03

0 引言

药物共晶是指在常温下为固态的共晶形成物(cocrystal coformer, 简称 CCF), 例如药用辅料、维生素、氨基酸、食品添加剂等, 与常温下同为固态的药物活性成分(active pharmaceutical ingredient, 简称 API)通过氢键、 π - π 共轭等非共价键相互作用形成的共晶聚集体^[1-4]. 由于空间堆积方式的改变, 药物活性分子在形成共晶后有些物理性质会发生相应的变化, 从而引起药物性能的变化. 利用药物活性共晶技术进行药物改性的突出特点主要体现在: 1) 改善药物的溶解性与生物利用度; 2) 形成共晶后熔点发生变化, 即通过改变热稳定性以避免对热敏感的药物活性成分在制备过程中发生热分解; 3) 可以改善药物的光学稳定性、吸湿性、压片性能等^[5-11]. 利用量子化学计算的方法, 可以从理论上计算得到化合物的最稳定构型, 以及在该构型下的化合物的键长、键角、扭转角、偶极矩、光谱学性质、热力学性质等相关参数. 此外, 通过量化计算还可以得到化合物的前线轨道能量、键能、电荷布居, 化合物分子间、分子内的相互作用等, 为化合物的实际研究与应用提供一定的理论基础. 氢氯噻嗪(Hydrochlorothiazide)是临床上常用的利尿剂, 主要用于治疗水肿和高血压等疾病, 国内目前有关于氢氯噻嗪固体分散体或者包

合物的报道^[12-14], 但鲜见有关其药物共晶的文献报道. 本文以氢氯噻嗪作为药物活性成分(API), 选取烟酰胺、烟酸作为共晶形成物(CCF), 在室温条件下制得了氢氯噻嗪的2种药物共晶 HCT·NCA(1)、HCT·NNA(2), 通过X-射线单晶衍射测定了它们的单晶结构, 并对所得到的2种单晶化合物进行了量子化学计算, 分析了其优化之后的键长、键角、化合物的总能量、前线分子轨道以及进行了自然键轨道分析. 图1为本文中所用到的API及2种CCF的结构式.

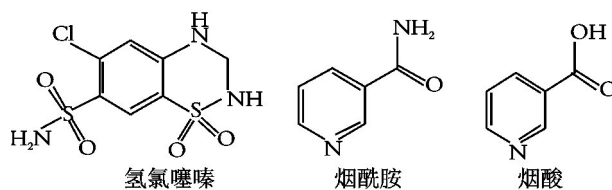


图1 API与CCF的结构式

1 实验部分

1.1 共晶的制备

1.1.1 化合物 HCT·NCA(1) 共晶的制备 称取 0.048 9 g (0.4 mmol) 烟酰胺、0.119 1 g (0.4 mmol) 氢氯噻嗪, 分别用 10 mL 丙酮溶解后混合, 混合液在室温下搅拌 30 min, 过滤, 得无色透明滤液, 室温下静置挥发 2~3 d 后析出无色块状晶体. 基于氢氯噻嗪

收稿日期: 2014-11-27

基金项目: 国家自然科学基金(21071099), 2013年广东省大学生创新训练计划(1057613-025)和广东省普通高校特色创新(自然科学类)资助项目.

通信作者: 卢文贯(1965-), 男, 广东始兴人, 教授, 博士, 主要从事功能分子与材料的研究.

产率为 60% 元素分析: $C_{13}H_{14}ClN_5O_5S_2$, 计算值/%: C 37.19; H 3.36; N 16.68; 测定值/%: C 37.12; H 3.40; N 16.72. 主要的红外吸收峰, IR (KBr 压片): 3 440 (m), 3 376 (s), 3 195 (m), 3 086 (w), 2 942 (w), 1 656 (s), 1 616 (m), 1 596 (s), 1 569 (m), 1 546 (w), 1 512 (s), 1 482 (w), 1 458 (m), 1 438 (w), 1 415 (m), 1 384 (s), 1 370 (s), 1 340 (s), 1 326 (s), 1 303 (m), 1 267 (m), 1 247 (m), 1 205 (s), 1 160 (vs), 1 077 (m), 1 052 (s), 1 019 (m), 930 (s), 876 (m), 758 (s), 703 (s), 672 (w), 639 (m), 605 (s), 545 (s) cm^{-1} .

1.1.2 化合物 HCT · NNA (2) 的制备 称取 0.049 2 g (0.4 mmol) 烟酸和 0.119 1 g (0.4 mmol) 氢氯噻嗪加入到烧杯中, 向其中加入 10 mL 甲醇和 10 mL 乙醇混合溶液, 在超声波清洗器中震荡 10 min, 过滤去除大量滤渣. 滤液在室温下静置挥发 2~3 d 后析出无色块状晶体. 基于氢氯噻嗪产率为 50% 元素分析: $C_{13}H_{13}ClN_4O_6S_2$, 计算值/%: C 37.10; H 3.11; N 13.31; 测定值/%: C 37.04; H 3.30; N 13.28. 主要的红外吸收峰, IR (KBr 压片): 3 367 (w), 3 363 (s), 3 271 (m), 3 171 (m), 2 943 (w), 2 843 (w), 1 603 (s), 1 552 (w), 1 519 (m), 1 462 (w), 1 425 (w), 1 405 (w), 1 374 (m), 1 336 (s), 1 317 (s), 1 272 (w), 1 242 (m), 1 179 (w), 1 167 (w), 1 152 (s), 1 121 (m), 1 057 (s), 1 023 (m), 941 (m), 906 (m), 860 (m), 776 (w), 748 (m), 709 (w), 674 (m), 638 (w), 606 (m), 542 (s), 525 (m) cm^{-1} .

1.2 化合物的量子化学计算

以 X-射线单晶衍射测得的晶体结构中的一个不对称结构单元为初始输入构型, 采用密度泛函理论(DFT)中的 B3LYP 方法对 2 种化合物进行了无限制结构全优化及自然键轨道分析, 所有原子均采用 6-31G(d) 基组^[15-16]. 所有计算运用 Gaussian 03W 量子化学程序包在 PC 机上完成.

2 结果与讨论

2.1 共晶化合物的结构表征

选取合适大小的化合物单晶在 Bruker SMART APEX II X-射线单晶衍射仪上收集衍射数据. 通过单晶解析所得化合物数据与 S. Palash 所报道的晶体结构一致^[17]. 图 2 为化合物 1 和化合物 2 的不对称结构单元, 氢氯噻嗪和烟酰胺、烟酸分子以 1:1 的比例形成了新的固体形态——药物共晶. 在 S. Palash 的报道中采用了湿法研磨的方法, 在化合物 1 的制备中则采用了在室温下以丙酮为溶剂的挥发方法, 在化合物 2 的制备过程中则采用了甲醇和乙醇作为混合溶剂的超声-溶剂挥发的方法. 图 3 为 X-射线粉末衍射图(XPRD), 由实验所得到的化合物的 X-射线粉末衍射图与由晶体结构模拟所得到的衍射图谱吻合得较好, 说明由该方法所得到的共晶化合物是纯相的^[18]. 值得一提的是, 对于化合物 2 来说, 由实验过程所产生的大量滤渣、以及滤液挥发所得到的晶形化合物均为同一晶相(见图 3b).

2.2 化合物的键长、键角比较

表 1、表 2 分别为化合物的实验键长键角值与采用量子化学优化计算得到的键长、键角值. 从表中可以看出, 利用 B3LYP/6-31G(d) 方法优化计算得到的键长键角值与实验吻合得比较好, 在允许的误差范围之内. 值得一提的是, 对于化合物 2, 从实验所得单晶解析的数据看, 烟酸羧基上的 H 原子转移到了吡啶氮原子上, 烟酸羧基上 C(1)—O(1) 的键长为 0.125 8(5) nm, C(1)—O(2) 的键长为 0.125 7(5) nm, 二者几乎相等. 而从优化后的计算结果来看, 质子化的 N1—H1 键长为 0.103 20 nm, 符合 N—H 键的键长范围, 并且脱去质子后的羧基 C(1)—O(1) 的键长为 0.126 99 nm, C(1)—O(2) 的键长为 0.123 48 nm, 在数值上也十分接近, 这进一步说明羧基上的 H 原子发生了转移而形成烟酸的内盐.

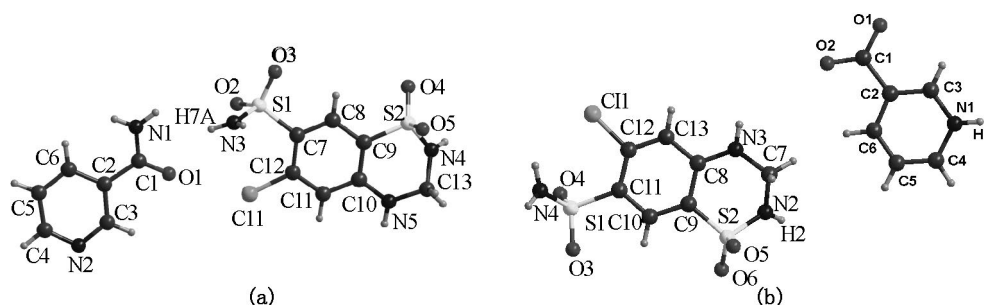


图 2 化合物 1 中的不对称结构单元(a); 化合物 2 中的不对称结构单元(b)

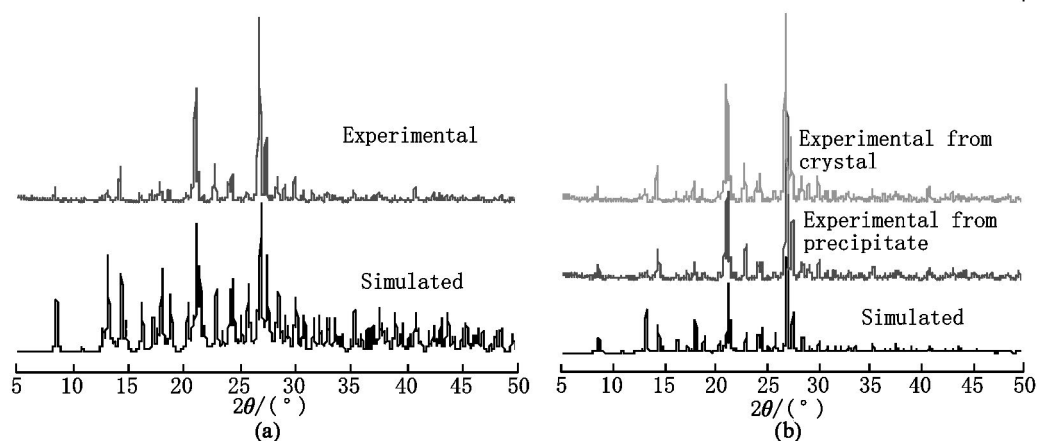


图3 化合物的1的X-射线粉末衍射图(a);化合物2的X-射线粉末衍射图(b)

表1 化合物1的部分键长及主要键角

键长: nm 键角: (°)

键长	实验值	计算值	键角	实验值	计算值
S(1)—O(2)	0.141 83	0.147 38	C(7)—C(8)—C(9)	120.4(4)	121.037 5
S(1)—O(3)	0.142 2(3)	0.146 52	C(8)—C(7)—C(12)	118.6(3)	118.445 4
S(1)—N(3)	0.157 3(4)	0.165 95	C(12)—C(7)—S(1)	123.5(3)	124.431 1
S(1)—C(7)	0.176 1(4)	0.179 80	O(2)—S(1)—O(3)	119.53(19)	120.427 8
S(2)—O(4)	0.140 9(3)	0.145 97	O(2)—S(1)—N(3)	107.3(2)	108.461 7
S(2)—O(5)	0.142 0(3)	0.146 14	O(3)—S(1)—N(3)	107.8(2)	109.145 4
S(2)—N(4)	0.161 2(4)	0.170 14	O(2)—S(1)—C(7)	106.74(19)	107.114 8
S(2)—C(9)	0.173 3(4)	0.178 83	O(3)—S(1)—C(7)	105.84(18)	106.071 9
Cl(1)—C(12)	0.171 9(4)	0.174 58	N(3)—S(1)—C(7)	109.44(19)	104.456 4
C(2)—C(6)	0.138 5(6)	0.139 91	O(4)—S(2)—O(5)	118.3(2)	121.834 0
C(2)—C(3)	0.138 2(5)	0.140 29	O(4)—S(2)—N(4)	109.03(19)	107.164 7
C(2)—C(1)	0.148 2(5)	0.149 99	O(5)—S(2)—N(4)	107.70(19)	106.427 1
C(1)—O(1)	0.124 6(5)	0.123 82	O(4)—S(2)—C(9)	110.34(19)	109.539 7
C(1)—N(1)	0.131 7(5)	0.135 34	O(5)—S(2)—C(9)	108.67(18)	109.075 2
N(2)—C(3)	0.131 8(5)	0.133 57	N(4)—S(2)—C(9)	101.40(19)	100.661 4
N(2)—C(4)	0.133 9(6)	0.133 98	C(6)—C(2)—C(3)	117.6(4)	117.693 3
C(6)—C(5)	0.135 5(6)	0.139 25	C(6)—C(2)—C(1)	122.8(4)	124.020 0
C(4)—C(5)	0.136 5(6)	0.139 57	C(3)—C(2)—C(1)	119.6(4)	118.277 8
C(10)—N(5)	0.136 1(5)	0.137 67	O(1)—C(1)—N(1)	122.3(4)	122.779 3
C(10)—C(9)	0.140 3(5)	0.141 59	O(1)—C(1)—C(2)	120.3(4)	120.128 8
C(10)—C(11)	0.138 6(6)	0.140 93	N(1)—C(1)—C(2)	117.4(4)	117.088 9
C(12)—C(7)	0.140 6(5)	0.140 75	C(3)—N(2)—C(4)	116.1(4)	117.249 0
C(12)—C(11)	0.136 2(6)	0.138 67	C(5)—C(6)—C(2)	118.9(4)	118.941 4
C(9)—C(8)	0.139 2(5)	0.139 12	N(2)—C(3)—C(2)	124.4(4)	124.013 2
C(13)—N(5)	0.143 7(5)	0.146 27	N(2)—C(4)—C(5)	123.8(4)	123.663 2
C(13)—N(4)	0.145 2(6)	0.145 41	N(5)—C(10)—C(11)	119.4(4)	120.017 0
C(8)—C(7)	0.137 5(5)	0.139 24	C(11)—C(10)—C(9)	118.7(4)	117.487 1
C(6)—C(5)—C(4)	119.1(4)	118.430 2	C(11)—C(12)—Cl(1)	116.8(3)	117.247 0
N(5)—C(10)—C(9)	122.0(4)	122.406 4	C(8)—C(9)—C(10)	120.4(4)	120.982 6
C(11)—C(12)—C(7)	121.2(3)	120.907 1	C(10)—C(9)—S(2)	120.0(3)	119.924 3
C(7)—C(12)—Cl(1)	122.0(3)	121.845 6	N(5)—C(13)—N(4)	112.3(3)	111.656 3
C(8)—C(9)—S(2)	119.7(3)	119.082 1	C(10)—N(5)—C(13)	122.2(4)	122.152 8
C(12)—C(11)—C(10)	120.7(4)	121.129 0	C(8)—C(7)—S(1)	117.8(3)	117.096 6
			C(13)—N(4)—S(2)	112.5(3)	112.066 0

表 2 化合物 2 的部分键长及主要键角 键长: nm 键角: (°)

键长	实验值	计算值	键角	实验值	计算值
S(1)—O(3)	0.142 5(3)	0.148 72	O(5)—S(2)—O(6)	118.3(2)	120.938 5
S(1)—O(4)	0.143 5(3)	0.146 02	O(5)—S(2)—N(2)	107.7(2)	107.955 5
S(1)—N(4)	0.159 2(4)	0.168 33	O(6)—S(2)—N(2)	108.0(2)	109.392 1
S(1)—C(11)	0.177 7(4)	0.177 98	O(5)—S(2)—C(9)	109.6(2)	108.774 1
S(2)—O(5)	0.143 2(3)	0.146 49	O(6)—S(2)—C(9)	109.41(19)	108.128 3
S(2)—O(6)	0.143 9(3)	0.146 32	N(2)—S(2)—C(9)	102.8(2)	99.541 4
S(2)—N(2)	0.163 1(4)	0.167 37	N(3)—C(7)—N(2)	111.2(3)	113.506 2
S(2)—C(9)	0.174 3(4)	0.178 70	C(7)—N(2)—S(2)	112.2(3)	111.459 0
Cl(1)—C(12)	0.173 4(4)	0.174 63	C(12)—C(13)—C(8)	122.0(4)	121.378 2
C(7)—N(3)	0.144 5(6)	0.148 20	C(13)—C(12)—C(11)	121.7(4)	120.633 2
C(7)—N(2)	0.147 2(6)	0.144 84	C(13)—C(12)—Cl(1)	116.5(3)	117.291 3
C(13)—C(12)	0.135 3(6)	0.138 39	C(11)—C(12)—Cl(1)	121.8(3)	122.075 1
C(13)—C(8)	0.140 2(6)	0.141 59	C(10)—C(9)—C(8)	120.0(4)	120.866 7
C(12)—C(11)	0.141 1(6)	0.141 36	C(10)—C(9)—S(2)	121.5(3)	120.248 5
C(9)—C(10)	0.140 4(5)	0.138 22	C(8)—C(9)—S(2)	118.4(3)	118.612 5
C(9)—C(8)	0.142 5(6)	0.142 01	C(11)—C(10)—C(9)	121.5(4)	121.455 6
C(10)—C(11)	0.137 9(6)	0.139 92	C(10)—C(11)—C(12)	117.8(3)	118.088 7
N(3)—C(8)	0.136 6(5)	0.135 75	C(10)—C(11)—S(1)	119.3(3)	117.035 1
O(1)—C(1)	0.125 8(5)	0.126 99	C(12)—C(11)—S(1)	122.8(3)	124.576 2
C(1)—O(2)	0.125 7(5)	0.123 48	C(8)—N(3)—C(7)	123.9(4)	124.250 2
C(1)—C(2)	0.152 1(6)	0.154 86	N(3)—C(8)—C(13)	120.9(4)	120.878 5
C(2)—C(6)	0.137 6(6)	0.139 52	N(3)—C(8)—C(9)	122.1(4)	121.954 7
C(2)—C(3)	0.137 7(6)	0.138 64	C(13)—C(8)—C(9)	117.1(4)	117.162 7
C(3)—N(1)	0.140 0(7)	0.134 79	O(2)—C(1)—O(1)	126.5(4)	131.618 2
N(1)—C(4)	0.140 1(7)	0.135 28	O(2)—C(1)—C(2)	117.6(4)	115.370 9
C(4)—C(5)	0.132 8(7)	0.138 35	O(1)—C(1)—C(2)	115.9(4)	113.005 7
C(5)—C(6)	0.133 7(6)	0.140 13	C(6)—C(2)—C(3)	118.3(4)	117.853 9
O(3)—S(1)—O(4)	118.9(2)	118.546 3	C(6)—C(2)—C(1)	119.9(4)	122.588 6
O(3)—S(1)—N(4)	107.4(2)	109.112 4	C(3)—C(2)—C(1)	121.8(4)	119.510 0
O(4)—S(1)—N(4)	107.5(2)	106.635 1	C(2)—C(3)—N(1)	120.8(5)	120.895 5
O(3)—S(1)—C(11)	105.49(19)	105.444 4	C(3)—N(1)—C(4)	117.4(4)	122.294 5
O(4)—S(1)—C(11)	106.76(19)	111.514 2	C(5)—C(4)—N(1)	120.5(4)	119.315 7
N(4)—S(1)—C(11)	110.8(2)	104.776 2	C(4)—C(5)—C(6)	121.8(4)	119.277 1
			C(5)—C(6)—C(2)	121.2(4)	120.356 0

2.3 化合物的能量和前线分子轨道

经计算,化合物 1 体系的总能量为 -2 410.140 946 23 a. u.,最高占据轨道 HOMO 能级为 -0.241 83 a. u.,最低空轨道 LUMO 能级为 -0.053 94 a. u.; 化合物 2 体系的总能量为 -2 429.982 944 62 a. u.,最高占据轨道 HOMO 能级为 -0.211 86 a. u.,最低 LUMO 能级为 -0.089 76 a. u.. 体系总能量、HOMO、LUMO 三者数值均较小,说明化合物 1 和化合物 2 的基态都比较稳定. 化合物 1 和化合物 2 的 HOMO 与 LUMO 能级差 ΔE 分别为 0.187 89 a. u. 和 0.122 10 a. u., 说

明该化合物的氧化还原稳定性较好. 图 4 为化合物 1 和化合物 2 的最高占据分子轨道 HOMO 和最低空轨道 LUMO 的示意图. 从图 4 可以看出,当共晶化合物 1 和化合物 2 由基态向激发态进行电子转移时,主要是氢氯噻嗪上的电子云向共晶形成物烟酰胺、烟酸上的原子轨道进行转移. 从晶体解析的数据来看,在化合物 1 和化合物 2 的不对称结构单元中,氢氯噻嗪和共晶形成物烟酰胺、烟酸各个分子的芳香环近似处于一个平面(见图 2),而从优化后的结构来看,二者则主要处于近似垂直位置(见图 4). 形成这种差异的原因主要有 2 点: 1) 优化过程中只取了共晶分子中的一个孤立片段,没有考虑这些分子

片段之间的作用力,优化结果中体现的是 API 和 CCF 2 个分子之间的氢键弱作用; 2) DFT 计算是基

于气态的分子来进行的,而实际的共晶是固态化合物^[19].

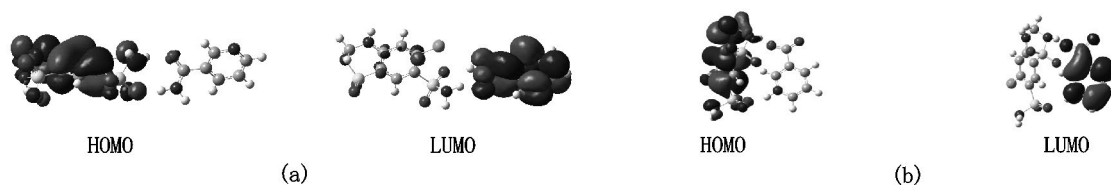


图4 化合物 1(a) 和化合物 2(b) 的前线分子轨道的 HOMO 和 LUMO 电子云分布图

2.4 化合物的自然键轨道(NBO)分析

离域稳定化能 E 可以用来衡量电子给体(donor)轨道 i 和电子受体(acceptor)轨道 j 之间的相互作用的大小。 E 值愈大,表示 i 向轨道 j 提供电子的倾向越大,则 i 与 j 轨道之间的相互作用力越强,复合体系越趋于稳定^[20-22]。从自然键轨道分析结果可看出,在化合物 1 中,作为给体的孤对电子 LP(1) O(1) 与反键轨道 BD*(1) N(3)—H(7A) 之间的稳定化能 E 值为 $53.748\ 24\ \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$,而 LP(2) O(1) 与 BD*(1) N(3)—H(7A) 之间的稳定化能 E 值为 $30.013\ 62\ \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。这表明 N(3)—H(7A) \cdots O(1) 之间存在一定的氢键作用,即在烟酰胺羰基氧原子 O(1) 与氢氯噻嗪分子中与苯环相连的磺胺基团上的 N(3)—H(7A) 空轨道之间具有较强的氢键弱作用,这与晶体结构分析结果一致。但是在化合物 2 中,经离域稳定化能 E 的计算显示出优化后的构型中 N(2)—H(2) \cdots O(1), N(1)—H(1) \cdots O(3) 之间都存在一定的氢键作用,但是在实际晶体结构中却显示出该氢键作用几乎不存在,这主要是由于在上述计算过程中考虑的是 2 个分子片段之间的作用力的原因,而在实际的晶体结构中,氢氯噻嗪除了受到烟酰胺分子之间的作用外,还受到了晶胞中其他氢氯噻嗪的分子之间的作用,以及烟酰胺与烟酰胺分子之间的弱作用。此外,从自然原子轨道(NAO)分析的结果来看,化合物 1 的 H(7A) 所带自然电荷为 $+0.449\ 24$,比其他氢原子所带的电荷要大,这是由于在形成氢键的过程中电子偏离的结果所致,进一步证实了上述 N(3)—H(7A) \cdots O(1) 氢键作用的存在。

3 结论

本文在室温条件下以氢氯噻嗪作为药物活性成分(API),以烟酰胺、烟酸作为共晶形成物(CCF),制备得到了 2 种药物共晶化合物 HCT \cdot NCA(1)、

HCT \cdot NNA(2)。通过 X-射线单晶衍射测定了 2 种化合物的晶体结构,并进行了元素分析、红外光谱、X-射线粉末衍射表征。在单晶衍射实验结构数据的基础上,对 2 种化合物的晶体结构进行了 B3LYP/6-31G(d) 无限制结构全优化,进行了分子稳定构型的能量、前线分子轨道、自然键轨道等量子化学计算。

4 参考文献

- [1] Childs S L, Stahly G P, Park A, et al. The salt-cocrystal continuum: the influence of crystal structure on ionization state [J]. *Mol Pharmaceutics*, 2007, 4(3): 323-338.
- [2] Fleischman S G, Kuduva S S, McMahon J A, et al. Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases: multiple-component crystalline solids involving carbamazepine [J]. *Cryst Growth Des*, 2003, 3(6): 909-919.
- [3] 陈嘉媚, 吴传斌, 鲁统部. 超分子化学在药物共晶中的应用 [J]. *高等学校化学学报*, 2011, 32(9): 1996-2009.
- [4] 高缘, 祖卉, 张建军. 药物共晶研究进展 [J]. *化学进展*, 2010, 22(5): 829-836.
- [5] Clarke H D, Arora K K, Bass H, et al. Structure-stability relationships in cocrystal hydrates: does the promiscuity of water make crystalline hydrates the nemesis of crystal engineering? [J]. *Cryst Growth Des*, 2010, 10(5): 2152-2167.
- [6] McNamara D P, Childs S L, Giordano J, et al. Use of a glutaric acid cocrystal to improve oral bioavailability of a low solubility API [J]. *Pharm Res*, 2006, 23(8): 1888-1897.
- [7] Zhang Tingting, Wang Haitao, Jia Jiangtao, et al. Syntheses and pharmacokinetics properties of an iloperidone pharmaceutical cocrystal [J]. *Inorg Chem Commun*, 2014, 39: 144-146.
- [8] Takaaki M, Yasuo Y, Etsuo Y, et al. Cocrystallization and amorphization induced by drug-excipient interaction improves the physical properties of acyclovir [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2012, 422: 160-169.
- [9] Irena T, Shyam K, Jag S, et al. Pharmaceutical characterisation and evaluation of cocrystals: Importance of in vitro dissolution conditions and type of coformer [J]. *Interna-*

- tional Journal of Pharmaceutics 2013 453: 380-388.
- [10] Yan Yan ,Chen Jiamei ,Geng Na ,et al. Improving the solubility of agomelatine via cocrystals [J]. Cryst Growth Des , 2012 ,12(5) : 2226-2233.
- [11] Karki S ,Friščić T ,Fabián L ,et al. Improving mechanical properties of crystalline solids by cocrystal formation: new compressible forms of paracetamol [J]. Advanced Materials 2009 21: 3905-3909.
- [12] 陈新谦 ,金有豫 ,汤光. 新编药理学 [M]. 15 版. 北京: 人民卫生出版社 2003: 90-491.
- [13] 尚校军 ,张疆莉 ,马素. 氢氯噻嗪固体分散体的制备及其溶出溶解性 [J]. 中国医院药学杂志 2010 30(15) : 1293-1295.
- [14] 王玮 ,钱佩佩 ,曹凯 等. 氢氯噻嗪包合物的拉曼光谱和红外光谱研究 [J]. 药物分析杂志 2012 32(2) : 370-372.
- [15] Dreizler R M ,Gross E K U. Density functional theory [M]. Heidelberg ,Germany: Springer-Verlag ,1990.
- [16] Lee C T ,Yang Weitao ,Parr R G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density [J]. Phys Rev B ,1988 37(2) : 785-789.
- [17] Palash S ,Lalit R. Tuning solubility and stability of hydrochlorothiazide co-crystals [J]. Acta Crystallogr B Struct Sci Cryst Eng Mater 2014 B70: 81-90.
- [18] 刘晓莉 ,张美丽. 配合物 $[Zn(pda)(bpy)]_n$ 的合成、晶体结构与荧光性质 [J]. 江西师范大学学报: 自然科学版 2014 38(3) : 304-307.
- [19] Li Rongqi ,Zhao Pusu ,Zhu Yulan ,et al. Synthesis ,crystal structures and density functional theory study of dimeric copper(II) complexes of a tridentate Schiff-base ligand [J]. Inorg Chim Acta 2009 362(11) : 4081-4086.
- [20] 胡宗球 ,叶效昭 ,施少敏 等. 配合物 $[M(AAABA)_2 \cdot (py)_2(H_2O)_2]$, $M = Zn, Mn$ 的合成、晶体结构、荧光性质和理论研究 [J]. 无机化学学报 2009 25(8) : 1389-1395.
- [21] Zorlu Y ,Can H ,Aksakal F. A novel 2D chiral silver(I) coordination polymer assembled from 5-sulfosalicylic acid and (2S ,4R) -4-hydroxyproline: Synthesis ,crystal structure ,HOMO-LUMO and NBO analysis [J]. Journal of Molecular Structure 2013 1049: 368-376.
- [22] Dobrzyńska D ,Lis T ,Wozniak J ,et al. Crystal structure , spectroscopic ,magnetic and theoretical studies of [bis(hippurato) bis(benzimidazole) copper(II)] propanol 1/4hydrate [J]. Polyhedron 2009 28: 3150-3154.

The Synthesis ,Characterization and Quantum Calculations of Cocrystals Based on Hydrochlorothiazide

WANG Xiaobing¹ ,HUANG Shiming¹ ,LIAO Jingyi¹ ,XU Yongqun¹ ,TANG Siping² ,LU Wenguan^{1*}

(1. Department of Chemistry ,Shaoguan University ,Shaoguan Guangdong 512005 ,China;

2. Department of Chemistry and Materials Science ,Hengyang Normal University ,Hengyang Hunan 421008 ,China)

Abstract: With hydrochlorothiazide as the active pharmaceutical ingredient (API) ,nicotinamide and nicotinic acid as the cocrystal former (CCF) ,two pharmaceutical cocrystals HCT • NCA (**1**) ,HCT • NNA (**2**) were successfully synthesized at room temperature ,respectively. The crystal structures were determined by single-crystal X-ray diffraction and they were further characterized by elemental analysis ,infrared spectroscopy and powder X-ray diffraction. In addition ,based on the B3LYP/6-31G (d) level with Gaussian 03W program ,the full geometry optimization ,the orbital energies ,the frontier molecular orbital and the natural bond orbital of the two compounds have been investigated.

Key words: hydrochlorothiazide; pharmaceutical cocrystals; synthesis; characterization; quantum calculations

(责任编辑: 刘显亮)