

# A 晶型盐酸帕罗西汀晶体结构预测

任国宾<sup>1</sup>, 王静康<sup>2</sup>

(1. 天津经济技术开发区企业博士后工作站, 天津 300457; 2. 天津大学化工学院, 天津 300072)

**摘要:**利用 Cerius<sup>2</sup> 软件自带的晶体结构预测模块, 以实验测得的 A 晶型盐酸帕罗西汀 X 射线粉末衍射数据为晶体结构预测结果的检测与筛选标准, 以粉末衍射数据指标化得到的空间群作为参考, 最终确定了 A 晶型盐酸帕罗西汀晶体分子的空间结构; 在此基础上进一步考察了半水盐酸帕罗西汀、A 晶型盐酸帕罗西汀、盐酸帕罗西汀异丙醇化物之间的相对稳定性, 从晶体结构的角度解释了三者之间晶型相互转换的原因。

**关键词:** A 晶型盐酸帕罗西汀; 晶体结构预测; 多晶型

**中图分类号:** O723.5; O742.4

**文献标识码:** A

**文章编号:** 0253-4320(2007)02-0045-04

## Crystal structure prediction of paroxetine hydrochloride anhydrate form A

REN Guo-bin<sup>1</sup>, WANG Jing-kang<sup>2</sup>

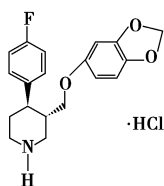
(1. Post-Doctoral Station of Tianjin Economic and Technological Development Area, Tianjin 300457, China;

2. School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

**Abstract:** By indexing the PXHAA power X-ray diffraction data, the most possible crystal space groups of PXHAA were determined. According to these data, the crystal space lattice of PXHAA was determined by running Polymorph Predictor in commercial software Cerius<sup>2</sup>. The theoretical crystal habit of PXHAA was predicted by BFDH model and AE model respectively. The results of model prediction resemble the observed crystal morphology of experiment. Based upon the predicted crystal structure of PXHAA, the relative stability of paroxetine hydrochloride hemihydrate (PXHH), PXHAA and propan-2-ol solvate of PXH has been studied and the rule of the polymorphic transformation has also been detected.

**Key words:** paroxetine hydrochloride anhydrate form A; crystal structure prediction; polymorphism

盐酸帕罗西汀<sup>[1-3]</sup> (paroxetine hydrochloride, PXH), 全称为盐酸(3*S*, 4*R*)-3-(3', 4'-二氧亚甲基苯氧甲基)-4-(4'-氟苯)哌啶[(3*S*, 4*R*)-3-(3', 4'-methylenedioxyphenoxy)methyl]-4-(4'-fluorophenyl) piperidine], 化学式 C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClFNO<sub>3</sub>, 结构式如下:



PXH 是一种选择性 5-羟色胺(5-HT)再摄取阻滞药, 可用于治疗抑郁症, 为抗抑郁新药。目前已知无水 PXH 存在 4 种晶型, 分别称之为 A、B、C、D 型, 其中 A 型盐酸帕罗西汀<sup>[4]</sup> (Paroxetine hydrochloride anhydrate form A, PXHAA) 处于介稳态, 以其溶解性能好、生物利用率高而备受青睐, 通常 PXHAA 以针状结晶存在, 熔点为 123~125℃。对于 PXHAA 晶体结构的数据并未有文献报道, 笔者试图将粉末衍射法与晶体结构预测法相结合, 利用 Cerius<sup>2</sup> 软件自带的

晶体结构预测模块, 对 PXHAA 的晶体结构进行预测, 以实验和文献报道的粉末衍射数据作为检验, 以求得到 PXHAA 的晶体结构。

## 1 实验研究

### 1.1 PXHAA 的制备

以半水盐酸帕罗西汀(PXHH)为原料, 以丙酮作溶剂, 采用冷却结晶法制备 PXHAA, 其中 PXHH 由浙江华海药业股份有限公司提供, 纯度 ≥ 99.5%, 试剂由天津市第六分析试剂厂提供, 均为分析纯。具体的操作参见参考文献[5-6]的相关部分。

### 1.2 X 射线粉末衍射和热分析

X 射线粉末衍射采用日本理学 D/MAX 2500 型 X 射线衍射仪, CuK<sub>α</sub> 射线, 波长 154.0598 pm, 扫描步长 0.04°。

热分析使用 NETZSCH DSC-204 差式扫描量热仪。采用进口 NETZSCH 铝坩埚, 控制氮气保护气的气速在 40~50 mL/min, 样品的质量为 4~6 mg, 温度为 20~180℃, 加热速率采用 10℃/min 进行 5 次平

收稿日期: 2006-10-26

作者简介: 任国宾(1974-), 男, 博士, 主要研究方向为医药结晶; 王静康(1938-), 女, 硕士, 教授, 中国工程院院士, 主要研究领域为工业结晶, 022-27405754, jkwang@tju.edu.cn。

行的测试。硝酸钾和铟被用作标准物校准温度和热焓。熔化焓和  $T_p$  点的值分别是 5 次平行实验结果的平均值。

## 2 结果与讨论

### 2.1 粉末衍射数据的指标化

比较实验室制备的 PXHAA (批次为 03080803) 与进口品的红外、粉末衍射和 DSC 谱图发现, 红外谱图的符合率大于 99.0%; 粉末衍射图谱表明实验室制备的 PXHAA 与进口的 PXHAA 相似, 在  $2\theta = 6.6, 8.0, 11.2, 13.1$  处存在特征峰; DSC 谱图表明, 在升温速率为  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 、闭盘条件下, 测得的实验室制备 PXHAA 的  $T_p$  值为  $120.8^\circ\text{C}$ , 接近文献值  $121.0^\circ\text{C}$ 。表明实验室制备无水 PXH 是 PXHAA。

采用 Cerius<sup>2</sup> 软件自带粉末衍射数据指标化程序 TREOR90、DIVCVOL91, 分别对 PXHAA 粉末衍射数据进行指标化处理。TREOR90 程序指标化得到晶胞参数为:  $a = 1.4092 \times 10^{-9} \text{ m}$ ,  $b = 5.5344 \times 10^{-10} \text{ m}$ ,  $c = 1.3250 \times 10^{-9} \text{ m}$ ;  $\alpha = 90.00^\circ$ ,  $\beta = 95.27^\circ$ ,  $\gamma = 90.00^\circ$ ;  $V_c = 9.4803 \times 10^{-28} \text{ m}^3$ , 属于单斜晶系, 对于单斜晶系, 有如下的系统消光判据: 如果满足  $hk1$ 、 $h0l$  不存在消光,  $0k0$  不为偶数时消光, 则可判定该空间群为  $P2_1$  型。由此判定 PXHAA 应该属于  $P2_1$  型空间群, 并由实测密度求得  $Z = 2$ 。

$$Z = \frac{N_A V_c \rho_c}{M_c} =$$

$$\frac{6.02 \times 10^{23} \times 9.4803 \times 10^{-28} \times 1.33 \times 10^3}{365.84 \times 10^{-3}} = 2.07 \quad (1)$$

利用粉末衍射数据指标化程序 DIVCVOL91 计算出的结果是以晶系存在的可能性的进行排序, 结果如表 1 所示。采用品质因子<sup>[7-8]</sup>  $F_N$ 、 $M_N$  表明预测晶系存在的可能性的相对大小:

$$F_N = \frac{1}{|\Delta 2\theta|} \frac{N}{N_{\text{poss}}} \quad (2)$$

$$M_N = \frac{Q_N}{2|\Delta Q|} \frac{N}{N_{\text{poss}}} \quad (3)$$

其中,

$$Q_N = \frac{1}{d_N^2} \quad (4)$$

$$V = Kd_N^3 \quad (5)$$

$N_{\text{poss}}$  为所观察的  $N$  条射线中可能存在的衍射线的数目;  $|\Delta 2\theta|$ 、 $|\Delta Q|$  为观察值与实验值的平均偏差,  $V$  为晶胞体积、 $K$  系数、 $d_N$  通过第  $N$  条衍射线得到的晶胞参数。

用 Cerius<sup>2</sup> 软件自带粉末衍射数据指标化程序

DIVCVOL91 对 PXHAA X 射线粉末衍射数据进行指标化处理。结果显示主要存在 3 种晶系: 正交、三斜和单斜, 选用品质因子  $F_N$ 、 $M_N$  最大的晶系指标化结果进行消光判据分析空间群, 存在 5 种空间群:  $P2_12_12_1$ 、 $P2_1/c$ 、 $P-1$ 、 $P2_1$ 、 $C2/c$ 。

### 2.2 PXHAA 晶体结构预测

采用从头算起的方法, 利用 Cerius<sup>2</sup> 软件晶体结构预测模块, 进行晶体结构预测, 以实验数据与文献报道的粉末衍射数据进行最终结构的检验与筛选。整个过程计算框图如图 1 所示。

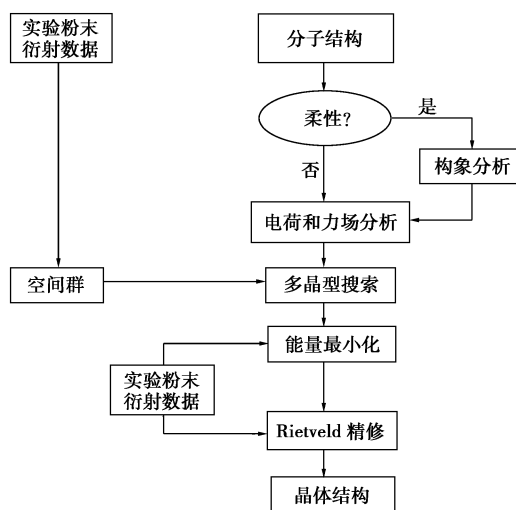


图 1 PXHAA 晶体结构预测流程图

#### 2.2.1 空间群的选择

目前已知晶体的空间群一共 230 种, 如若对每种空间群不加筛选地进行计算, 计算效率极其低下, 并且也没有必要。据文献报道, 对于大部分的有机分子来讲, 晶体空间群并不是 230 种均匀分布的, 少数几种空间群存在的可能之和大于 80%, 几种有机晶体分子常见的空间群参考文献[9-12]。同时, 通过对实验测得的 PXHAA 粉末衍射数据的指标化, 结果显示晶体空间结构最可能存在的空间群为:  $P2_12_12_1$ 、 $P2_1/c$ 、 $P-1$ 、 $P2_1$ 、 $C2/c$ 。因此, 综上所述, 在 PXHAA 多晶预测时空间群选用  $P2_12_12_1$ 、 $P2_1/c$ 、 $P-1$ 、 $P2_1$ 、 $C2/c$ 。

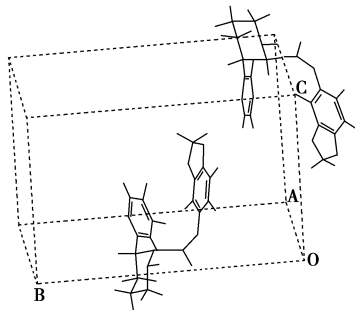
#### 2.2.2 力场的选择

Cerius<sup>2</sup> 软件自带的力场主要有: GROMOS、AMBER、DMA-BASED、DREIDING。对于 PXH 多晶型晶体结构的预测过程中, 选用在有机分子晶体结构预测中经常用到的力场 DREIDING<sup>[13]</sup>。

#### 2.2.3 晶体结构预测结果

应用 Cerius<sup>2</sup> 软件中的 3D-sketch 环境绘出分子

结构图,通过构象分析、电荷分配、选定力场,确定合适的PXHAA分子空间结构;通过Cerius<sup>2</sup>软件自带的粉末衍射指标化程序对实验测定的PXHAA粉末衍射数据进行指标化,得出可能的空间群;在可能的空间群范围内进行多晶型搜索,以能量最小化原理为基础,采用Monte Carlo法进行晶体堆积模拟;以实验测定的PXHAA粉末衍射数据为标准,对预测结果进行筛选,得出键长、键角数据,确定了PXHAA晶体中分子空间构型;结果显示PXHAA晶体可能的能量范围大概为-42~-100 kJ/mol,而可能的晶体密度范围为1.1~1.3 g/cm<sup>3</sup>。最终晶体结构预测结果如图2所示。

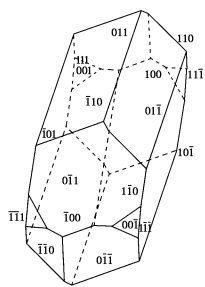
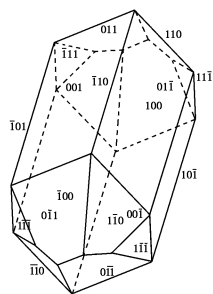


晶系:单斜;空间群:P2<sub>1</sub>;Z=2, a=980 pm, b=744 pm, c=1359 pm, β<sub>c</sub>=108.75°, ρ<sub>c</sub>=1.295 g/cm<sup>3</sup>, E<sub>c</sub>=-58.351 kJ/mol

图2 计算PXHAA晶胞结构图

### 2.3 PXHAA晶习预测

分别用BFDH模型和AE模型,根据晶体结构预测得到的晶胞结构,预测PXHAA理论晶习,模拟结果见图3,图4是实验室制得的PXHAA的SEM照片。通过比较图3、图4可以看出,预测的结果与实际晶习基本相符,PXHAA的晶体为棒状或针状。BFDH模型与AE模型预测的结果基本一致,晶体由18个面构成,呈棒状或针状。在所有晶面中平行于X轴方向的六个晶面的面积相对较大,是晶体外形的主要构成面。



(a)BFDH模型预测的晶习

(b)AE模型预测的晶习

图3 模型预测的晶习

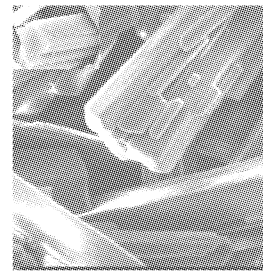


图4 PXHAA晶体的电镜照片

### 2.4 讨论

通过晶体结构分析及PXHAA X射线衍射数据指标化、晶体结构预测后,笔者发现对于由PXHH出发,在特定的溶剂体系中,采用冷却结晶法制备PXHAA的过程中可能存在的晶型转换过程,如图5所示。其中a是PXHH的立体空间结构图<sup>[14]</sup>;b为PXH异丙醇化物的立体空间结构图<sup>[15]</sup>;c是PXHAA的立体空间结构图。由a到b指的是PXH的2种假多晶型之间的转换;b到c指的是PXH的脱溶剂化作用,生成PXHAA;由c再到a指的是在储存过程中由于PXHAA的不稳定性,发生吸潮现象,晶型发生转换,重新生成PXHH。3种晶体结构均为单斜晶系P21空间群,表1给出了PXHAA制备过程中可能存在3种晶型的详细情况。当半水晶体结构中的水分子被异丙醇代替后,形成异丙醇化物,与半水物晶体结构中的水分子通过氢键与PXH分子形成较强结合作用不同,异丙醇化物中,异丙醇分子仅仅是包藏在PXH阳离子与氯负离子形成的通道中,二者之间并不形成氢键,因此相比之下,PXH的异丙醇化物非常不稳定,在室温下就能脱除异丙醇分子进而生成PXHAA,正是因为如此,即使是在进行X射线衍射测试时,异丙醇化物也容易变成PXHAA;同时正是因为水分子能够与PXH分子形成氢键,因此暴露

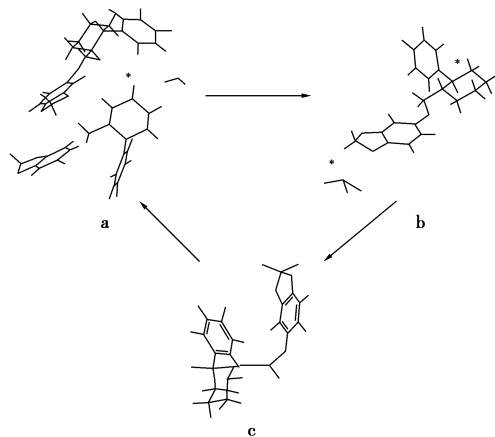


图5 PXHAA制备过程中涉及的晶型转换

在空气中的 PXHAA 极易吸潮变成半水物而影响晶体产品质量。

表 1 PXHAA、PXHH 及 PXH 异丙醇化物的晶体结构数据表

	PXHH	PXH 异丙醇化物	PXHAA
化学式	$C_{19}H_{21}ClFNO_3 \cdot 0.5H_2O$	$C_{19}H_{21}ClFNO_3 \cdot C_3H_8O$	$C_{19}H_{21}ClFNO_3$
化学式量	374.84	425.93	365.83
晶系	单斜	单斜	单斜
空间群	$P2_1$	$P2_1$	$P2_1$
$a/10^{-10}$ m	14.58	11.65	9.80
$b/10^{-10}$ m	10.15	5.73	7.44
$c/10^{-10}$ m	13.02	16.41	13.59
$\beta/(\circ)$	107.10	90.96	108.75
Z	4	2	2
$V_c/10^{-30}$ m <sup>3</sup>	1845.2	1096.79	948.03
$\rho_c/g \cdot cm^{-3}$	1.35	1.29	1.30

### 参考文献

- [1] Lambropoulos J, Spanos G A, Lazaridis N V. Method development and validation for the HPLC assay (potency and related substances) for 20 mg paroxetine[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 1999, 19: 793 - 802.
- [2] Yu M S, Lantos I, Peng Z Q. Asymmetric synthesis of (-)-paroxetine using PLE hydrolysis[J]. Tetrahedron Letters, 2000, 41: 5647 - 5651.
- [3] Lacessie E, Gaulier J M, Marquet P. Methods for the determination of seven selective serotonin reuptake inhibitors and three active metabolites in human serum using high-performance liquid chromatography and gas chromatography[J]. Journal of Chromatography: B, 2000, 742: 229 - 238.
- [4] Ward N, Jacewicz V W. Process for making novel form of paroxetine hydrochloride: US, 5856493[P]. 1999 - 01 - 05.
- [5] 王静康, 周明华, 张美景, 等. A 晶型盐酸帕罗西汀晶体分子组装一步制备方法: 中国, 200410093967.5.[P]. 2004 - 10 - 09.
- [6] 任国宾. 盐酸帕罗西汀结晶过程研究[D]. 天津: 天津大学, 2005.
- [7] Mighell A L, Santoro A. Geometrical ambiguities in the indexing of powder patterns[J]. J Appl Cryst, 1975, 8: 372 - 374.
- [8] Smith G S, Snyder R L.  $F_N$ : A criterion for rating power diffraction patterns and evaluating the reliability of power-pattern indexing[J]. J Appl Cryst, 1979, 12: 60 - 65.
- [9] Wijnand T M, van Eijk B P. Crystal structure prediction for acetic acid[J]. Journal of Computational Chemistry, 1998, 19(4): 459 - 474.
- [10] Gdanitz R J. An initio prediction of molecular crystal structures[J]. Current Opinion in Solid State & Science, 1998, 3: 414 - 418.
- [11] van Eijk B P, Wijnand T M. Ab initio crystal structure prediction for flexible hydrogen-bonded molecules: Part II. Accurate energy minimization[J]. Journal of Computational Chemistry, 2001, 22(8): 805 - 815.
- [12] van Eijk B P. Crystal structure predictions using five space groups with two independent molecules: The case of small organic acids[J]. Journal of Computational Chemistry, 2002, 23(4): 456 - 462.
- [13] van Eijk B P, Kroon J. Upack program packing for crystal structure prediction: Force fields and crystal structure generation for small carbohydrate molecules[J]. Journal of Computational Chemistry, 1999, 20(8): 799 - 812.
- [14] Yokota M, Uekusa H. Structure analyses of two crystal forms of paroxetine hydrochloride[J]. Bull Chem Soc Jpn, 1999, 72: 1731 - 1736.
- [15] Ibers J A. Paroxetine hydrochloride hemihydrate[J]. Acta Crystallographica: Section C, 1999, C55: 432 - 434. ■

### 为激光打孔量身打造的半硬质聚氨酯泡沫

汽车仪表盘正变得越来越复杂,其必须提供高度的安全性、舒适度和设计水平。这对 DaimlerChrysler 的新型 A 级汽车的仪表盘来说也是如此。设计师们在开发阶段面临着一系列挑战,包括如何将乘客安全气囊不露痕迹地放入车辆的部件中,而且在符合 DaimlerChrysler 对高排放设备规定的同时,使仪表盘给人一种舒适、惬意的感觉。满足这些需求还要归功于连接仪表盘与装饰外壳的聚氨酯(PU)泡沫。拜耳材料科技的聚氨酯仪表盘专家 Josef Beuth 说:“我们特别利用 JENOPTIK 的激光打孔技术对半刚性泡沫进行了成功设定,这样就能产生一条使乘客安全气囊安全释放的薄弱线,从而不会损坏装饰外壳”。这种泡沫由聚氨酯原材料 Bayfill® VP.PU 54IF25 和 Desmodur® VP.PU 58IF06 制成。该仪表盘的制造商是 JR Interiors GmbH & Co. KG 公司。

该部件利用创新的湿中湿方法生产而成,其中最主要的步骤就是通过一种由 Recticel 开发的特殊喷雾技术将聚氨酯装饰模塑外壳引入模具中。一旦外壳形成反应完成,半硬质泡沫系统就会引入模具中。模具闭合时,与由长玻璃纤维增强聚丙烯制成的仪表盘模具的第二部分连接起来。在愈合时,泡沫会在外壳和仪表盘之间形成一个稳定的弹性连接带。Beuth 说:“湿中湿工艺要在更高的模具温

度中操作,因此我们必须适应聚氨酯系统以确保在同一条件下能形成具有统一精密细胞结构的泡沫”。

要开发出一种具有将特定的柔软性和充分的稳定性结合以及卓越的延展性等一系列特性的聚氨酯泡沫,是一项特殊的挑战。安全气囊爆破点的激光打孔使用 JENOPTIK 广泛采用的方法,而保温泡沫的稳定性对其来说则尤为重要。JENOPTIK Automatisierungstechnik 激光技术顾客应用中心的负责人 Norbert Preuss 说:“在使用微打孔方法的激光处理中,产生于泡沫的分钟打孔通道应尽可能小并整齐精准。提高保温泡沫的稳定性能产生小孔,这样它们就不会暴露在装饰层上”。

一旦安全气囊被释放,其卓越的延展性可保证泡沫在低温(-30℃)和高温(80℃)情况下都能沿打孔线均匀排列并安全破裂,高拉伸强度还可在安全气囊释放的同时防止抛出泡沫微粒。

半硬质填充泡沫符合 DaimlerChrysler 在喷雾和挥发性有机化合物(VOC)排放方面的严格规定。Beuth 说:“这要归功于确保能与聚氨酯基质形成一个化学键的特殊催化剂,这种催化剂在我们优化汽车仪表盘组合系统的性能中起到了关键作用”。(王丽华)