

• 实验研究 •

棕榈酸帕利哌酮单晶的制备及其结构表征

周新波^{1,2}, 刘继永², 俞卡茜², 胡秀荣^{2*}

1. 浙江京新药业股份有限公司, 浙江 绍兴 312500

2. 浙江大学 化学系, 浙江 杭州 310028

摘要: 目的 制备棕榈酸帕利哌酮单晶, 进行结构表征。方法 用溶液结晶法培养单晶, 并用单晶 X 射线衍射仪检测分析; 用多晶 X 射线衍射仪、差示扫描量热仪、热重分析仪和傅里叶变换红外光谱仪对晶体进行表征; 用 CrystalExplorer 17.5 软件, 以 B3LYP/6-31G(d,p) 波函数对棕榈酸帕利哌酮分子进行相互作用能的计算和分析。结果 制备得到的棕榈酸帕利哌酮为无色条状晶体, 该晶体属于单斜晶系, P2₁/c 空间群, 最小不对称单元中有 1 个棕榈酸帕利哌酮分子。TGA-DSC 结果显示棕榈酸帕利哌酮晶体不含有溶剂/水分子, 熔点峰顶值为 117 °C。相互作用能分析显示棕榈酸帕利哌酮分子间存在 7 种数值不同的相互作用能, 总相互作用能之和为 -574 kJ/mol。结论 确证了棕榈酸帕利哌酮的晶体结构, 为棕榈酸帕利哌酮的进一步开发提供了研究基础。

关键词: 棕榈酸帕利哌酮; 晶体结构; X 射线单晶衍射; 能量框架; 结构表征

中图分类号: R914.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)07-1425-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.07.001

Single crystal cultivate and crystal structure characterization of paliperidone palmitate

ZHOU Xin-bo^{1,2}, LIU Ji-yong², YU Ka-xi², HU Xiu-rong²

1. Zhejiang Jingxin Pharmaceutical Co., Ltd., Shaoxing 312500, China

2. Department of Chemistry, Zhejiang University, Hangzhou 310028, China

Abstract: **Objective** To cultivate single crystal of paliperidone palmitate, and to characterize the structure of paliperidone palmitate. **Methods** Solution crystallization method was applied to grow single crystal of paliperidone palmitate. The crystal structure of paliperidone palmitate was studied by single crystal X-ray diffraction (SXRD), powder X-ray diffraction (PXRD), thermogravimetric analysis (TGA), differential scanning calorimetry (DSC), and Fourier transform infrared spectrometer (IR). The interaction energy of paliperidone palmitate molecule calculated by B3LYP/6-31G(d,p) wave function with the aid of CrystalExplorer 17.5 software. **Results** Single colorless needle crystal of paliperidone palmitate could be obtained through solution crystallization method. SXRD results show that the crystal of paliperidone palmitate crystallized in the monoclinic space group P2₁/c, with one paliperidone palmitate molecule in the asymmetric unit. TGA-DSC results show that the crystal of paliperidone palmitate was un-solvated, and the melting point is 117 °C. The result of interaction energy analysis is that 7 kinds of intermolecular interaction energies exist in paliperidone palmitate. The total interaction energy is -574 kJ/mol. **Conclusion** Crystal structure of paliperidone palmitate is characterized, which provides a basis for the further development of paliperidone palmitate.

Key words: paliperidone palmitate; crystal structure; single crystal X-ray diffraction; energy framework; structure characterization

棕榈酸帕利哌酮的化学名为(±)-3-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噁唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-6,7,8,9-四氢-2-甲基-4-氧-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-9-基棕榈酸酯,

结构式见图 1, 是第 2 代抗精神病药帕利哌酮的前体药物, 在体内水解为活性成分帕利哌酮, 是利培酮的主要代谢产物^[1]。目前认为帕利哌酮的作用机

收稿日期: 2022-03-16

作者简介: 周新波 (1990—), 男, 工程师, 硕士, 从事药物晶型研究。E-mail: 269903535@qq.com

*通信作者: 胡秀荣 (1965—), 女, 研究员, 博士, 从事材料的晶体结构、微结构和药物晶型研究。Tel: (0571)88273491 E-mail: huxiurong@zju.edu.cn

制是通过中枢多巴胺 2 受体和 5-羟色胺受体拮抗的联合作用介导的。另外,帕利哌酮也是 α_1 、 α_2 肾上腺素能受体和 H_1 组胺受体的拮抗剂^[1-2]。棕榈酸帕利哌酮注射剂是强生旗下杨森公司研发的一款混悬型长效注射剂,当药物注入机体后,其分散介质在组织中扩散,水难溶性的棕榈酸帕利哌酮颗粒在给药部位沉淀形成药物储库,从而缓慢释放药物以延长作用时间^[3]。2009 年 7 月,1 个月剂型的棕榈酸帕利哌酮注射剂(商品名 Invega Sustenna)经美国食品药品监督管理局批准上市,2011 年 12 月批准进口我国,商品名为善思达;随后杨森公司开发了 3 个月剂型(商品名 Invega Trinza),于 2015 年经美国食品药品监督管理局批准上市,2018 年 5 月批准进口我国,商品名为善妥达;2021 年 9 月,美国食品药品监督管理局批准上市 6 个月剂型(商品名 Invega Hafyera),该产品成为全球第一个、也是目前唯一一个每年仅需注射两剂的抗精神病药产品,降低了精神疾病的复发率、提高了疗效和治疗依从性^[4-5]。棕榈酸帕利哌酮是一种白色结晶性粉末,目前关于棕榈酸帕利哌酮的文献报道主要集中在临床研究方面,关于晶型研究的报道较少^[6]。通常化合物结构中烷基链超过 4 个碳就很难培养获得单晶,而在棕榈酸帕利哌酮的结构中,棕榈酸的烷基链高达 16 个碳原子,这为制备高质量的单晶造成巨大的困难。本研究通过大量结晶试验,成功获得了适用于 X 射线单晶衍射的高质量单晶,利用单晶 X 射线衍射解析了棕榈酸帕利哌酮的晶体结构,探明了分子构型和分子间的非共价相互作用方式,并用 DSC-TGA、PXRD 和 IR 对其结晶形态进行表征,并采用 CrystalExplorer 17.5 软件对棕榈酸帕利哌酮晶体结构进行相互作用能的计算和分析^[7]。

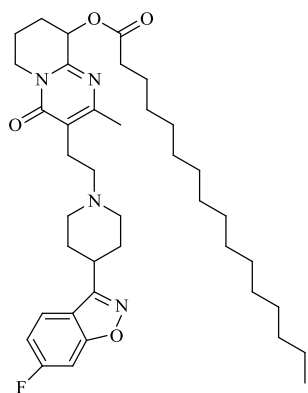


图 1 棕榈酸帕利哌酮的化学结构式

Fig. 1 Chemical structure of paliperidone palmitate

1 仪器与材料

德国 Brucker 公司 APEX-II CCD 单晶 X 射线衍射仪;日本理学公司 Rigaku D/Max-2550 PC 多晶 X 射线衍射仪;美国 TA 公司 DSC Q100 差示扫描量热仪;美国 TA 公司 SDT Q600 综合热分析仪。棕榈酸帕利哌酮(浙江京新药业股份有限公司,批号 1902221,质量分数 >99.0%);水为纯化水;其他有机溶剂均为分析纯试剂(天津永大化学试剂有限公司)。

2 方法与结果

2.1 单晶制备

根据棕榈酸帕利哌酮的溶解性质,选取甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙腈、甲醇-水、乙醇-水、异丙醇-水、丙酮-水、乙腈-水、甲醇-正庚烷、异丙醇-正庚烷、丙酮-正庚烷作为单晶培养溶剂,制备棕榈酸帕利哌酮溶液的质量浓度为 0.01~1.0 mg/mL,在室温条件下控制溶剂的挥发速度静置养晶。结果显示,获得的大部分晶体表面都有明显裂纹,不能用于单晶 X 射线衍射分析。在质量浓度为 1.0 mg/mL 的异丙醇-水溶剂中,在形成一批少量晶体后,立即倾出上层溶液,将上层溶液继续在室温下静置养晶,在析出的晶体中挑选获得了外观整洁、内部无杂质和裂缝且大小适宜的晶体进行单晶衍射分析。

2.2 单晶 X 射线衍射分析

将大小为 0.25 mm×0.18 mm×0.12 mm 的晶体置于单晶 X 射线衍射仪上,在 125 K 温度下用 CuK α 射线($\lambda=1.54184 \text{ \AA}$)(1 $\text{\AA}=0.1 \text{ nm}$)进行晶胞参数的测定和衍射数据的收集。单晶衍射试验收集的总衍射点数为 9 161 个,获得独立衍射点数为 9 161 个,其中可观察点数 $[I \geq 2\sigma(I)]$ 为 8 942 个。采集到的数据经结构解析确定分子结构。采用直接法(Olex-2.0 软件)进行晶体结构解析,随后采用数轮差值傅里叶合成法确定了全部非氢原子的坐标,继而用全矩阵最小二乘法对所有非氢原子进行各向异性温度因子修正。氢原子的位置通过差值傅里叶法确定,采用理论加氢的方式加上全部氢原子,并用 riding 模式进行修正。最终的可靠因子 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)]=0.038$, $wR(F^2)=0.111$,结构可靠因子 $S=1.14$ 。使用 Diamond 获得结构图^[8]。

单晶 X 射线衍射分析结果表明,制备得到的棕榈酸帕利哌酮晶体属于单斜晶系, P21/c 空间群,晶胞参数 $a=34.2145(5) \text{ \AA}$, $b=9.8381(2) \text{ \AA}$, $c=$

10.858 5(2) Å, $\beta = 93.184\ 0(1)^\circ$, 晶胞体积 $V = 3\ 649.39(11)\ \text{\AA}^3$; 晶胞内分子数 $Z = 4$, 分子式为 $\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{FN}_4\text{O}_4$, 理论密度为 $1.210\ \text{g/cm}^3$ 。其最小不对称单元中仅含有 1 个棕榈酸帕利哌酮分子, 因此, 获得的棕榈酸帕利哌酮晶体是无水/溶剂晶型。棕榈酸帕利哌酮分子中的苯并咪唑环呈平面结构, 哌啶环呈椅式构型, 四氢吡啶并咪唑环中咪唑环呈平面构型, 而四氢吡啶环呈信封式构型, 棕榈酸长链呈直线型, 分子立体结构见图 2。由于棕榈酸帕利哌酮分子中缺乏典型的氢键给体 (如-OH、-NH), 因此, 分子内、分子间不存在典型的氢键联系, 主要通过 $\text{C3-H3} \cdots \text{O1}$ 、 $\text{C22-H22} \cdots \text{O1}$ 、 $\text{C23-H23A} \cdots \text{O2}$ 、 $\text{C8-H8} \cdots \text{O2}$ 和 $\text{C12-H12B} \cdots \text{O2}$ 之间的分子间弱相互作用连接堆叠, 这些相互作用都发生在帕利哌酮部分, 棕榈酸部分没有弱相互作用关联。分子堆积图见图 3, 晶体中非氢原子的原子坐标和各向同性温度因子见表 1, 非氢原子的键长见表 2, 非氢原子

间键角数据见表 3。单晶数据已上传至剑桥晶体数据中心 (Cambridge crystallographic data centre, CCDC), CCDC 号为 2132605。

2.3 粉末 X 射线衍射分析

对晶体粉末采用多晶 X 射线衍射仪进行晶型分析。多晶 X 射线衍射仪以石墨单色器的 $\text{CuK}\alpha$ 辐射为光源, 管压 40 kV, 管流 250 mA, 2θ 扫描范围 $3^\circ \sim 50^\circ$, 步宽 0.02° , 扫描速率 $5^\circ/\text{min}$ 。PXRD 图谱见图 4, 结果显示其在衍射角 $2\theta\ 5.06^\circ$ 、 7.64° 、 16.18° 、 19.30° 、 19.74° 、 20.52° 、 21.56° 、 23.34° 、 23.96° 、 25.56° 处有特征衍射峰, 与通过单晶衍射结果计算获得的特征衍射谱线一致。

2.4 热分析

热分析是晶型表征的有效分析方法, 实验采用 TGA-DSC 对棕榈酸帕利哌酮进行热稳定性分析。DSC 参数设置: 以氮气为保护气, 升温速率为 $10^\circ\text{C}/\text{min}$, 升温范围为室温至 180°C 。DSC 结果见

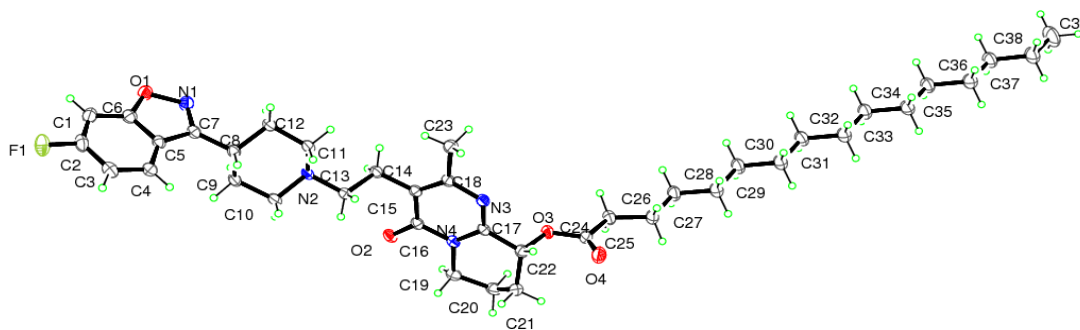


图 2 棕榈酸帕利哌酮的 ORTEP 图 (椭球几率为 50%)

Fig. 2 ORTEP diagram of paliperidone palmitate (ellipsoid probability 50%)

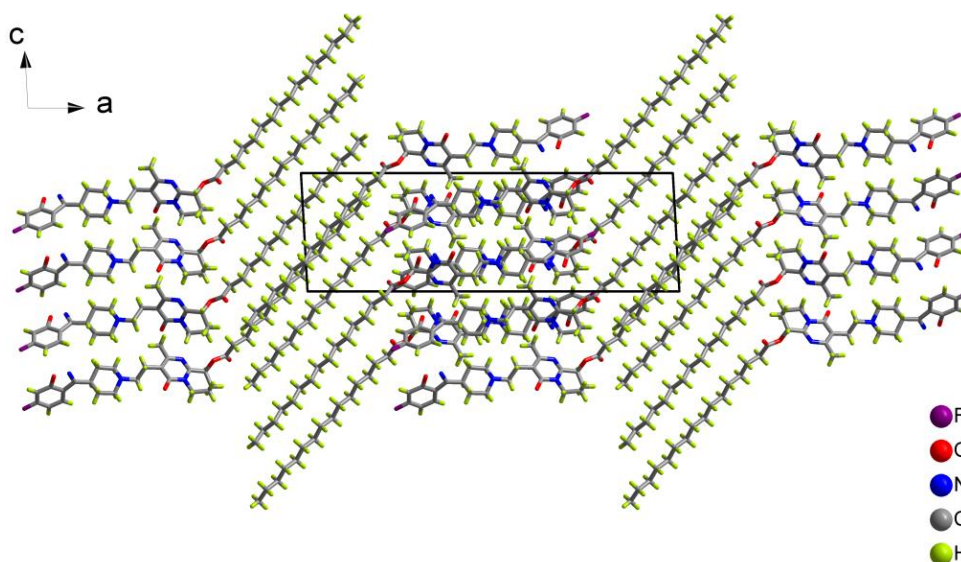


图 3 棕榈酸帕利哌酮的堆积图 (从 b 轴方向看)

Fig. 3 Crystal packing of paliperidone palmitate (viewed down the b-axis)

表 1 非氢原子坐标参数和各向同性温度因子

Table 1 Non-hydrogen atomic coordinates and isotropic temperature factors

原子	x	y	z	U/eq	原子	x	y	z	U/eq
F1	0.221 09(3)	0.230 74(15)	-0.492 24(14)	0.045 2(4)	C23	0.595 72(5)	0.264 60(20)	0.042 79(19)	0.025 8(4)
O1	0.305 40(4)	0.492 01(15)	-0.218 91(14)	0.028 0(3)	C24	0.770 73(5)	0.307 60(20)	-0.044 54(18)	0.024 6(4)
O2	0.602 63(4)	0.555 53(14)	-0.321 97(12)	0.024 1(3)	C25	0.793 79(6)	0.395 10(20)	0.046 36(19)	0.027 0(5)
O3	0.737 12(4)	0.370 47(14)	-0.084 56(13)	0.023 8(3)	C26	0.828 47(5)	0.322 00(20)	0.110 50(20)	0.028 6(5)
O4	0.779 95(4)	0.195 89(16)	-0.077 91(15)	0.033 9(4)	C27	0.848 38(6)	0.406 30(20)	0.213 40(20)	0.030 3(5)
N1	0.347 18(5)	0.485 41(18)	-0.194 68(17)	0.027 2(4)	C28	0.880 74(6)	0.328 70(20)	0.285 00(20)	0.031 1(5)
N2	0.486 01(4)	0.429 03(17)	-0.239 10(15)	0.021 3(3)	C29	0.900 27(6)	0.408 30(20)	0.391 60(20)	0.032 1(5)
N3	0.652 51(4)	0.291 56(16)	-0.075 70(15)	0.021 3(3)	C30	0.932 10(6)	0.329 20(20)	0.463 90(20)	0.032 3(5)
N4	0.655 75(4)	0.436 32(16)	-0.247 01(14)	0.019 8(3)	C31	0.951 72(6)	0.407 50(20)	0.571 00(20)	0.032 2(5)
C1	0.258 05(6)	0.367 50(20)	-0.353 50(20)	0.029 3(5)	C32	0.983 52(6)	0.327 60(20)	0.642 80(20)	0.032 1(5)
C2	0.256 54(6)	0.263 80(20)	-0.437 60(20)	0.030 4(5)	C33	1.003 32(6)	0.405 90(20)	0.749 40(20)	0.033 2(5)
C3	0.288 62(6)	0.189 70(20)	-0.474 40(20)	0.028 7(5)	C34	1.035 19(6)	0.326 60(20)	0.821 40(20)	0.031 6(5)
C4	0.325 63(6)	0.221 70(20)	-0.424 31(18)	0.024 2(4)	C35	1.055 40(6)	0.405 60(20)	0.927 10(20)	0.032 9(5)
C5	0.328 80(5)	0.326 90(20)	-0.338 18(18)	0.021 3(4)	C36	1.087 21(6)	0.326 80(30)	0.998 90(20)	0.033 4(5)
C6	0.295 63(6)	0.396 00(20)	-0.304 65(19)	0.024 3(4)	C37	1.108 19(6)	0.407 30(30)	1.102 30(20)	0.035 2(5)
C7	0.360 12(5)	0.390 00(20)	-0.264 90(18)	0.021 9(4)	C38	1.139 44(6)	0.327 40(30)	1.175 60(20)	0.040 6(6)
C8	0.402 96(5)	0.359 20(20)	-0.267 78(18)	0.020 9(4)	C39	1.162 21(8)	0.411 90(30)	1.272 70(30)	0.057 7(8)
C9	0.422 62(5)	0.454 90(20)	-0.357 18(18)	0.024 5(4)	C16	0.616 43(5)	0.476 44(19)	-0.243 02(17)	0.020 2(4)
C10	0.465 88(5)	0.420 50(20)	-0.360 90(18)	0.026 3(5)	C17	0.671 54(5)	0.344 37(19)	-0.164 15(17)	0.019 9(4)
C11	0.468 01(5)	0.335 30(20)	-0.153 11(18)	0.022 3(4)	C18	0.614 09(5)	0.331 00(20)	-0.064 12(18)	0.020 4(4)
C12	0.424 75(5)	0.365 80(20)	-0.141 55(18)	0.022 6(4)	C19	0.676 70(6)	0.494 00(20)	-0.351 38(18)	0.025 5(4)
C13	0.527 61(5)	0.397 60(20)	-0.246 88(18)	0.023 4(4)	C20	0.720 27(6)	0.467 50(20)	-0.338 73(19)	0.029 2(5)
C14	0.552 82(5)	0.460 80(20)	-0.140 92(18)	0.021 3(4)	C21	0.727 68(6)	0.320 60(20)	-0.303 10(20)	0.028 6(5)
C15	0.595 22(5)	0.419 44(19)	-0.143 82(17)	0.019 6(4)	C22	0.713 06(5)	0.295 20(20)	-0.176 53(18)	0.022 9(4)

表 2 非氢原子间的键长

Table 2 Bond lengths of bonded non-hydrogen 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
F1-C2	1.360(2)	C8-C9	1.535(3)	C21-C22	1.509(3)	C31-C32	1.522(3)
O1-N1	1.441(2)	C8-C12	1.525(3)	C24-C25	1.500(3)	C32-C33	1.519(3)
O1-C6	1.355(2)	C9-C10	1.521(3)	C25-C26	1.522(3)	C33-C34	1.522(3)
O2-C16	1.232(2)	C11-C12	1.522(2)	C26-C27	1.522(3)	C34-C35	1.520(3)
O3-C22	1.460(2)	C13-C14	1.531(2)	C27-C28	1.522(3)	C35-C36	1.516(3)
O3-C24	1.356(2)	C14-C15	1.509(2)	C28-C29	1.522(3)	C36-C37	1.520(3)
O4-C24	1.205(3)	C15-C16	1.445(3)	C29-C30	1.521(3)	C37-C38	1.517(3)
N1-C7	1.302(3)	C15-C18	1.364(3)	C30-C31	1.520(3)	C38-C39	1.522(4)
N2-C10	1.459(2)	C17-C22	1.514(2)	C1-C2	1.368(3)	C4-C5	1.395(3)
N2-C11	1.472(2)	C18-C23	1.500(3)	C1-C6	1.392(3)	C5-C6	1.388(3)
N2-C13	1.463(2)	C19-C20	1.512(3)	C2-C3	1.394(3)	C5-C7	1.439(3)
N3-C17	1.298(2)	C20-C21	1.514(3)	C3-C4	1.386(3)	C7-C8	1.499(2)
N3-C18	1.383(2)	N4-C16	1.405(2)	N4-C17	1.366(2)	N4-C19	1.487(2)

表 3 非氢原子间的键角数据

Table 3 Data of angles between non-hydrogen atoms

原子	键角/(°)	原子	键角/(°)	原子	键角/(°)	原子	键角/(°)
C6-O1-N1	107.36(14)	C11-C12-C8	110.28(16)	O3-C22-C21	109.63(16)	C30-C31-C32	113.79(19)
C24-O3-C22	115.06(15)	N2-C13-C14	112.32(15)	C21-C22-C17	112.83(16)	C33-C32-C31	113.84(19)
C7-N1-O1	106.96(15)	C15-C14-C13	112.14(15)	O3-C24-C25	110.79(17)	C32-C33-C34	114.07(19)
C10-N2-C11	110.23(15)	C16-C15-C14	115.72(16)	O4-C24-O3	123.47(19)	C35-C34-C33	114.12(19)
C10-N2-C13	110.30(15)	C18-C15-C14	125.49(17)	O4-C24-C25	125.74(18)	C36-C35-C34	114.24(19)
C13-N2-C11	110.29(15)	C18-C15-C16	118.75(17)	C24-C25-C26	113.47(18)	C35-C36-C37	114.20(20)
C17-N3-C18	118.25(16)	O2-C16-N4	119.11(17)	C27-C26-C25	112.61(18)	C38-C37-C36	114.10(20)
C16-N4-C19	114.79(15)	O2-C16-C15	125.09(17)	C26-C27-C28	112.61(18)	C37-C38-C39	113.60(20)
C17-N4-C16	120.67(16)	N4-C16-C15	115.80(16)	C29-C28-C27	113.97(19)	O1-C6-C1	126.13(19)
C17-N4-C19	124.41(15)	N3-C17-N4	123.78(16)	C30-C29-C28	113.62(19)	O1-C6-C5	110.34(16)
C2-C1-C6	113.87(19)	N3-C17-C22	116.70(17)	C31-C30-C29	114.13(19)	C5-C6-C1	123.50(20)
F1-C2-C1	117.99(19)	N4-C17-C22	119.48(17)	C7-C8-C12	113.74(16)	N1-C7-C5	111.57(16)
F1-C2-C3	116.60(20)	N3-C18-C23	112.93(16)	C12-C8-C9	109.43(15)	N1-C7-C8	121.52(17)
C1-C2-C3	125.43(19)	C15-C18-N3	122.67(18)	C10-C9-C8	109.97(16)	C5-C7-C8	126.87(18)
C4-C3-C2	119.00(20)	C15-C18-C23	124.40(17)	N2-C10-C9	111.97(16)	C7-C8-C9	110.64(16)
C3-C5-C4	117.82(19)	N4-C19-C20	112.31(16)	N2-C11-C12	111.82(15)	O3-C22-C17	105.84(15)
C4-C5-C7	135.90(18)	C19-C20-C21	109.76(17)	C22-C21-C20	109.37(17)	C6-C5-C7	103.78(17)
C6-C5-C4	120.32(18)	C22-C21-C20	109.37(17)				

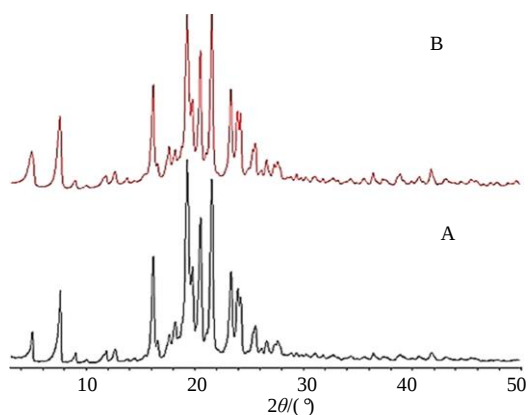


图 4 棕榈酸帕利哌酮 PXRD 实验图谱(A)和计算图谱(B)
Fig. 4 PXRD experimental pattern (A) and calculated pattern (B) of paliperidone palmitate

图 5。在约 108 °C 有一个相变引起的较小吸热峰，随后有 1 个显著的尖锐吸热峰，为样品快速融化形成的吸热峰，峰顶值为 117 °C。TGA 参数设置：以氮气为保护气，升温速率为 10 °C/min，升温范围为室温至 420 °C。TGA 结果见图 5。在室温至 150 °C 时没有明显失重，从 280 °C 开始出现失重，为样品发生分解，部分产物气化导致样品质量减少。综合 DSC 和 TGA 结果可知，该样品是棕榈酸帕利哌酮

无溶剂结晶形态，与单晶衍射分析结果一致。

2.5 傅里叶变换红外光谱分析

对晶体粉末进行红外光谱分析，采用 KBr 压片法，分辨为 4 cm⁻¹，扫描次数 32 次，扫描范围 400~4 000 cm⁻¹，以透光率为纵坐标，结果见图 6。特征峰分别为 2 918、2 850、2 797、2 760、1 736、1 651、1 613、1 539、1 415、1 332、1 272、1 157、1 124、953、837、721、625、471、447 cm⁻¹。

2.6 分子间相互作用和能量框架分析

采用 CrystalExplorer 17.5 软件中 Hirshfeld Surface 模块可以直观地看出晶体中的原子距离，得

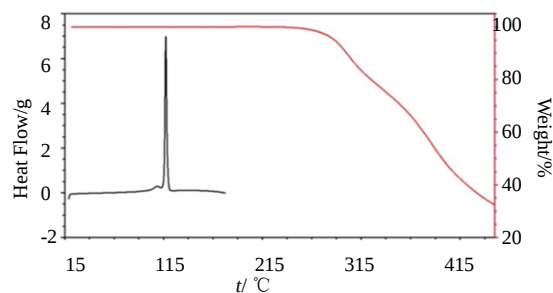


图 5 棕榈酸帕利哌酮的 TGA-DSC 图

Fig. 5 DSC and TGA curves of paliperidone palmitate

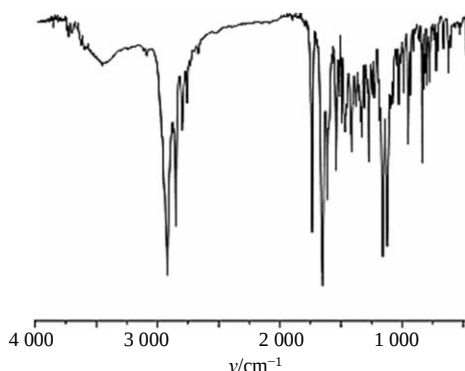


图 6 棕榈酸帕利哌酮的红外光谱图

Fig. 6 IR graph of paliperidone palmitate

到原子间作用的强弱关系。图 7a 是棕榈酸帕利哌酮晶体的表面分析图,图中有 3 处明显的深色圆点,因为相邻分子间存在 C3-H3...O1 和 C8-H8...O2 相对较强的相互作用,导致相邻分子间的距离减小,因此在 Hirshfeld surface 上显示出深红色圆点,其他颜色区域表示分子间相互作用力较弱。图 7b~7f 展示了棕榈酸帕利哌酮晶体中 Hirshfeld surface 2D 指纹图 and 不同类型相互作用的所占比例。能量框架使晶体结构中的作用关系可视化,更加有效和便捷地探究药物晶体结构中的分子间能量关系,采用 CrystalExplorer 17.5 软件中 Energy Framework 模块,进行相互作用能分析,结果显示棕榈酸帕利哌酮分子间存在 7 种数值不同的相互作用,总相互作用能之和为-574 kJ/mol。将棕榈酸帕利哌酮分子间相互作用能按一定比例圆柱体表示,得到能量框架图,见图 8。从 c 轴观察棕榈酸帕利哌酮能量框架时发现,分布于帕利哌酮部分的主要能量框架呈“之”字,具有较大相互作用能(圆柱体较粗),在相邻的两组“之”字型框架间有较小的相互作用能连接,这部分能量主要由棕榈酸部分提供,形成完整的能量框架。从整体能量框架的柱体大小来看,由棕榈酸部分提供能量框架呈较“薄弱”状态,意味着当棕榈酸帕利哌酮晶体受到机械外力作用时,晶体优先在该处发生层状断裂。

3 讨论

单晶结构解析可以独立提供一个固态化合物中所有原子的种类和精确空间位置、原子的连接形式、精准的键长和键角、分子构型构象、溶剂、晶型等信息,从而为化学、材料科学、生命科学和药学等研究提供广泛而重要的信息,是确定结构的“最高标准”^[9-11]。要想获得比较理想的单晶衍射数

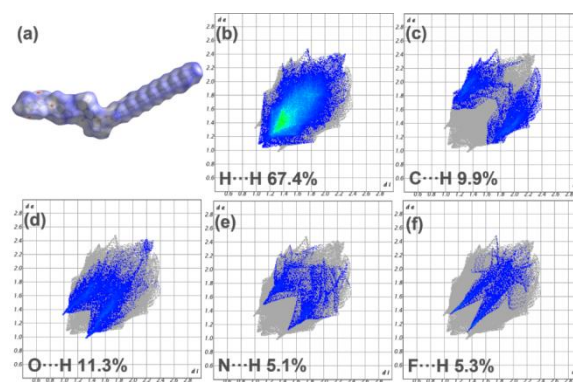
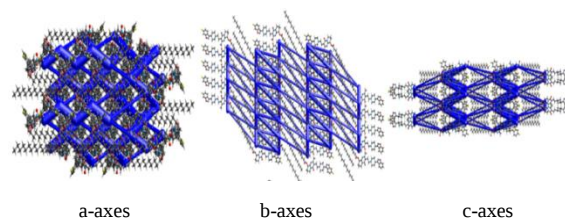


图 7 棕榈酸帕利哌酮的 Hirshfeld 表面分析图 (a) 和 2D 指纹图 (b~f)

Fig. 7 Hirshfeld surfaces (a) and 2D fingerprint plots (b—f) of paliperidone palmitate



圆柱体比例因子为 100, 图中只显示能量大于 30 kJ/mol 的相互作用能

The diagram use the cylinder scale of 100 for energies, and only energies of magnitude > 30 kJ/mol are included in the figure

图 8 从 a、b、c 轴方向观察的棕榈酸帕利哌酮晶体分子间总相互作用能的能量框架图

Fig. 8 Energy-framework diagram of total interaction energies for the structures of paliperidone palmitate view along a-axes, b-axes, and c-axes

据,首先需要获得高质量的单晶体。单晶 X 射线衍射分析通常利用重结晶手段,包括溶剂冷却法、溶剂挥发法,界面扩散法、蒸汽扩散法、共晶法等,培养得到可以用于解析的高质量晶体样品。单晶体的生长和质量主要依赖于晶核的形成和生长的速率。在培养单晶时,最好是在形成一批晶体后,立即倾出上层溶液,将上层溶液再放置以得到第 2 批结晶。晶态物质可以再用溶剂溶解通过再次重结晶精制。经过重结晶后所得到的各部分母液,可再经重结晶得到第 2、3 批结晶。晶态物质在多次的重结晶过程中,分子排列的有序程度会越来越高,晶体质量也会越来越好。

在单晶培养过程中需要细心地控制过饱和度的形成,过饱和度太大,析晶的速度过快,不利于

分子定向有序排列, 过饱和度太小, 则需要耗费较长的时间。如何在较短时间内培养合格单晶目前在实验上仍然具有挑战性。近年来, 随着热载台显微镜技术发展, 形成了熔融微滴培养单晶的方法, 该方法是将多晶材料熔化后, 让其在 0.97~0.99 倍熔点的孤立微滴中生长, 能够在数十分钟内从微米级的熔化微滴中快速培养单晶的一种手段, 同时, 由于熔体中较高的分子浓度会产生比溶液中更高的成核热力学驱动力, 促进亚稳晶型晶核的形成, 这也为亚稳晶型的单晶培养提供了新方法^[12]。培养单晶不仅需要耐心, 而且还需要一双灵巧的双手。长单晶是一种艺术, 而不完全归结于科学, 或者说它是一门介于科学和艺术之间的技术。

棕榈酸帕利哌酮结构中含有高达 16 个碳原子的烷基单链, 为制备高质量单晶造成了极大地困难。本研究通过长时间大量的多次单晶培养试验, 成功获得了适用于 X 射线单晶衍射的高质量单晶, 完成了棕榈酸帕利哌酮晶体结构的解析, 系统地分析了晶体结构特征, 探究了晶体中棕榈酸帕利哌酮分子间的相互作用, 对棕榈酸帕利哌酮进一步的开发具有指导意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Karshoğlu E H, Özalp E, Çayköylü A. Paliperidone palmitate-induced urinary incontinence: A case report [J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2016, 14(1):96-100.
- [2] 张美燕, 孟琳, 李爽, 等. HPLC 法测定帕利哌酮棕榈酸酯的有关物质 [J]. 沈阳药科大学学报, 2017, 34(10): 870-877.
- [3] 刘孟斯, 韩鸿臻, 孙春萌. 非口服缓控释制剂在精神分裂症治疗中的应用及其研发的一般思考 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(10): 1255-1260.
- [4] 蒋鸿, 林华庆, 岳占国, 等. 棕榈酸帕利哌酮微晶的制备与质量评价 [J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52(3): 364-371.
- [5] Approved drugs products with therapeutic equivalence evaluation March 20, 2020 edition [EB/OL]. (2020-03-20) [2022-01-28]. <https://www.fda.gov/media/136324/download>.
- [6] 斯皮塔尔斯 TFE, 范邓恩 JP, 弗布拉肯 J A, 等. 制备无菌的 3-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-6,7,8,9-四氢-9-羟基-2-甲基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮棕榈酸酯: 中国, CN101163702B [P]. 2008-04-16.
- [7] Turner M J, McKinnon J J, Wolff S K, et al. Crystal Explorer 17 [D/OL]. Perth: The University of Western Australia, Australia, 2017.
- [8] Brandenburg K, Putz H. Diamond-crystal and molecular structure visualization [J]. Crystal Impact GbR, Bonn, Germany, 2005.
- [9] 赖群萍, 高浩凌, 李昌芳, 等. 左氧氟沙星的单晶制备及其结构表征 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(10): 2032-2038.
- [10] 郭晓, 曹雪丽, 焉玉超, 等. DL-乳酸伏硫西汀的单晶制备及其结构表征 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(8): 1580-1585.
- [11] 江澜, 张立, 蔡林宏, 等. (S)-1-(2-氯乙酰基)吡咯烷-2-甲酸的制备及晶体结构 [J]. 合成化学, 2021, 29(5): 412-417.
- [12] Ou X, Li X, Rong H, et al. A general method for cultivating single crystals from melt microdroplets [J]. *Chem Commun*, 2020, 56: 9950-9953.

[责任编辑 解学星]