

## DL-乳酸伏硫西汀的单晶制备及其结构表征

郭晓<sup>1</sup>, 曹雪丽<sup>2\*</sup>, 焉玉超<sup>2</sup>, 王艳艳<sup>2</sup>, 田润昱<sup>2</sup>

1. 山东京卫制药有限公司, 山东 泰安 271000

2. 泰山学院, 山东 泰安 271000

**摘要:** 目的 培养 DL-乳酸伏硫西汀的单晶, 并对其进行结构表征。方法 通过溶剂挥发法制备 DL-乳酸伏硫西汀单晶, 并采用热重分析仪 (TGA)、差示扫描量热仪 (DSC)、傅立叶变换红外光谱仪 (IR)、粉末 X 射线衍射仪 (PXRD) 和单晶 X 射线衍射仪 (SXRD) 对其结晶形态进行表征。结果 乙腈溶剂挥发法可以制备得到  $\beta$  晶型 DL-乳酸伏硫西汀无色立方状单晶, 其 DSC 和 PXRD 图谱与文献报道一致。单晶 X 射线衍射结果表明 DL-乳酸伏硫西汀的化学计量式为  $C_{21}H_{28}N_2O_3S$ , 相对分子质量为 388.51, 晶体密度为  $1.246 \text{ g/cm}^3$ , 该晶胞属于单斜晶系, 空间群为  $P2_1/c$ 。结论 采用 X 射线单晶衍射确定了 DL-乳酸伏硫西汀单晶的结构, 为 DL-乳酸伏硫西汀的进一步开发提供了研究基础。

**关键词:** DL-乳酸伏硫西汀; 单晶培养; X 射线单晶衍射; 结构表征

中图分类号: R962 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)08-1580-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.08.005

## Single crystal culture and structure characterization of vortioxetine DL-lactate

GUO Xiao<sup>1</sup>, CAO Xue-li<sup>2</sup>, YAN Yu-chao<sup>2</sup>, WANG Yan-yan<sup>2</sup>, TIAN Run-yu<sup>2</sup>

1. Shandong Jewim Pharmaceutical Co., Ltd., Taian 271000, China

2. Taishan University, Taian 271000, China

**Abstract: Objective** To prepare single crystal of vortioxetine DL-lactate, and investigate the structure characterization. **Methods** Evaporation method was used to grow single crystals of vortioxetine DL-lactate, which were then characterized using thermal gravimetric analyzer (TGA), differential scanning calorimetry (DSC), Fourier transform infrared spectrometer (IR), powder X-ray diffraction (PXRD), and single X-ray diffraction (SXRD). **Results** Single colorless block crystal of vortioxetine DL-lactate form  $\beta$  could be obtained through acetonitrile evaporation. DSC graph and PXRD spectrum was in good agreement with data reported in literatures. SXRD results showed that the unit stoichiometric of vortioxetine DL-lactate was  $C_{21}H_{28}N_2O_3S$ , and the relative molecular mass was 388.51, and crystal density was  $1.246 \text{ g/cm}^3$ . The unit cell belonged to a monoclinic system, and the space group was  $P2_1/c$ . **Conclusion** Crystal structure of vortioxetine DL-lactate is characterized by single X-ray diffraction, which provides a basis for the further development of vortioxetine DL-lactate.

**Key words:** vortioxetine DL-lactate; single crystal culture; X-ray single crystal diffraction; structure characterization

伏硫西汀由丹麦灵北制药公司和日本武田制药公司联合研发, 2013 年 9 月获 FDA 批准上市, 用于成人抑郁症的治疗, 同年 12 月获 EMA 批准<sup>[1-2]</sup>。伏硫西汀是一个具有多种作用机制的抗抑郁药, 可以全面改善患者的抑郁症状, 包括情绪、躯体和认知, 可用于重度抑郁障碍、抑郁合并重度焦虑障碍、广泛性焦虑障碍以及使用经典抗抑郁药物如选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂或 5-羟色胺去甲肾上腺素再

摄取抑制剂治疗无效的患者, 还可以降低疾病复发的风险, 改善患者日常社会功能和认知功能<sup>[3-5]</sup>。与传统的抗抑郁药比较, 伏硫西汀的不良事件发生率小。氢溴酸伏硫西汀片于 2018 年 4 月获批进入我国, 商品名为心达悦。除片剂外, 其 DL-乳酸盐由于在极性溶剂中溶解度更好而用于口服滴剂。DL-乳酸伏硫西汀的化学名称为 1-[2-(2,4-二甲基苯基)-2-噻吩基]-哌嗪 DL-乳酸盐, 是一种白色结晶性

收稿日期: 2021-04-25

基金项目: 泰安市科技创新发展项目 (2020NS075); 泰山学院引进人才科研启动基金项目 (Y-01-2018012)

作者简介: 郭晓 (1985—), 男, 博士, 工程师, 执业药师, 研究方向为药物合成。E-mail: guoxiao@zju.edu.cn

\*通信作者: 曹雪丽, 女, 讲师, 研究方向为药物化学、化学生物学。E-mail: 11319006@zju.edu.cn

粉末, 化学结构式见图 1。目前剑桥晶体数据库 (CCDC) 尚未收录其单晶结构。本研究通过溶剂挥发法培养了 *DL*-乳酸伏硫西汀的单晶, 通过单晶 X 射线衍射对其分子空间结构进行确证, 采用热重分析仪、差示热量扫描仪和粉末 X 射线衍射仪对其结晶形态进行表征。

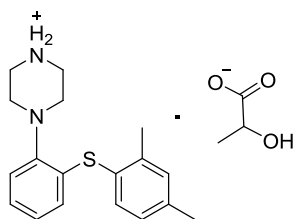


图 1 *DL*-乳酸伏硫西汀的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of vortioxetine *DL*-lactate

## 1 仪器与试剂

Bruker smart Apex-II 型单晶 X 射线衍射仪; Malvern Panalytical Empyrean X 射线粉末衍射仪; 德国耐驰 DSC 214 Polyma 差示扫描量热仪, 美国 Nicolet iS5 红外光谱仪。

*DL*-乳酸伏硫西汀由山东京卫制药有限公司自制, 质量分数为 99.9%; 水为超纯水; 其他所有试剂均为分析纯, 购自天津凯通化学试剂有限公司。

## 2 方法与结果

### 2.1 单晶的培养

根据 *DL*-乳酸伏硫西汀的理化性质, 分别选取甲醇-水、乙醇-水、丙酮-水、乙腈-水体系作为单晶培养用溶剂, *DL*-乳酸伏硫西汀的质量浓度范围为 40~45 mg/mL。将上述各溶液在室温条件下缓慢挥发, 比较不同溶剂体系中单晶培养的结果。结果显示, 在 10~15 °C 条件下, 乙腈-水 (7:1) 体系经 1 周左右挥发完全, 所得结晶为无色透明的块状结晶, 可用于 X 射线单晶衍射检测。故最佳的单晶培养溶剂体系是乙腈-水 (7:1)。

### 2.2 单晶的结构确证

晶体呈无色透明立方状, 衍射分析所用晶体大小为 0.30 mm×0.25 mm×0.09 mm, 在单晶 X 射线衍射仪上, 采用 Mo-K $\alpha$  ( $\lambda=0.71073$  Å, 1 Å=0.1 nm) 射线, 以  $\omega$  扫描方式收集数据。使用 Shelxtl-97 程序进行数据解析, 作图通过软件 Mercury2020.3.0 完成。

*DL*-乳酸伏硫西汀的晶体结构参数: 属于单斜晶系, 空间群为  $P2_1/c$ , 晶胞参数:  $a=15.5381(19)$

Å,  $b=7.7893(10)$  Å,  $c=1.51911(16)$  Å,  $\alpha=90(19)^\circ$ ,  $\beta=109.262(2)^\circ$ ,  $\gamma=90(2)^\circ$ , 晶胞体积  $V=2070.2(5)$  Å<sup>3</sup>, 晶胞内分子数  $Z=4$ 。分子式  $C_{21}H_{28}N_2O_3S$ , 相对分子质量 388.51,  $D_{\text{calcld}}=1.247$  g/cm<sup>3</sup>,  $\mu=0.179$  mm<sup>-1</sup>,  $R_1=0.0361$ ,  $\omega R_2=0.1082$ ,  $S=0.930$ 。单晶数据已上传至剑桥晶体数据库, CCDC 号为 2074465。

图 2 为分子的立体结构图, 图 3 为晶胞堆积图。表 1 为原子坐标参数和等价各向同性位移参数, 表 2、3 为成键原子间的键长和键角值。

## 2.3 晶型的表征

**2.3.1 热重分析仪 (TGA)、差示扫描量热仪 (DSC) 分析** 采用 TGA 和 DSC 进行热稳定性分析, 确定其熔融温度, 并确证其晶型。TGA 参数设置: 升温速率 10 K/min, 温度范围 25~400 °C, 坩埚: Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 气氛为 N<sub>2</sub>。TGA 结果见图 4。本品在 25~190.9 °C 为稳定直线, 表明本品非水合物和低沸点溶剂合物, 热稳定性较好; 当温度高于 190.9 °C 后, 样品发生分解。

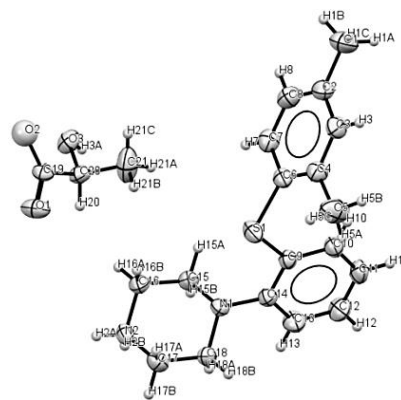


图 2 *DL*-乳酸伏硫西汀的立体结构

Fig. 2 Stereostructure of vortioxetine *DL*-lactate

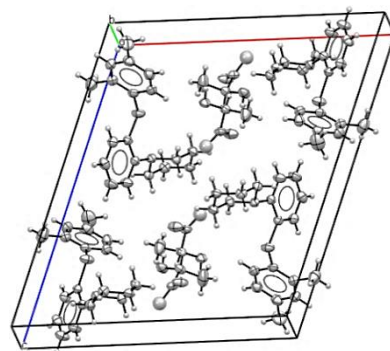


图 3 *DL*-乳酸伏硫西汀的晶胞堆积图

Fig. 3 Cell stacking diagram of vortioxetine *DL*-lactate

表 1 原子坐标参数和等价各向同性位移参数

Table 1 Atomic coordinates and equivalent temperature factor

原子	X	Y	Z	U(eq)/Å <sup>2</sup>	原子	X	Y	Z	U(eq)/Å <sup>2</sup>
S(1)	0.809 5	0.378 4(1)	0.723 2	0.043 6(1)	C(9)	0.812 7(1)	0.320 2(2)	0.629 8(1)	0.030 8(1)
O(1)	0.557 4(1)	0.665 9(2)	0.361 3(1)	0.048 4(1)	C(10)	0.857 2(1)	0.176 6(2)	0.615 3(1)	0.037 9(1)
O(2)	0.493 9(1)	0.864 6(2)	0.414 7(1)	0.043 0(1)	C(11)	0.859 5(1)	0.144 7(2)	0.541 1(1)	0.045 9(1)
O(3)	0.449 7(1)	1.047 3(2)	0.282 8(1)	0.043 1(1)	C(12)	0.817 7(1)	0.254 5(3)	0.480 9(1)	0.053 3(1)
N(1)	0.720 0(1)	0.572 2(2)	0.585 6(1)	0.031 2(1)	C(13)	0.772 0(1)	0.396 3(2)	0.494 3(1)	0.047 4(1)
N(2)	0.585 1(9)	0.827 2(2)	0.570 5(1)	0.034 9(1)	C(14)	0.768 8(1)	0.431 5(2)	0.568 3(1)	0.032 3(1)
C(1)	0.892 9(2)	-0.284 0(3)	0.908 7(2)	0.076 5(1)	C(15)	0.625 6(1)	0.524 2(2)	0.576 4(1)	0.037 4(1)
C(2)	0.874 5(1)	-0.120 9(2)	0.861 4(1)	0.047 3(1)	C(16)	0.582 0(1)	0.661 8(2)	0.610 0(1)	0.039 9(1)
C(3)	0.944 3(1)	-0.011 9(2)	0.861 0(1)	0.044 0(1)	C(17)	0.679 7(1)	0.873 2(2)	0.576 4(1)	0.039 1(1)
C(4)	0.929 5(1)	0.140 7(2)	0.818 7(1)	0.038 7(1)	C(18)	0.721 5(1)	0.730 8(2)	0.543 3(1)	0.036 6(1)
C(5)	1.008 7(1)	0.251 9(3)	0.819 6(1)	0.063 2(1)	C(19)	0.524 3(1)	0.810 5(2)	0.362 4(1)	0.032 3(1)
C(6)	0.839 6(1)	0.182 5(2)	0.775 7(1)	0.034 6(1)	C(20)	0.524 6(1)	0.935 0(2)	0.298 0(1)	0.037 5(1)
C(7)	0.769 1(1)	0.074 2(2)	0.776 0(1)	0.040 3(1)	C(21)	0.613 4(1)	1.032 4(3)	0.322 6(2)	0.076 6(1)
C(8)	0.786 7(1)	-0.076 0(2)	0.817 9(1)	0.047 3(1)					

表 2 成键原子的键长数据

Table 2 Bond length data of bonded atoms

原子键	键长/nm	原子键	键长/nm	原子键	键长/nm	原子键	键长/nm
S(1)-C(6)	1.777	C(1)-H(1B)	0.960	C(7)-C(8)	1.372(2)	C(15)-C(16)	1.500(2)
S(1)-C(9)	1.768	C(1)-H(1C)	0.960	C(8)-H(8)	0.930	C(16)-H(16A)	0.970
O(1)-C(19)	1.241(2)	C(1)-C(2)	1.506(3)	C(9)-C(10)	1.385(2)	C(16)-H(16B)	0.971
O(2)-C(19)	1.263(2)	C(2)-C(3)	1.379(2)	C(9)-C(14)	1.399(2)	C(17)-H(17A)	0.970
O(3)-H(3A)	0.821	C(2)-C(8)	1.377(2)	C(10)-H(10)	0.930	C(17)-H(17B)	0.970
O(3)-C(20)	1.409(2)	C(3)-H(3)	0.931	C(10)-C(11)	1.379(3)	C(17)-C(18)	1.506(2)
N(1)-C(14)	1.425(2)	C(3)-C(4)	1.392(2)	C(11)-H(11)	0.930	C(18)-H(18A)	0.970
N(1)-C(15)	1.469(2)	C(4)-C(5)	1.501(3)	C(11)-C(12)	1.370(2)	C(18)-H(18B)	0.970
N(1)-C(18)	1.458(2)	C(4)-C(6)	1.395(2)	C(12)-H(12)	0.930	C(19)-C(20)	1.518(2)
N(2)-H(2A)	0.890	C(5)-H(5A)	0.960	C(12)-C(13)	1.377(3)	C(20)-H(20)	0.980
N(2)-H(2B)	0.891	C(5)-H(5B)	0.960	C(13)-H(13)	0.930	C(20)-C(21)	1.507(2)
N(2)-C(16)	1.481(2)	C(5)-H(5C)	0.960	C(13)-C(14)	1.385(3)	C(21)-H(21A)	0.960
N(2)-C(17)	1.483(2)	C(6)-C(7)	1.384(2)	C(15)-H(15A)	0.970	C(21)-H(21B)	0.960
C(1)-H(1A)	0.960	C(7)-H(7)	0.930	C(15)-H(15B)	0.970	C(21)-H(21C)	0.960

表 3 扭转角数据

Table 3 Torsion angles data of bonded atoms

原子	扭转角/(°)	原子	扭转角/(°)	原子	扭转角/(°)
O(1)-C(19)-C(20)	117.4(2)	H(2A)-N(2)-C(16)	109.4	C(11)-C(12)-H(12)	120.1
O(2)-C(19)-O(1)	125.1(2)	H(2A)-N(2)-C(17)	109.4	H(11)-C(11)-C(12)	119.8
O(2)-C(19)-C(20)	117.4(2)	H(2B)-N(2)-C(16)	109.3	C(13)-C(12)-H(12)	120.1
O(3)-C(20)-C(19)	109.6(1)	H(2B)-N(2)-C(17)	109.3	H(13)-C(13)-C(12)	119.5
O(3)-C(20)-H(20)	109.0	C(3)-C(2)-C(8)	118.2(2)	C(14)-N(1)-C(15)	111.3(1)
O(3)-C(20)-C(21)	111.2(2)	C(3)-C(2)-C(1)	121.3(2)	C(14)-N(1)-C(18)	115.7(1)
H(3A)-O(3)-C(20)	109.3	C(3)-C(4)-C(5)	120.1(2)	C(14)-C(9)-C(10)	119.5(2)
S(1)-C(9)-C(14)	116.3	H(3)-C(3)-C(2)	118.6	C(14)-C(13)-H(13)	119.5
S(1)-C(9)-C(10)	124.2	C(4)-C(5)-H(5A)	109.6	C(14)-C(13)-C(12)	121.0(2)
S(1)-C(6)-C(4)	122.5	C(4)-C(5)-H(5B)	109.5	C(15)-N(1)-C(18)	110.2(1)
S(1)-C(6)-C(7)	117.2	C(4)-C(5)-H(5C)	109.4	C(15)-C(16)-H(16A)	109.8
N(1)-C(14)-C(9)	117.2(1)	C(4)-C(6)-C(7)	120.2(1)	C(15)-C(16)-H(16B)	109.8
N(1)-C(14)-C(13)	123.8(2)	C(4)-C(3)-H(3)	118.6	H(15A)-C(15)-H(15B)	108.2
N(1)-C(15)-H(15A)	109.6	C(4)-C(3)-C(2)	122.7(2)	H(15A)-C(15)-C(16)	109.7
N(1)-C(15)-H(15B)	109.8	H(5A)-C(5)-H(5B)	109.5	H(15B)-C(15)-C(16)	109.7
N(1)-C(15)-C(16)	109.9(1)	H(5A)-C(5)-H(5C)	109.5	C(16)-N(2)-C(17)	111.4(1)
N(1)-C(18)-H(18A)	109.8	H(5B)-C(5)-H(5C)	109.4	H(16A)-C(16)-H(16B)	108.3
N(1)-C(18)-H(18B)	109.8	C(6)-C(4)-C(3)	117.4(1)	H(17A)-C(17)-H(17B)	108.1
N(1)-C(18)-C(17)	109.3(1)	C(6)-C(4)-C(5)	122.5(2)	C(18)-C(17)-H(17A)	109.6
N(2)-C(16)-C(15)	109.6(1)	C(6)-C(7)-H(7)	119.7	C(18)-C(17)-H(17B)	109.7
N(2)-C(16)-H(16A)	109.8	C(6)-C(7)-C(8)	120.6(2)	H(18A)-C(18)-H(18B)	108.3
N(2)-C(16)-H(16B)	109.7	C(7)-C(8)-C(2)	120.8(2)	H(18A)-C(18)-C(17)	109.8
N(2)-C(17)-C(18)	110.0(1)	C(7)-C(8)-H(8)	119.5	H(18B)-C(18)-C(17)	109.8
N(2)-C(17)-H(17A)	109.6	H(7)-C(7)-C(8)	119.8	C(19)-C(20)-H(20)	109.0
N(2)-C(17)-H(17B)	109.7	C(8)-C(2)-C(1)	120.4(2)	C(19)-C(20)-C(21)	109.2(2)
C(2)-C(1)-H(1A)	109.5	C(9)-S(1)-C(6)	101.92	C(20)-C(21)-H(21A)	109.5
C(2)-C(1)-H(1B)	109.5	C(9)-C(14)-C(13)	119.0(2)	C(20)-C(21)-H(21B)	109.5
C(2)-C(1)-H(1C)	109.5	C(9)-C(10)-H(10)	119.8	C(20)-C(21)-H(21C)	109.6
C(2)-C(8)-H(8)	119.6	C(9)-C(10)-C(11)	120.4(2)	H(20)-C(20)-C(21)	108.9
H(1A)-C(1)-H(1B)	109.5	C(10)-C(11)-H(11)	119.8	H(21A)-C(21)-H(21B)	109.5
H(1A)-C(1)-H(1C)	109.5	C(10)-C(11)-C(12)	120.4(2)	H(21A)-C(21)-H(21C)	109.4
H(1B)-C(1)-H(1C)	109.4	H(10)-C(10)-C(11)	119.8	H(21B)-C(21)-H(21C)	109.4
H(2A)-N(2)-H(2B)	107.9	C(11)-C(12)-C(13)	119.8(2)		

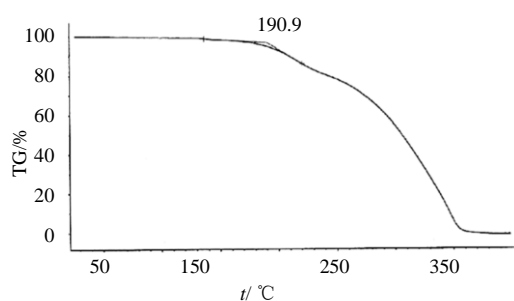


图 4 DL-乳酸伏硫西汀 TGA 图谱

Fig. 4 TGA graph of vortioxetine DL-lactate

DSC 参数设置: 升温速率 10 K/min, 温度范围 25~260 °C, 坩埚: Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 气氛为 N<sub>2</sub>。结果见图 5。DSC 结果显示样品在 25~260 °C 只有 1 个吸热峰, 峰顶温度为 148.5 °C, 与文献报道<sup>[6]</sup>的  $\beta$  晶型熔点 (148 °C) 一致。

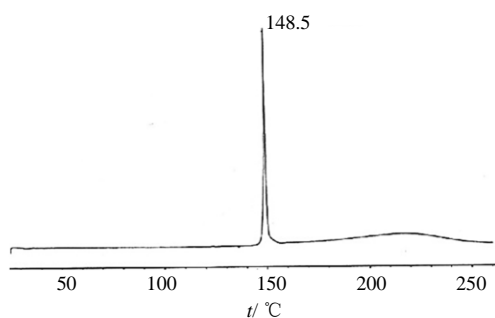


图 5 DL-乳酸伏硫西汀 DSC 图谱

Fig. 5 DSC graph of vortioxetine DL-lactate

**2.3.2 粉末 X 射线衍射仪 (PXRD) 分析** 对晶体粉末采用 X 射线粉末衍射仪进行晶型分析。X 射线粉末衍射仪以石墨单色器的 CuK $\alpha$  辐射为光源, 管压 40 kV, 管流 40 mA,  $2\theta$  扫描范围 5°~55°, 扫描速率 9 °/min。PXRD 图谱见图 6。结果显示其特征峰分别为 6.1°、10.1°、12.5°、16.6°、17.7°、18.2°、18.4°、18.6°、19.6°、21.0°、21.4°、22.7°、23.3°、23.5°、26.4°、27.3°, 与理论的 PXRD 结果一致, 对比文献报道<sup>[6]</sup>的  $\beta$  晶型特征峰, 并结合上述 DSC 结果, 确定制备得到的 DL-乳酸伏硫西汀为  $\beta$  晶型。

**2.3.3 傅立叶变换红外光谱仪 (IR) 分析** 对晶体粉末进行红外光谱分析, 以 KBr 作为空白对照压片, 分辨为 4 cm<sup>-1</sup>, 扫描次数 32 次, 扫描范围 400~4 000 cm<sup>-1</sup>, 以透光率为纵坐标, 结果见图 7。特征峰分别为 3 169、2 962、2 792、2 716、2 486、1 579、1 472、1 441、1 387、1 368、1 350、1 270、1 229、

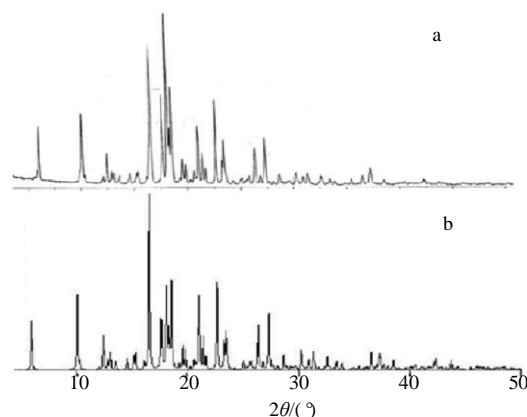


图 6 DL-乳酸伏硫西汀的 PXRD 实验图谱 (a) 和理论图谱 (b)

Fig. 6 PXRD experimental pattern (a) and theoretical pattern (b) of vortioxetine DL-lactate

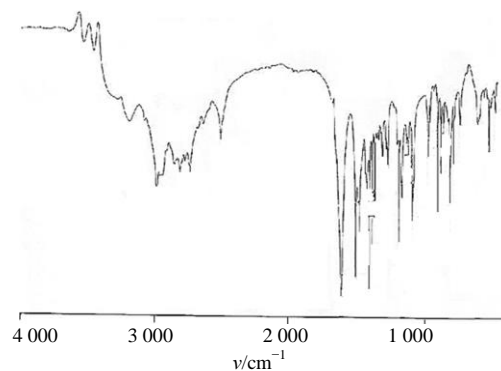


图 7 DL-乳酸伏硫西汀的 IR 图谱

Fig. 7 IR graph of vortioxetine DL-lactate

1 144、1 122、1 042、924、853、830、810、762、734、685 cm<sup>-1</sup>。

### 3 讨论

单晶射线衍射是获取物质结构信息的一种分析方法, 不需要借助任何其他波谱学技术即可独立地完成样品的结构、组分、含量、构型、构象、溶剂、晶型等分析研究, 特别适合手性化合物的绝对构型的分析, 是化学结构确定的“金标准”, 在制药领域应用广泛<sup>[7]</sup>。单晶射线衍射分析可以提供定量的药物分子骨架、组成各环的构象、环与环间的顺反连接方式、环自身的平面性质、环与环之间的扭转角、侧链的相对取向位置、原子坐标等, 为药物分子立体结构和功能提供了研究数据<sup>[8-9]</sup>。单晶制备是进行分子空间结构解析的基础, 通常采用溶剂挥发法、气相扩散法进行<sup>[10-11]</sup>。

抗抑郁药伏硫西汀临床用的口服滴剂为其 DL-

乳酸盐,目前CCDC尚未收录其单晶结构,本实验采用溶剂挥发法培养得到其单晶,测试结果表明DL-乳酸伏硫西汀的化合物分子骨架由哌嗪环、苯环、二甲基取代苯环通过硫醚键相连组成,哌嗪环1位上的氮原子与DL-乳酸成盐。晶态下分子间以氢键作用力和范德华力维系其在空间的稳定排列。由于该物质具有多晶现象,进一步通过X射线粉末衍射、热分析技术对其进行了晶型表征。本品DSC峰顶温度为148.5℃,与文献报道<sup>[6]</sup>的DL-乳酸伏硫西汀β晶型熔点(148℃)一致。本品单晶衍射预测的PXRD图谱与实际测得的图谱一致, PXRD特征峰与文献报道<sup>[6]</sup>的DL-乳酸伏硫西汀β晶型的PXRD特征峰一致。综上,确定本品为β晶型DL-乳酸伏硫西汀。本研究为DL-乳酸伏硫西汀的进一步开发提供了研究基础。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 田姗姗,郭海飞. 抑郁症治疗新药伏硫西汀的药理作用与临床评价 [J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 5(16): 14-18.
- [2] Gibb A, Deeks E D. Vortioxetine: First global approval [J]. *Drugs*, 2014, 74(1): 135-145.
- [3] 何俊,乔蓉,王泽民,等. 新型抗抑郁药物伏硫西汀的研究进展 [J]. 医药导报, <https://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20210121.0905.002.htm>.
- [4] 周小艳,冉江峰,范征莉,等. 伏硫西汀与文拉法辛治疗伴认知功能损害抑郁症临床疗效对比 [J]. 中国药业, 2020, 29(12): 79-81.
- [5] 潘秀娟,刘林晶. 伏硫西汀治疗首发抑郁症患者的临床效果观察 [J]. 中国基层医药, 2020, 27(9): 1035-1039.
- [6] Treppendahl S, Diego L D. Liquid formulations of salts of 1-[2-(2,4-dimethylphenyl-sulfanyl) phenyl]-piperazine [P]. US: US008940746B2, 2015-01-27.
- [7] 刘扬,李振武,张亮,等. 泊沙康唑主环的单晶制备及其结构表征 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(12): 2291-2295.
- [8] 李玉荃,王亚江,刘志友,等. 布南色林的单晶培养和结构确证 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(3): 216-218.
- [9] 雷勇胜,丁文字,赵丽娜,等. 盐酸莫西沙星的单晶制备及其结构表征 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(7): 1941-1946.
- [10] Zhao X, Bao Z Y, Sun C T, et al. Polymorphology formation of Cu<sub>2</sub>O: A microscopic understanding of single crystal growth from both thermodynamic and kinetic models [J]. *J Cryst Growth*, 2009, 311(3): 711-715.
- [11] Sun C T, Xue D T. Chemical bonding theory of single crystal growth and its application to crystal growth and design [J]. *Crystal Eng Comm*, 2016, 18(8): 1262-1272.

[责任编辑 解学星]