

# 长春西汀及其共晶盐分子间相互作用的分析研究

潘雅典, 杨心悦, 陈雨, 陈静, 张亚安

东南大学成贤学院制药与化学工程学院, 江苏 南京

收稿日期: 2025年3月3日; 录用日期: 2025年5月9日; 发布日期: 2025年5月19日

## 摘要

药物固体形式的选择直接影响药物的稳定性和生物利用度。目前文献报道了4种长春西汀的共晶盐型, 但理论上缺乏深刻剖析, 系统分析晶体结构中分子间相互作用对于理解各盐型化学和物理特性的关系具有重要意义。本文应用分子间相互作用能计算, 探讨了长春西汀形成共晶盐后性质变化的内在机制。结果显示, 将长春西汀制成共晶可以改变分子间作用力, 药物溶解度和熔点有所提高。Hirshfeld表面分析结果表明, 在以长春西汀分子为中心3.8 Å距离范围内, 长春西汀分子与形成盐型的酸根存在不同的相互作用能, 加深了对长春西汀及其共晶盐分子间相互作用的深刻理解。本研究对探索长春西汀制成不同共晶盐可以改善何种理化性质和生物利用度具有一定的理论指导和应用价值。

## 关键词

多晶型, Hirshfeld表面分析, 晶体结构, 长春西汀, 能量计算

# Analysis and Study on the Interaction between Vinpocetine and Its Eutectic Salt Molecules

Yadian Pan, Xinyue Yang, Yu Chen, Jing Chen, Ya'an Zhang

School of Pharmaceutical and Chemical Engineering, Chengxian College, Southeast University, Nanjing Jiangsu

Received: Mar. 3<sup>rd</sup>, 2025; accepted: May 9<sup>th</sup>, 2025; published: May 19<sup>th</sup>, 2025

## Abstract

The choice of drug solid form directly affects the stability and bioavailability of the drug. Currently, four eutectic salt forms of vinpocetine have been reported in the literature, but there is a lack of in-

depth analysis in theory. Systematic analysis of the intermolecular interactions in the crystal structure is of great significance for understanding the relationship between the chemical and physical properties of each salt form. This article applies the calculation of intermolecular interaction energy. These results showed that eutectic formation of vinpocetine can alter intermolecular forces and increase drug solubility and melting point. Through Hirshfeld surface analysis, it was found that within a distance range of 3.8 Å from the center of vinpocetine molecules, there are different interaction energies between vinpocetine molecules and salt forming acid groups, which deepens our understanding of the interactions between vinpocetine and its eutectic salt molecules. This study has certain theoretical guidance and application value for exploring the improvement of physical and chemical properties and bioavailability of vinpocetine by making different eutectic salts.

## Keywords

Polymorph, Hirshfeld Surface Analysis, Crystal Structure, Vinpocetine, Energy Calculation

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 药物固体形式背景和研究意义

### 1.1. 药物不同的固体形式介绍

药物分子固体形式指药物分子以高度分散的形式均匀地分散在载体中，形成了一种以固体形式存在的分散系统，如固体分散体。在固体分散体中，药物可以以分子、无定型或微晶态等形式存在。这种分散系统可用于增加难溶性的药物的溶解度和提高生物利用度，实现药物的高效、速效和长效化。同时，它还可以用于增加药物稳定性，避免药物氧化、水解等问题[1]。药物的固态形式主要包括：溶剂化合物、水合物、多晶型、无定形、共晶以及盐。这些固态形式具有不同的性质。总的来说，药物分子固体形式的研究和应用在药物制剂领域具有重要意义，有助于优化药物的性能，提高治疗效果[2]。

### 1.2. 药物的不同盐型介绍

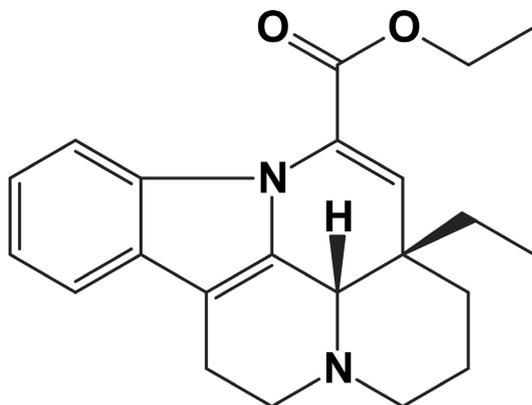
药品的不同盐型在制药工业中具有广泛的应用，并且对于药物的性质、疗效和安全性具有重要影响。盐型的选择在药物研发和制剂中扮演着重要角色。常见的药物盐型包括酸性盐、碱性盐和中性盐。这些盐型是通过药物分子与不同性质的离子结合形成的，如氯化物、硫酸盐、醋酸盐等。不同的盐型会对药物的性质产生直接影响，成盐可以用来改善药物分子的理化性如提高药物的溶解度和熔点等，从而改善药物的生物利用度。此外，将药物制成适宜的盐型还可能增加药物的稳定性，以减少其不良反应，并有助于开发新的药物剂型。在制药工业中，针对不同类型的药物，盐型的选择也会有所不同。药品的不同盐型在制药工业中具有广泛的应用价值。通过选择合适的盐型，可以改善药物的性质、提高疗效和安全性，并推动药物研发和制剂的进步[3]。因此，合理地选择有机酸或无机酸，通过成盐技术，不仅可以提高药物的溶解度、熔点和稳定性等特性，还可以起到优化其储存条件与生物利用度的作用。

## 2. 长春西汀介绍及缺陷分析

### 2.1. 长春西汀的介绍

长春西汀(图 1)长春西汀是一种脑血管扩张药，作用机制为：作用于脑血管，使其扩张，从而增加脑

部的血液供应。防止血小板聚集，降低血液黏度，改善血液流动性。通过降低血液黏度，长春西汀有助于改善微循环，增加组织间的营养和氧气供应。长春西汀能够促进脑组织对葡萄糖的摄取，增加脑耗氧量，改善脑代谢[4]。



**Figure 1.** Molecular structure of vinpocetine  
**图 1.** 长春西汀的分子结构

## 2.2. 长春西汀的缺陷分析

长春西汀本身存在缺陷，从溶解性角度来看，长春西汀溶于氯仿或 96% 乙醇，但几乎不溶于水。这种溶解性特点可能会限制其在某些制剂或治疗途径中的应用，因为药物的水溶性对于其在生物体内的吸收和分布具有重要意义。长春西汀的稳定性和储存条件需要特别注意，需在干燥、2℃~8℃的条件下密封储存，这表明其对环境条件较为敏感。这种敏感性可能导致药物在储存和运输过程中发生降解或失活，从而影响其疗效和安全性。长春西汀的熔点、沸点、密度和折射率等物理性质虽然已有报道，但这些性质可能并不完全符合理想药物的标准。例如，较高的熔点或沸点可能意味着其在制备过程中的处理温度需要严格控制，而密度和折射率的差异也可能影响其在制剂中的稳定性和相容性。长春西汀成盐后可改善其熔点、溶解度、分子间作用力与稳定性。

为此可以研究长春西汀共晶盐对长春西汀理化性质的影响，深入探讨分子间的相互作用从而揭示药物多组分晶体的性质机制及性质差异的相关规律，为药物多组分晶体产品的开发和优化提供了理论基础和技术支撑。

## 3. 长春西汀共晶盐的制备

目前，已报道了长春西汀的 4 种共晶盐[4]-[7]，其制备方法如表 1 所示。

**Table 1.** Preparation method of vinpocetine and its four eutectic salts

**表 1.** 长春西汀及其 4 种共晶盐的制备方法

名称:	制备方法:
长春西汀	以(+)-长春胺为原料，脱水，水解得到酸，将得到的酸(1.0 g, 0.003 mol)与 0.17 g 氢氧化钾溶于 80 ml 干燥乙醇，加入溴乙烷(0.4 g, 0.0036 mol)并回流 3 h。反应后冷却，蒸发至干。剩余物溶于 500 ml, 2% 的硫酸，调节 pH 值到 8。用二氯甲烷提取，碳酸钾干燥，蒸发除掉绝大部分的二氯甲烷，加入乙醇。静置，过滤，洗涤，干燥，得 0.66 g 长春西汀，熔点为 151℃ [4]。
长春西汀 草酸氢盐	将长春西汀和草酸分别溶解在适当的溶剂中，将溶解后的长春西汀溶液缓慢加入到草酸溶液中，控制反应温度和 pH 值。搅拌，沉淀。过滤或离心，洗涤沉淀物，干燥，重结晶得长春西汀草酸氢盐，熔点为 176℃ [5]。

续表

长春西汀 硼酸盐	将长春西汀和硼酸分别溶解在适当的溶剂中, 将溶解后的长春西汀溶液缓慢加入到硼酸溶液中, 同时控制反应温度和 pH 值。继续搅拌反应混合物, 使沉淀完全形成。然后, 过滤, 过滤后用适当的溶剂洗涤沉淀物, 以去除附着的杂质。将洗涤后的沉淀物在适当的温度下干燥, 得长春西汀硼酸盐熔点为 190℃ [6]。
长春西汀 高氯酸盐	将长春西汀和硼酸分别溶解在适当的溶剂中, 将溶解后的长春西汀溶液缓慢加入到硼酸溶液中, 控制反应温度和 pH 值。继续搅拌反应混合物, 使沉淀完全形成。过滤, 过滤后用适当的溶剂洗涤沉淀物, 以去除附着的杂质, 干燥, 得长春西汀高氯酸盐的熔点为 275.5℃ [7]。
长春西汀 磷酸盐	将长春西汀和磷酸的混合物加入 N, N-二甲基甲酰胺中, 并在 50℃ 下搅拌; 然后悬浮液超声处理 10 分钟, 过滤并在 40℃ 缓慢蒸发, 得到长春西汀磷酸盐无色晶体, 熔点为 253.7℃ [7]。

## 4. 材料与方法

### 4.1. 晶体数据来源

本研究用到的长春西汀多晶盐型的晶体结构数据来自剑桥晶体数据中心(Cambridge Crystallographic Data Centre, CCDC)网站。包括有晶体结构参数的长春西汀及其 4 种共晶盐, 具体参数如表 2 所示。

### 4.2. 软件分析方法

一般采用 Hirshfeld 表面分析法揭示多晶型晶体中分子间相互作用的差别以及相似之处。此方法不仅可以探索晶体分子内与分子间的氢键联系, 还可以用于可视化分析并且解释分子间相互作用。Hirshfeld 表面分析法是一种用于分析分子间相互作用和分子在晶体中的堆积情况的方法。它基于分子在晶体中的电子密度分布, 通过计算每个分子周围的电子密度, 构建出一个能够反映分子间相互作用的表面, 即 Hirshfeld 表面。在这个表面上, 不同颜色或灰度的区域可以表示分子间不同强度的相互作用, 从而揭示分子在晶体中的堆积模式和相互作用特点[8]。Hirshfeld 表面分析提供了晶体中紧密接触的二维图像, 即指纹图谱, 可以用作比较给定晶体结构的不对称单元中的分子的独特特征[9]。CrystalExplorer 是使用 Hirshfeld 表面分析研究晶体分子间相互作用与堆积的有效工具。使用 CrystalExplorer 软件可以系统地研究长春西汀及其共晶盐晶体中分子间的作用方式和作用能。

采用 Mercury 软件可以对长春西汀晶型的构象和氢键进行分析。通过分析可以得到长春西汀及其共晶盐的氢键信息, 长春西汀及其共晶盐的构象差异。通过对长春西汀及其共晶盐进行 Hirshfeld 表面分析, 可以得到长春西汀可视化结构的 Hirshfeld 表面分析图。利用得到长春西汀的 2D 指纹图谱, 选择不同元素种类, 可得到长春西汀不同作用力在总作用力的比例[10]。

## 5. 结果与分析

### 5.1. 晶体结构参数

Table 2. Crystal structure parameters of vinpocetine and its eutectic salts

表 2. 长春西汀及其共晶盐的晶体结构参数

名称	长春西汀	长春西汀草酸氢盐	长春西汀硼酸盐	长春西汀高氯酸盐	长春西汀磷酸盐
编号		A	B	C	D
Crystal system	monoclinic	monoclinic	monoclinic	monoclinic	monoclinic
Space group	P2 <sub>1</sub>				
a/Å	11.267(5)	18.5604(11)	8.4306(7)	6.9140(14)	18.248(4)
b/Å	9.518(5)	7.5949(4)	11.0555(9)	11.711(2)	6.4100(13)

续表

$c/\text{\AA}$	8.883(3)	8.0212(5)	26.187(2)	13.989(3)	21.004(4)
$\beta/^\circ$	106.59(3)	96.383(5)	95.817(2)	99.90(3)	108.93(3)
$V/\text{\AA}^3$	912.952	1123.70(12)	2428.2(3)	1115.8(4)	2324.0(9)
Z	2	2	2	2	4
Crystal shape	prisms	prisms	prisms	prism	prisms
T/K	192	293	100	293	293
CSD code	LAGZOI	EKAWAR01	EVOJAC	MUVDYOY	MUVDUE

## 5.2. 氢键分析

长春西汀及其共晶的氢键参数如表 3 所示, 晶型 A 及长春西汀存在分子内氢键  $C_{10}-H_9 \dots O_1$  键, 而它的共晶盐虽无与它共同的  $C_{10}-H \dots O_1$  键, 但其共晶盐 A、B、C、D 型都含有分子内氢键  $C-H \dots O$  键, 其分别是 A 型的  $C_{20}-H_{22} \dots O$  键、B 型的  $C_{22D}-H_{22D} \dots O_{24D}$  键、C 型的  $C_7-H_7 \dots O_6$  键以及 D 型的  $C_{20}-H_{20} \dots O_5$  键, 又因为 B 型与 A 型所含的键的种类相似, 使得其熔点小于 D 型, 同时从查阅以及实验所得出的数据得出, 对熔点的比较是 C 型 > D 型 > B 型 > A 型 > 长春西汀。

**Table 3.** Molecular hydrogen bond parameters of Vinpocetine

**表 3.** 长春西汀的分子氢键参数

Form	Hydrogen bond
长春西汀	$C_{10}-H_9 \dots O_1$ (2.997Å, x, y, z, 109°)
A 型	$N_{11}-H_{26} \dots O_2$ (2.60Å, x, 1 + y, z, 150.1°); $O_4-H_{27} \dots O_2$ (2.93Å, 1 - x, 1/2 + y, 2 - z, 159°) $C_{17}-H_{17} \dots O_2$ (3.34Å, x, 1 + y, z, 163.3°)
B 型	$N_{11D}-H_{11D} \dots O_{8B}$ (2.808Å, x, y, z, 169°); $O_{9B}-H_{9B} \dots O_{6B}$ (2.713Å, 1 - x, -1/2 + y, 1 - z, 175°); $C_{13D}-H_{11D} \dots O_{7B}$ (3.495Å, x, y, z, 158°)
C 型	$N_2-H_2 \dots O_4$ (2.805Å, 1 + x, y, z, 153°); $C_3-H_{3B} \dots O_4$ (3.516Å, x, y, z, 161°)
D 型	$N_2-H_2 \dots O_2$ (2.577Å, 1 - x, y, 1 - z, 161°); $O_1-H_1 \dots O_3$ (2.598Å, 3/2 - x, -1/2 + y, 1 - z, 168°) $C_1-H_{1B} \dots O_2$ (3.249Å, 1 - x, y, 1 - z, 139°)

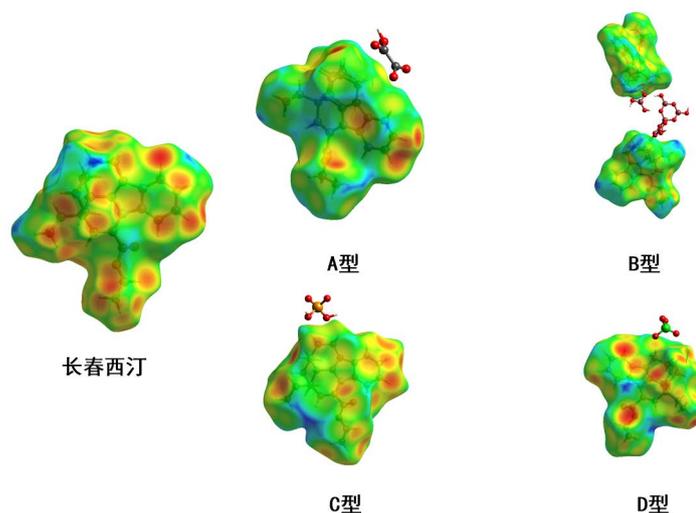
## 5.3. 用 *de* 映射长春西汀及其四种共晶盐分子的 Hirshfeld 表面

用 *de* 映射的 Hirshfeld 曲面是比较不同多晶型的堆积模式的特别有用的工具。图 2 显示了长春西汀本体及其共晶盐分子的 Hirshfeld *de* 表面, 它们具有明显不同的形状和颜色。*de* 表面上的红色圆斑突出显示了氢键受体, 而周围黄色部分所代表的是氢键供体。而 *de* 表面的蓝色区域通常指示分子晶体结构中的空隙。因此, 结合图 2 进行分析, 可以得出结论, 3 种共晶盐在蓝色区域的从小到大排序为 C 型 < D 型 < A 型。而实际中, C 型也具有更高的稳定性, 与计算结果相符合。

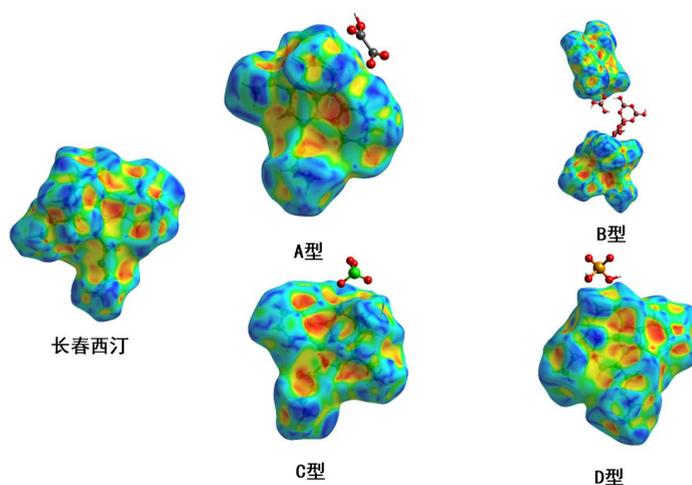
## 5.4. 长春西汀及其四种共晶盐 Hirshfeld 表面的形状指数

形状指数对表面形状的非常细微的变化非常敏感, 因此这些表面的计算和显示将使不同多晶型之间的快速比较成为可能。其中红色部分表示的是凹面区域, 表示其上方的原子堆叠分子, 蓝色部分表示的

是凸面区域，表示分子在这些表面内的原子，图 3 表示的是长春西汀及其共晶盐的形状指数，从图中可以看出，在 5 种晶体结构中， $\pi$ - $\pi$  堆叠作用存在于各晶型中，并有利于晶体结构的稳定。



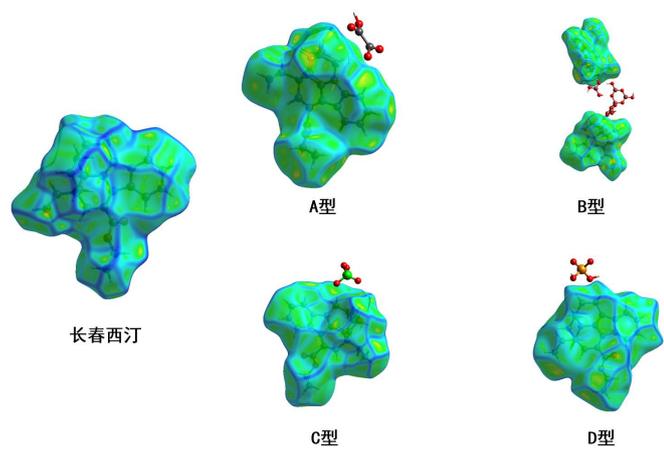
**Figure 2.** The Hirshfeld *de* surface of vinpocetine and its four eutectic salts  
**图 2.** 长春西汀及其四种共晶盐的 Hirshfeld *de* 表面



**Figure 3.** Shape index of vinpocetine and its four eutectic salts  
**图 3.** 长春西汀及其四种共晶盐的形状指数图

### 5.5. 长春西汀及其四种共晶盐 Hirshfeld 表面的弯曲度

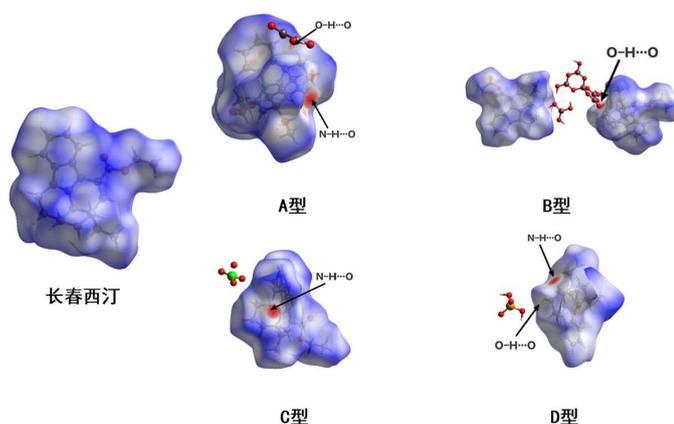
长春西汀及其 4 种共晶盐共 5 种晶型的形状指数图如图 4 所示。弯曲度是“形状”的量度，用于识别分子的平面堆叠排列：绿色区域表示“堆叠”，蓝色边缘表示其他相互作用。表面的平坦区域对应于低弯曲度值，而表面的尖锐区域则对应于高弯曲度值，通常倾向于将表面分成斑块，这表明相邻分子之间的相互作用，图 4 表示的是长春西汀及其共晶盐的弯曲度，从图上可以看出，在 293 K 下，蓝色区域 C 型 < D 型 < A 型，这可以推断出 C 型的稳定性是最大的，然后查阅文献后证实，从熔点方面看出，确实 C 型的稳定性 > D 型的稳定性 > A 型的稳定性，合理解释了长春西汀在形成共晶后其稳定性得到了较大提升的原因。



**Figure 4.** Curvature surface plots of vinpocetine and its four eutectic salts  
**图 4.** 长春西汀及其四种共晶盐的曲率曲面图

### 5.6. 长春西汀及其四种共晶盐的 Hirshfeld $d_{norm}$ 表面分析

长春西汀及其 4 种共晶盐共 5 种晶型的表面分析如图 5 所示。氢键的作用力越强，供体与受体之间距离也就越短，红色圆点的颜色就越深，直径越大。白色的区域表示比氢键距离较长的连接，而蓝色区域表示比白色区域更长的连接。亮红点对应上述分子间 N-H...O、O-H...O 氢键的供体和受体，如前期氢键分析结果基本吻合。



**Figure 5.** Hirshfeld  $d_{norm}$  surface analysis of vinpocetine  
**图 5.** 长春西汀的 Hirshfeld  $d_{norm}$  表面分析图

### 5.7. 长春西汀及其四种共晶盐的 Hirshfeld 指纹图谱分析

长春西汀及其共晶盐的 Hirshfeld 2D 指纹图谱如图 6 所示。分析 Hirshfeld 2D 图谱：H...H、O...H 以及 C...H 作用力主要构成全谱，H...H 和 O...H 占绝大部分。H...H 作用力依次占长春西汀、A 型、B 型、C 型和 D 型的百分比为 71.5%、55.5%、59.3%、53.3% 和 61.2%。从图 6 中分析得，在 4 种共晶中，其酸根中的 O 原子主要作为氢键中的受体形成氢键，所以 O...H 作用力要弱于 H...O 作用力，O...H 按照 A、B、C、D 型依次分别为 6.2%、5.8%、4.6%、5.4%，而 H...O 依次分别是 20.5%、16.6%、24.2%、16.4%。分子间作用 Hirshfeld 2D 指纹图谱反映了其内部结构分子之间的相互作用方式。

通过计算长春西汀及其共晶的 Hirshfeld 表面和二维指纹图谱，可以直观地揭示分子间的作用力大小

和所占比例,也可以从一些特殊的相互作用力,如从 O...H/H...O 相互作用的比较分析出,酸根中的 O 原子作为氢键的受体的能力较强,对长春西汀及其共晶盐的氢键进行了对比分析,结果表明长春西汀在形成共晶盐后分子间形成了较多氢键,使分子所具有的能量变大,故熔点也随之升高。

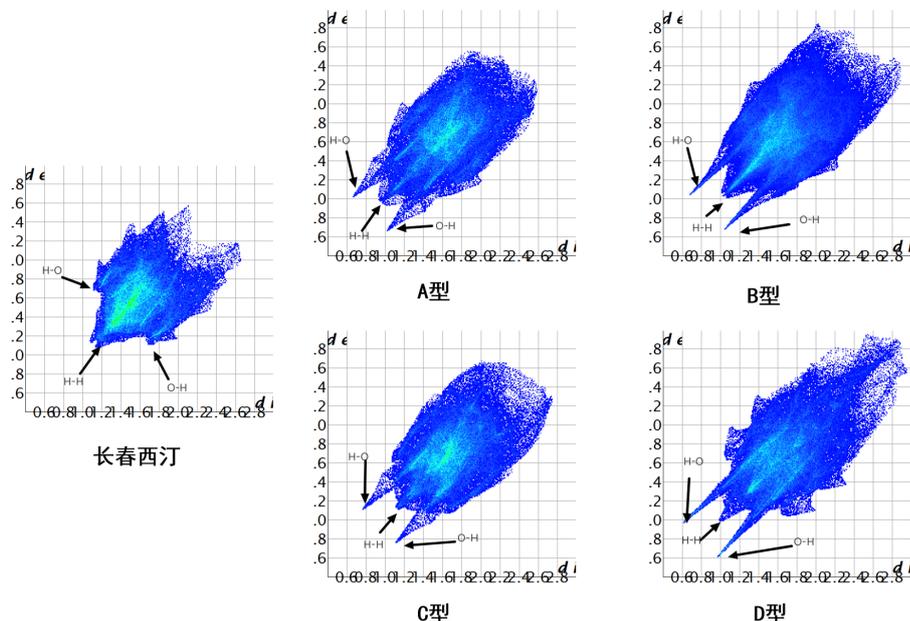


Figure 6. Fingerprint spectra of vinpocetine and its four eutectic salts

图 6. 长春西汀及其四种共晶盐的指纹图谱

### 5.8. 熔点与 O...H 相互作用占比之间相关性

文献报道: 长春西汀共晶盐之间型熔点为 A 型 176°C [5]、B 型的熔点为 190°C [6]、C 型的熔点为 275.5°C、D 型的熔点为 253.7°C [7]。Hirshfeld 分析得到的定量分子间相互作用在表 4 中进行了总结。长春西汀的共晶盐之间最明显的区别是氢键的组成。一般地,分子内氢键使物质熔沸点降低[11],图 7 显示了所发现的相关性,结果显示 O...H 相互作用力的贡献比例与熔点呈负相关。证实了晶体中弱相互作用也是影响晶体熔点等理化性质的重要因素。

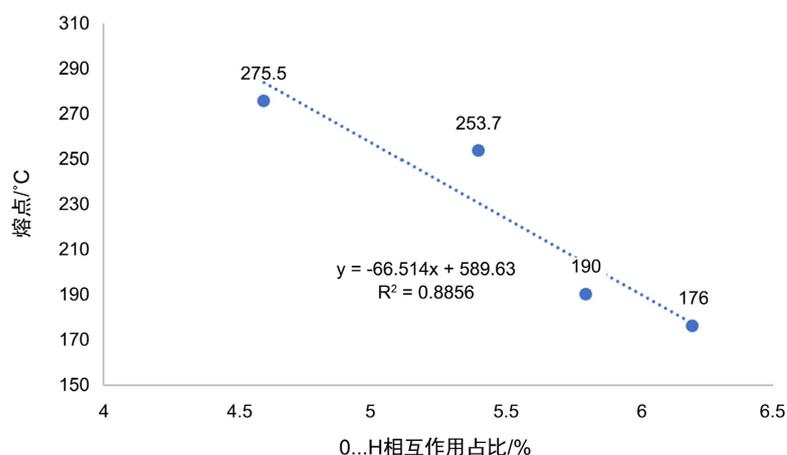


Figure 7. The correlation between melting point and O...H contribution ratio

图 7. 熔点与 O...H 相互作用力贡献比例之间的相关性

**Table 4.** Table of correlation between melting point and proportion of O...H interaction**表 4.** 熔点与 O...H 相互作用占比之间的相关性表

编号	长春西汀	A 型	B 型	C 型	D 型
O...H %	5.5	6.2	5.8	4.6	5.4
熔点/°C	151	176	190	275.5	253.7

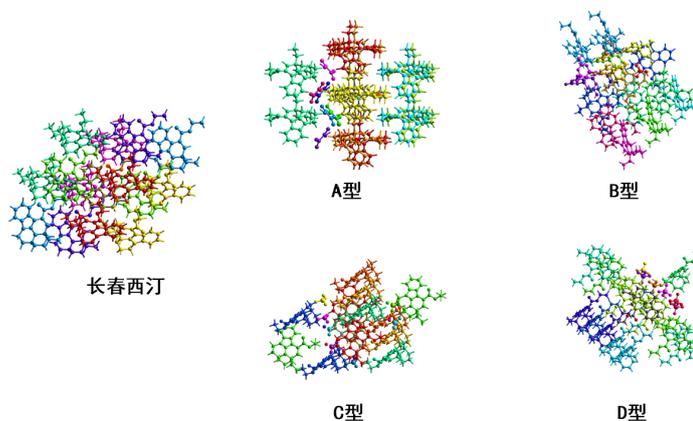
### 5.9. 分子间相互作用能计算及分析

采用 CrystalExplorer 软件可以从理论上系统地分析长春西汀及其共晶盐分子间的作用方式和作用的大小, 可由如下公式计算总相互作用能( $E_{tot}$ ) [12]:  $E_{tot} = k_{ele}E_{ele} + k_{pol}E_{pol} + k_{dis}E_{dis} + k_{rep}E_{rep}$  其中,  $E_{ele}$  为静电能、 $E_{pol}$  为极化能、 $E_{dis}$  为色散能、 $E_{rep}$  为排斥能, 其中  $k_{ele} = 1.057$ ,  $k_{pol} = 0.740$ ,  $k_{dis} = 0.871$ ,  $k_{rep} = 0.618$ 。

表 5 为分子间相互作用能计算得出的结果。经分析, 对于长春西汀的四种共晶盐而言, 色散能均是最大的。理论上, 晶格能越大, 熔化或破坏离子晶体时消耗的能量就越大, 相应的熔点就越高。晶型 C 的总能量最大, 长春西汀离子与周围 3.8 Å 范围内不同离子间存在多种不同的相互作用能, 总相互作用能之和为  $-262.7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , 明显高于晶型 A、B、D 中长春西汀离子总相互作用能(分别为  $-191.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 、 $-180 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 、 $-176.7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), 并且晶型 C 的色散能为  $-440.4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , 也远高于其余三种晶型。而实际中, 晶型 C 也具有更高的稳定性, 与计算结果相符合。晶格能降低会导致溶解性增加, 计算结果显示形成共晶盐以后晶格能小于长春西汀本身, 很好地解释了长春西汀形成共晶后溶解性得到大幅提升的原因。

**Table 5.** AA-CLP lattice energy calculation**表 5.** AA-CLP 晶格能量计算

Form	CSDcode	$E_{ele}/\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$E_{pol}/\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$E_{dis}/\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$E_{rep}/\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$E_{tot}/\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
长春西汀	LAGZOI	-72	-21.4	-387.6	201	-305.6
FormA	EKAWARO1	28.6	-88	-321.1	199.5	-191.1
FormB	EVOJAC	-42.7	-16.3	-263.2	169.9	-180
FormC	MUVDOY	121.2	-159.7	-440.4	179.2	-262.7
FormD	MUVDUE	-3.3	-114.9	-315.6	228.6	-176.7

**Figure 8.** The intermolecular interaction modes in vinpocetine and its eutectic salt crystals**图 8.** 长春西汀及其共晶盐晶体中分子间的作用方式

长春西汀及其共晶盐晶体中分子间的作用方式如图 8 所示, 不同颜色的分子分别代表着与中心长春西汀分子间具有不同的相互作用能。在以长春西汀为中心, 3.8 Å 距离的范围内, A 晶型周围分子存在着 12 种不同的相互作用能、B 晶型 16 种、C 晶型 19 种, D 晶型 13 种。这可以从理论上系统地研究长春西汀及其共晶盐晶体中分子间的作用方式和大小。

## 6. 结论与总结

本文定性定量分析了长春西汀与其他 4 种共晶盐的晶体结构差异, 深入探讨了长春西汀形成共晶盐后性质变化的内在机制。长春西汀形成共晶盐后熔点显著提升, 利用 Hirshfeld 表面分析和二维指纹图谱计算, 发现熔点与 O...H 相互作用力贡献比例之间存在明显的负相关关系, 即 O...H 相互作用力贡献比例越高, 熔点越低, 而比例低的 C 型熔点最高。通过分子间相互作用能计算发现, 更高稳定性 C 型具有更高的总能量, 这一结果与实际情况相契合。该研究系统阐释了长春西汀及其共晶盐的结构与性质关系, 为改善其理化性质提供了理论基础, 对相关药物制剂的开发和优化具有重要的指导意义。

## 基金项目

江苏省青蓝工程优秀青年骨干教师培养资助(2023); 东南大学成贤学院大学生实践创新训练计划项目(YXQ2024005, XCX2025130, XCX2025141); 江苏高校哲学社会科学研究一般项目(2023SJYB0659); 东南大学成贤学院一流课程建设项目(ylk2304)。

## 参考文献

- [1] Lu, B., Liu, S. and Yan, D. (2019) Recent Advances in Photofunctional Polymorphs of Molecular Materials. *Chinese Chemical Letters*, **30**, 1908-1922. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2019.09.012>
- [2] Chistyakov, D. and Sergeev, G. (2020) The Polymorphism of Drugs: New Approaches to the Synthesis of Nanostructured Polymorphs. *Pharmaceutics*, **12**, Article 34. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12010034>
- [3] Zhou, Y., Wang, J., Xiao, Y., Wang, T. and Huang, X. (2018) The Effects of Polymorphism on Physicochemical Properties and Pharmacodynamics of Solid Drugs. *Current Pharmaceutical Design*, **24**, 2375-2382. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180515155425>
- [4] Yutaka, K., Tomoyuki, I., Akiyo, H., *et al.* (1933) Synthesis and Pharmacological Evaluation of (Nitrooxy) Alkyl Apovincaminat. *Journal of Medicinal Chemistry*, **36**, 2171-2176.
- [5] Arhangelskis, M., Bučar, D., Bordignon, S., Chierotti, M.R., Stratford, S.A., Voinovich, D., *et al.* (2021) Mechanochemical Reactivity Inhibited, Prohibited and Reversed by Liquid Additives: Examples from Crystal-Form Screens. *Chemical Science*, **12**, 3264-3269. <https://doi.org/10.1039/d0sc05071g>
- [6] Golob, S., Perry, M., Lusi, M., Chierotti, M.R., Grabnar, I., Lassiani, L., *et al.* (2016) Improving Biopharmaceutical Properties of Vinpocetine through Cocrystallization. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **105**, 3626-3633. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.09.017>
- [7] Ma, Y., Ge, S., Wang, W., Zheng, Q., Zuo, Y., Zhong, C., *et al.* (2016) Novel Perchlorate and Phosphate Salts of Vinpocetine: Characterization, Relative Solid-State Stability Evaluation and Hirshfeld Surface Analysis. *Journal of Molecular Structure*, **1105**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2015.10.029>
- [8] Zhang, B.X., Zhang, L., Gong, N.B., *et al.* (2018) Structural Analysis and Hirshfeld Surface Analysis of Two Isoniazid Cocrystals. *Hers for Women's Health*, **37**, 12-15.
- [9] Bano, H., Hussain, S., Khan, K.M., Perveen, S. and Yousuf, S. (2017) Crystal Structure and Hirshfeld Surface Analysis of 1-(4-Bromophenyl)-2-[[5-(Pyridin-3-Yl)-1,3,4-Oxadiazol-2-Yl] Sulfanyl]Ethan-1-One. *Acta Crystallographica Section E Crystallographic Communications*, **73**, 623-626. <https://doi.org/10.1107/s2056989017004819>
- [10] Gavezzotti, A. (2002) Calculation of Intermolecular Interaction Energies by Direct Numerical Integration over Electron Densities. I. Electrostatic and Polarization Energies in Molecular Crystals. *The Journal of Physical Chemistry B*, **106**, 4145-4154. <https://doi.org/10.1021/jp0144202>
- [11] 徐慧影, 梁铭慧, 周志, 等. 量子化学计算和可视化分析在弱相互作用的教學中的应用[J/OL]. 大學化學, 1-7. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1815.O6.20250224.1648.019.html>, 2025-03-14.
- [12] 张亚安, 潘雅典, 林玉婷, 等. 盐酸安非他酮多晶型分子间相互作用分析研究[J]. 化学研究与应用, 2024, 36(10): 2316-2324.