

抗癫痫新药布瓦西坦的热膨胀特性研究

周新波¹, 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 新昌 312500; 2. 浙江大学化学系, 浙江 杭州 310028)

摘要: 为了研究布瓦西坦晶型I的热膨胀特性, 探讨晶体结构对其热膨胀行为的影响机制, 采用X射线单晶衍射(SXRD)和变温X射线粉末衍射(VT-PXRD)技术在不同温度下对布瓦西坦晶型I的晶体结构进行了热膨胀研究; 用CrystalExplorer 21.5软件, 以B3LYP/6-31G(d,p)波函数对布瓦西坦分子进行相互作用能的计算和分析。结果表明, 在123~323 K温度范围内, 布瓦西坦晶型I呈显著的可逆各向异性热膨胀; 膨胀轴(X_1, X_2, X_3)方向与晶胞轴(a, b, c)方向基本保持一致, 膨胀轴的热膨胀系数分别为 -127.61×10^{-6} 、 95.96×10^{-6} 、 $233.80 \times 10^{-6} \text{ K}^{-1}$, 其中 a 轴呈线性负膨胀, 体积热膨胀系数为 $202.17 \times 10^{-6} \text{ K}^{-1}$ 。能量框架可视化结果显示, 晶体内分子相互作用层状结构明显, 层与层间相互作用能较弱, 导致晶胞在 c 轴方向呈显著的线性正膨胀。通过实验与理论分析相结合的方式, 系统分析了布瓦西坦晶型I的热膨胀特性, 探究了晶体结构对其热膨胀行为的影响机制, 对其在实际中的应用(如制剂工艺研发和生产)具有重要意义。

关键词: 布瓦西坦; 热膨胀; 黏冲; 能量框架; 晶体结构

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2022)04-1130-06

Thermal expansion behaviors of the new antiepileptic drug brivaracetam

ZHOU Xin-bo¹, LIU Ji-yong², YU Ka-xi², HU Xiu-rong^{2*}

(1. Zhejiang Jingxin Pharmaceutical Co., Ltd., Xinchang 312500, China; 2. Chemistry Department, Zhejiang University, Hangzhou 310028, China)

Abstract: The purpose of the study was to investigate the thermal expansion characteristics of brivaracetam form I, and explore the influence mechanism of the crystal structure on its thermal expansion behavior. The crystal structure of brivaracetam form I was characterized by X-ray single crystal diffraction and variable temperature X-ray powder diffraction at different temperatures. The interaction energy of brivaracetam molecule calculated by B3LYP/6-31G(d,p) wave function with the aid of CrystalExplorer 21.5 software. The results show that brivaracetam form I exhibits significant reversible anisotropic thermal expansion under the temperature range of 123–323 K. The principal expansion X_1, X_2, X_3 axes are approximately aligned with the a, b and c axes of the unit cell, and the thermal expansion coefficients of the principal expansion axes are -127.61×10^{-6} , 95.96×10^{-6} , $233.80 \times 10^{-6} \text{ K}^{-1}$, respectively. The a -axis exhibits negative expansion characteristics. The volumetric thermal expansion coefficient is $202.17 \times 10^{-6} \text{ K}^{-1}$. The energy framework of the crystal is obvious layered, and the interaction energy between layers is weak, which leads to a significant linear positive expansion in the c -axis direction of the unit cell. Through a combination of experimental and theoretical methods, the thermal expansion characteristics of brivaracetam form I are systematically analyzed, and the influence mechanism of the crystal structure on its thermal expansion behavior is explored, which has certain guiding significance for the production process of tablet preparations in practice.

Key words: brivaracetam; thermal expansion; punch sticking; energy framework; crystal structure

收稿日期: 2021-11-28; 修回日期: 2022-01-04.

*通讯作者 Tel: 86-571-88273491, E-mail: huxiurong@zju.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2021-1693

“热胀冷缩”是自然界中常见的一种现象,被认为是物质的一种基本属性。但是该现象是现代许多应用领域公认的一个缺点,例如,在电子电路领域,电子元器件中的芯片和印制电路板在冷热交变环境中运行会因异质材料热响应的不匹配,而出现焊点开裂失效^[1,2];在航空航天领域,材料的热胀冷缩导致卫星相机精度的严重损失,也会对空间望远镜中光的传输精度和光路的准直产生影响^[3,4]。因此,材料的热膨胀性能成为材料设计中重点关注的因素。近年来,学者们发现有一小部分材料出现反常的“热缩冷胀”现象,称之为“负热膨胀材料”^[5]。负热膨胀材料的出现为消除材料热膨胀在实际应用方面带来的影响提供了解决方案^[5,6]。

然而大多数热膨胀研究都集中在无机化合物和金属氧化物,对纯有机化合物的研究相对较少^[7-11],在制药领域,对活性药物成分(active pharmaceutical ingredient, API)的热膨胀研究更是鲜有提及。晶型药物中晶体结构及分子堆积方式的不同导致了不同晶型间分子相互作用强弱、晶面间距和晶面附着能等参数的差异^[12],导致晶体粒子在受到热刺激时发生不同程度的晶面滑移、错位移动,表现出不同热膨胀特性,其中,沿着特定的滑移面产生相对滑移是晶体热膨胀的重要原因^[13]。“黏冲”现象是在大规模片剂制造过程中经常遇到的一个难题,从微观角度,黏冲的典型理论是“黏附力比内聚力要强”^[14],即API制成的颗粒与冲头表面黏结力大于API与API、API与辅料之间的黏结力。药物晶体显著的热膨胀性对片剂开发过程有着深远的影响,尤其是高剂量药物,在长期高速压片过程中,晶体粒子可能处于非等温制造环境,对于热膨胀显著的晶体粒子,当热刺激消失后,晶体发生收缩并回到热刺激前的状态,晶体粒子间的内聚力(或结合力)降低,表现出“黏冲”、“麻面”、“缺边”等较差的可压性。通常,制剂研究人员从两方面尝试改善黏冲现象,一方面是减小API和冲头之间的作用力,例如,增加润滑剂的用量,延长混合时间,改变冲模表面的涂层材料等;另一方面是增加API与API、API和辅料之间的作用力,例如,选择黏性较好的黏合剂或增加其比例,增加润滑剂用量等。通过深入理解黏冲的分子机制(晶体的机械性质与表面化学)将有助于采用更为高效的方法来解决“黏冲”现象^[15]。因此,对晶型药物的晶体热膨胀研究需要引起广泛的关注和足够的重视。

布瓦西坦(brivaracetam, 图1)为左乙拉西坦结构衍生物,是一种钠通道拮抗剂,由比利时优时比公司研发,主要通过与突触囊泡糖蛋白2A结合发挥抗癫痫作用^[16]。2016年,欧盟委员会和美国FDA批准布瓦西坦用于16岁及以上年龄的癫痫部分发作(伴或不伴继发

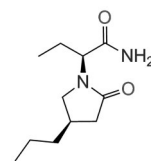


Figure 1 The chemical diagram of brivaracetam

性全身性发作)患者的辅助治疗,为使用目前治疗药物后仍经历癫痫发作的患者提供一种新的治疗选择^[17]。

布瓦西坦存在多晶型现象,包括晶型I、晶型II、晶型C和倍半水合物晶型,其中,晶型I是稳定晶型,作为药用晶型应用于临床^[18-20]。专利CN 201080005399指出,布瓦西坦是极为黏性的化合物(黏附能力)^[21]。作者在研究过程中也发现,布瓦西坦晶型I的粉末流动性很差,在压片过程中极易引发“黏冲”现象^[22]。针对这一现象,本文采用X射线单晶衍射和变温X射线粉末衍射技术对布瓦西坦晶型I的热膨胀特性进行了研究,对不同温度下晶胞堆积结构及其与热膨胀特性之间的关联展开了分析,探讨了晶体结构对其热膨胀行为的影响机制,以期从分子层面解释布瓦西坦的“黏冲”现象,为晶型药物的热膨胀性能研究提供基础数据。

材料与方法

试剂 布瓦西坦(批号:1902221,纯度>99.0%),浙江京新药业股份有限公司;异丙醚(批号:20190701,分析纯),天津永大化学试剂有限公司。

样品制备 将布瓦西坦100 g加入600 mL异丙醚中,加热至50℃搅拌至溶清后,搅拌0.5 h,缓慢降温至0~10℃,过滤,湿品于35℃下真空干燥过夜,得到布瓦西坦晶型I。将适量的布瓦西坦溶解在异丙醚中配成近饱和溶液,置于室温下数天后获得大小合适的单晶。

变温X射线粉末衍射(variable temperature X-ray powder diffraction, VT-PXRD) 将样品置于玻璃样品板上制样,在SmartLab X射线粉末衍射仪(日本理学Rigaku公司)上以CuK α 射线($\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$)为辐射源进行数据采集。使用一维阵列探测器,TTK60中低温原位样品台,管电压40 kV,管电流180 mA,2 θ 扫描范围在3~30°,步宽0.02°,扫描速度为5°·min⁻¹。变温程序为:从298 K开始进行第一次扫描,然后升温至323 K扫描一次,再分别降温至298、273、223、173和123 K扫描一次,再升温至298 K扫描一次,每次扫描前保温2 min,整个过程的升降温速率控制在10 K·min⁻¹。从所得数据用MDI-Jade version 7.5.1软件处理。

X射线单晶衍射(X-ray single crystal diffraction, SXRD) 取尺寸大小为0.50 mm × 0.20 mm × 0.30 mm的布瓦西坦单晶,置于Bruker APEX-II CCD单晶X射

线衍射仪(德国 Bruker 公司)上,分别在 170、223 和 296 K 温度下用 Mo $K\alpha$ 射线 ($\lambda = 0.7107 \text{ \AA}$) 进行数据采集。用 ShelXT 97 和 ShelXL 97 软件进行结构解析和修正^[23,24]。用 Olex2^[25] 和 Mercury^[26] 软件获得结构图。用 PASCAL^[27] 程序计算了热膨胀系数和主膨胀轴的方向。

理论计算 采用 CrystalExplorer 21.5 软件^[28], 以 B3LYP/6-31G(d,p) 波函数水平, 指定一个布瓦西坦分子, 将该分子周围 3.8 \AA 距离内所有分子作为相互作用能量分析对象, 进行相互作用能的计算和分析, 可以得到的相互作用能主要包括 4 种: 静电能 (E_{ele})、极化能 (E_{pol})、色散能 (E_{dis}) 和排斥能 (E_{rep})。总相互作用能 (E_{tot}) 可由如下公式计算: $E_{\text{tot}} = k_{\text{ele}}E_{\text{ele}} + k_{\text{pol}}E_{\text{pol}} + k_{\text{dis}}E_{\text{dis}} + k_{\text{rep}}E_{\text{rep}}$ 。其中 $k_{\text{ele}} = 1.057$, $k_{\text{pol}} = 0.740$, $k_{\text{dis}} = 0.871$, $k_{\text{rep}} = 0.618$ ^[28,29]。最后, 通过圆柱体表示分子间相互作用能(圆柱体半径与作用能大小成正比), 构建布瓦西坦晶型 I 晶体结构“能量框架”。能量框架中比例因子为 100, 相互作用能量小于 $2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 被忽略。

结果与讨论

1 VT-PXRD 分析

基于 VT-PXRD 技术, 对布瓦西坦晶型 I 进行变温扫描, 结果如图 2 所示。从图 2 中可以看出, 随着温度升高, bc 方向的衍射峰向低角度方向偏移, 而且各个晶面偏移的程度各不相同, 其中以 (10-2) 晶面所对应的衍射峰位移最显著, 在 123~323 K 的升温过程中 (10-2) 晶面向低角度偏移了约 0.57° , 晶面间距 d 值由 4.52 \AA 变为 4.65 \AA 。其他偏移比较明显的衍射峰为 (001) 晶面及其二级衍射 (002) 晶面、三级衍射 (003) 晶面, (011) 晶面及其相关的 (012) 晶面和 (013) 晶面, d_{001} 由 9.86 \AA 膨胀至 9.98 \AA , d_{011} 由 5.86 \AA 增大至 5.90 \AA ; 说明晶体在温度变化过程中, b 轴和 c 轴方向发生热膨胀。但随着温度升高(由 123 K 升至 323 K), 在 a 方向发生负膨胀, d_{100} 由 8.93 \AA 收缩至 8.81 \AA 。当晶体温度重新回到 298 K 后, 布瓦西坦晶型 I 的衍射图谱与原始图谱一致, 说明布瓦西坦晶型 I 具有可逆的热膨胀特性。晶体在升降温的过程中除了衍射峰沿特定方向偏移外, 没有发生其他变化, 说明布瓦西坦晶型 I 在 123~323 K 的热作用下没有发生晶型转变, 仅是晶胞发生了热膨胀和收缩。这一结果也与差示扫描量热法检测结果一致, 低于该熔点温度时, 布瓦西坦晶型 I 具有良好的稳定性, 不发生吸热、放热现象。

2 SXRD 分析

SXRD 分析表明, 在不同温度下, 布瓦西坦晶型 I 都属于单斜晶系, P_{21} 空间群, 其最小不对称单元中含

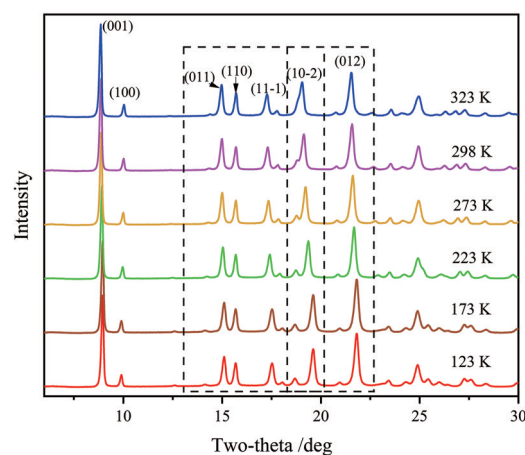


Figure 2 Variable temperature X-ray powder diffraction (VT-PXRD) diagram of brivaracetam form I

有 1 个布瓦西坦分子(图 3A), 分子间通过 N-H...O 氢键连接, 形成沿 ab 方向无限延伸的二维氢键网络(图 3B)。这样的氢键网络在三维空间进行无限堆叠, 相邻的分子层之间没有典型的氢键链接, 只靠分子间作用力堆积而成(图 3C、D), 整体构成一个典型的层状结构。

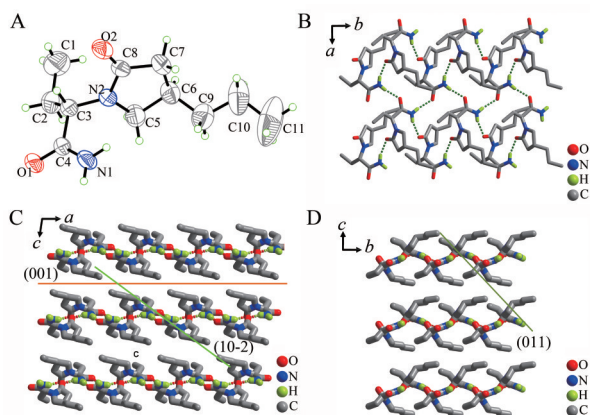


Figure 3 The asymmetric unit of brivaracetam form I (A), two-dimensional hydrogen-bond networks (B) and crystal packing of brivaracetam form I, looking down from b -axis direction (C) and a -axis direction (D)

将不同温度下的晶胞参数值(结晶学参数见表 1), 以温度为函数作图, 并进行拟合, 结果如图 4 所示。从图中可以明显地观察到, b 轴和 c 轴随着温度的增加而明显的增加, 表现为线性正膨胀, 而 a 轴随着温度的增加而明显减小, 表现为线性负膨胀。通过 X 射线单晶衍射法测定不同温度下晶体的晶胞参数, 进行拟合计算, 可以得到最准确的热膨胀系数。本文中布瓦西坦晶型 I 的晶胞参数值用 PASCAL 程序计算得到了最准确的热膨胀系数和主膨胀轴方向(表 2), 结果显示, 膨胀轴方向基本与晶胞轴方向保持一致, 具有显著的

各向异性热膨胀 (图5)。整体的晶胞体积则表现出线性正膨胀的特性, 体积热膨胀系数为 $2.0217 \times 10^{-4} \text{ K}^{-1}$, 晶体密度降低了 $0.028 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ 。

Table 1 Crystallographic data of brivaracetam form I. *a*, *b*, *c*: Crystallographic axes; CCDC: Cambridge crystallographic data centre

Parameter	Brivaracetam form I
Empirical formula	$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$
Formula weight	212.29
Crystal size/mm	$0.50 \times 0.20 \times 0.30$
Crystal system	Monoclinic system
Space group	P_{21}
Temperature/K	170 (2), 223 (2), 296 (2)
<i>a</i> /Å	8.915 1 (5), 8.911 4 (4), 8.891 6 (6)
<i>b</i> /Å	7.230 4 (4), 7.267 8 (4), 7.315 8 (6)
<i>c</i> /Å	9.819 8 (6), 9.889 5 (5), 10.020 1 (8)
$\beta/^\circ$	96.293 (2), 96.848 (2), 98.395 (3)
<i>V</i> /Å ³	629.17 (6), 635.94 (6), 644.82 (9)
$\rho/\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$	1.121, 1.109, 1.093
<i>Z</i>	2, 2, 2
<i>R</i> [$F^2 > 2\sigma(F^2)$]	0.027, 0.031, 0.035
<i>wR</i> (F^2)	0.071, 0.086, 0.103
Goodness of fit	1.06, 1.08, 1.07
CCDC	2 128 544, 2 128 545, 2 128 546

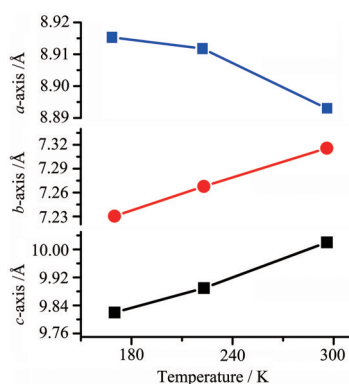


Figure 4 Change of crystallographic axes with temperature

Table 2 Principal coefficients of thermal expansion and corresponding principal axes determined for brivaracetam form I. X_i ($i = 1, 2, 3$): Principal axes of thermal expansion. *V*: Volume thermal expansion. α : Coefficients of thermal expansion

Principal axis	$\alpha (\times 10^{-6} \text{ K}^{-1})$	Direction of X_i along the crystallographic axes		
		<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>
X_1	-127.61	0.899 9	0.000 0	0.436 1
X_2	95.96	0.000 0	1.000 0	0.000 0
X_3	233.80	-0.444 6	0.000 0	0.895 7
<i>V</i>	202.17			

3 布瓦西坦晶型 I 的膨胀机制

利用 CrystalExplorer 21.5 软件从理论上系统地分析布瓦西坦晶型 I 中分子间的作用方式和作用能大

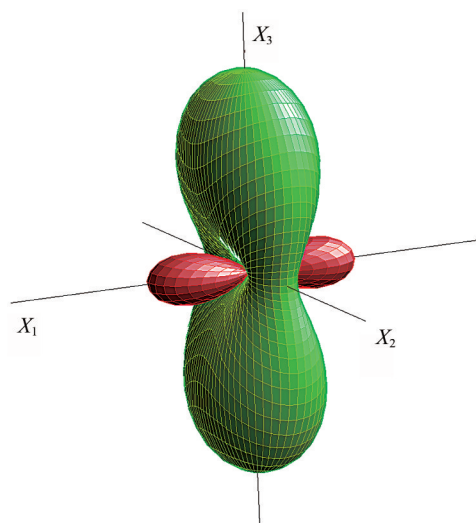


Figure 5 Expansivity indicatrix along the principal axes X_1 , X_2 and X_3 . Negative thermal expansion is shown in red and positive thermal expansion is in green

小。结果显示, 布瓦西坦晶型 I 晶体结构中单个布瓦西坦分子周围存在 7 种不同的相互作用能, 其中, 布瓦西坦分子与最接近的分子由于酰胺基团间形成较强的氢键 ($\text{N1-H1A} \cdots \text{O1}$ 和 $\text{N1-H1B} \cdots \text{O2}$) 而具有最大的总相互作用能, 且随着温度的升高, 相互作用能从 170 K 的 $-54.4 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 下降至 296 K 的 $-42.7 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 说明氢键随着温度的升高有所减弱。经过 CrystalExplorer 21.5 软件综合分析, 在 296 K 时布瓦西坦晶体结构中单个布瓦西坦分子与周围分子的总相互作用之和为 $-232.8 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 而在 170 K 时, 增加至 $-280.0 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 说明晶体结构的相互作用能随着温度的升高而降低。

应用 CrystalExplorer 21.5 软件能量框架模块, 将布瓦西坦分子间相互作用能按一定比例圆柱体表示, 得到布瓦西坦晶型 I 的能量框架图 6。整体能量框架显示为平行的层状空间结构, 同一层的分子间作用能较大 (框架中圆柱体半径处于较大水平), 联系紧密; 但是平行层间的相互作用能处于较“薄弱”状态 (圆柱体半径处于较小), 层与层之间极不稳定。在晶体受热时, 平行层间容易发生滑移膨胀。能量框架使晶体结构中的作用关系可视化, 更加有效和便捷的探究药物晶体结构中的分子间能量关系^[29]。

为了进一步解释其膨胀机制, 对布瓦西坦晶型 I 分子间氢键随温度的变化进行了分析。在晶体结构中只有 2 种氢键, 分析结果见表 3。从表 3 中可以看出, 这两个氢键的电子给体和受体之间的距离随着温度的升高而逐渐增长, 而键角则随着温度的升高而逐渐减小, 导致 *a* 轴方向分子间距离发生压缩, 呈线性负膨胀, *b* 轴方向拉伸, 呈线性正膨胀。在 *c* 轴方向, 没有典

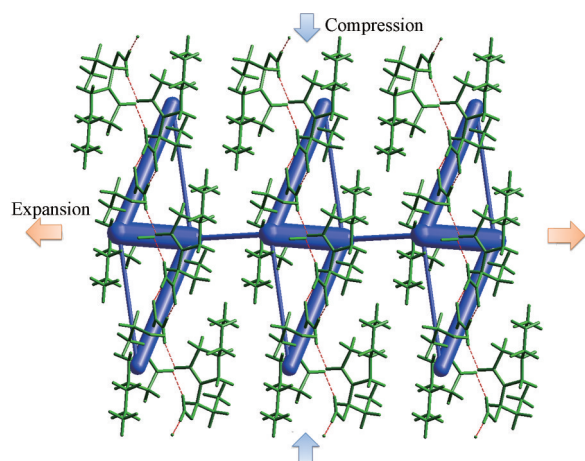


Figure 6 Energy framework diagram of total interaction energies and thermal expansion mechanism of brivaracetam form I

Table 3 Changes of hydrogen-bond in brivaracetam form I at different temperatures. Symmetric relation: (i) $-z, y + 1/2, -z$

N-H...O	<i>T</i> /K	<i>d</i> (N-H)/Å	<i>d</i> (H-O)/Å	<i>d</i> (N-O)/Å	∠(N-H-O)/°
N1-H1A...O1	170	0.880	2.036	2.912	173.40
	223	0.870	2.060	2.925	173.07
	296	0.860	2.090	2.945	172.35
N1-H1B...O2 ⁱ	170	0.880	2.046	2.893	161.26
	223	0.870	2.065	2.900	160.45
	296	0.860	2.095	2.914	158.93

型和非典型(如C-H...O)的氢键,当晶体受到热刺激,分子的振动会随着温度的升高而加剧,导致*c*轴呈显著的线性正膨胀。

讨论

材料的热膨胀性能是电子、光学、航空、光纤通讯和集成电路等许多领域都必须面临的问题。API在非等温制造过程下产生的热膨胀可能影响粉末造粒、压片或包衣性能^[30],因此,API的热膨胀性能也是制药领域所面临的问题,也需要引起广泛的关注和足够的重视。

测定热膨胀系数的方法主要有:热膨胀仪法、X射线单晶衍射法、X射线多晶衍射法和计算机模拟法^[31,32]。其中,利用X射线单晶衍射法测定不同温度下晶体的晶胞参数,再进行拟合,可以得到最准确的热膨胀系数。但是实验首先需要培养单晶,然后精修单晶结构,实验过程过于繁琐。变温X射线粉末衍射法测量不同温度下样品的XRD图,利用Rietveld结构精修法对XRD图谱进行全谱拟合获得晶胞参数,然后对不同温度下的晶胞参数进行线性拟合,得到的热膨胀系数也具有较高的准确度。

本研究采用X射线单晶衍射法结合变温X射线粉末衍射技术,获得了抗癫痫新药布瓦西坦晶型I的热

膨胀特性,结果表明,布瓦西坦晶型I表现为可逆各向异性膨胀,其中*X*₁膨胀轴表现出负膨胀的特性,但是*X*₂、*X*₃膨胀轴的膨胀程度远大于*X*₁膨胀轴的压缩程度,因而,布瓦西坦晶型I的晶胞体积仍表现为正膨胀。通过对分子间作用力和相互作用能的分析解释了布瓦西坦晶型I的热膨胀机制。

布瓦西坦晶型I显著的热膨胀性能极有可能是压片过程中引发“黏冲”现象的根本原因。在长期高速压片过程中,产生的热量使得布瓦西坦晶体产生显著的热膨胀现象(尤其是在*X*₃膨胀轴方向),与辅料的热响应不匹配,导致“黏冲”现象的发生。

晶体热膨胀机制的理解也为减轻或避免热膨胀的现象提供了有效的解决思路和方法。布瓦西坦晶型I在*c*轴方向具有显著的热膨胀,在*b*轴方向只有较小的热膨胀性,而在*a*轴方向更是出现了负热膨胀性,因此,在制备布瓦西坦晶型I时,可以通过结晶工艺的控制,抑制*c*轴方向的晶体生长,促进*a*轴和*b*轴方向成为晶体的优势生长面,从而控制晶体的热膨胀性能,改善压片性能,该结果也在专利CN 111943880A中得到初步验证^[22]。这也是晶型药物的晶习(也称晶癖)研究范畴。片剂制备过程中黏冲是一种很常见的现象,制剂研究者需要适当关注晶型药物的机械性质与表面化学对药物黏冲性的影响,特别是当有机药物晶体某一方向的线性热膨胀系数显著高于另外两个方向时。

综上所述,本文采用X射线单晶衍射结合变温X射线粉末衍射技术,揭示了布瓦西坦晶型I的热膨胀机制,从分子层面解释了在压片过程中“黏冲”现象的原因,并提供了解决思路和方法,为晶型药物的热膨胀性能研究提供基础数据。

作者贡献:周新波负责样品制备、结果分析、文章撰写及修改;刘继永负责X射线单晶衍射实验;俞卡茜负责变温X射线粉末衍射实验;胡秀荣负责文章选题及论文修改、审阅。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

References

- [1] Zhang Y, Wang XW, Deng C, et al. Comparative study of simulation and experiment of LTCC substrate weld component under thermal cyclic load [J]. *Electron Compon Mater* (电子元件与材料), 2019, 38: 61-66.
- [2] Lu XC, Yu WT, Weng MM, et al. Research progress in low expansion polyimide films for electronic devices [J]. *Insul Mater* (绝缘材料), 2021, 54: 11-22.
- [3] Ren GR, Li C, Wang W, et al. Structural design of carbon fiber-reinforced plastics barrel for space remote sensing camera [J]. *Acta Photon Sin* (光子学报), 2019, 48: 144-153.

- [4] Cai YW. Study on Mechanical Properties, Thermophysical Properties and Machining of Cf/Mg Composites (Cf/Mg 复合材料的力学、热物理性能和机械加工研究) [D]. Harbin: Harbin Institute of Technology, 2019.
- [5] Shi NK. Synthesis and Mechanism of New Framework Structure Negative Thermal Expansion Compounds (新型框架结构负热膨胀化合物合成及机制研究) [D]. Beijing: University of Science and Technology Beijing, 2020.
- [6] Chen H, Sun Q, Zhang J, et al. Research progress of glass with low-melting point and low-thermal expansion coefficient [J]. *Appl Chem Ind (应用化工)*, 2021, 50: 1978-1984.
- [7] Miller W, Smith CW, Mackenzie DS, et al. Negative thermal expansion: a review [J]. *J Mater Sci*, 2009, 44: 5441-5451.
- [8] Yang C, Wang X, Omary MA. Crystallographic observation of dynamic gas adsorption sites and thermal expansion in a breathable fluorinated metal-organic framework [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48: 2500-2505.
- [9] Panda MK, Runčevski T, Sahoo SC, et al. Colossal positive and negative thermal expansion and thermosalt effect in apentamorphic organometallic martensite [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4811-4818.
- [10] Siegrist T, Besnard C, Haas S, et al. A polymorph lost and found: the high-temperature crystal structure of pentacene [J]. *Adv Mater*, 2007, 19: 2079-2082.
- [11] Saha BK. Thermal expansion in organic crystals [J]. *J Indian Inst Sci*, 2017, 97: 177-191.
- [12] Weng XY, Pang ZT, Qian S, et al. Druggability enhancement by modification of physicochemical properties of drugs *via* crystal engineering [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2020, 55: 2883-2891.
- [13] Ding XD, Juneja N, Crawford AW. Influence of multiple hydrogen bonds on thermal expansion within and between two-dimensional hydrogen-bonded sheets [J]. *Cryst Growth Des*, 2019, 19: 7380-7384.
- [14] Tsosie H, Thomas J, Strong J, et al. Scanning electron microscope observations of powder sticking on punches during a limited number ($N < 5$) of compactions of acetylsalicylic acid [J]. *Pharm Res*, 2017, 34: 2012-2024.
- [15] Paul S, Wang CG, Wang KL, et al. Reduced punch sticking propensity of acesulfame by salt formation: role of crystal mechanical property and surface chemistry [J]. *Mol Pharm*, 2019, 16: 2700-2707.
- [16] Song YL, Jia JL, Sun H. Brivaracetam: a new antiepileptic drug [J]. *Chin J New Drugs (中国新药杂志)*, 2014, 23: 2831-2834.
- [17] Sun YS. An overview of new drugs approved in the US, EU and Japan in January 2016 [J]. *Prog Pharm Sci (药学报)*, 2016, 40: 156-160.
- [18] Differding E, Kenda B, Lallemand B, et al. Methods and compositions for improving cognitive function: US, 20030120080 [P]. 2003-07-26.
- [19] Li PX, Wang P, Wei Q. Brivaracetam crystal form C and preparation method thereof: CN, 106866483 [P]. 2017-02-05.
- [20] Yan J. Brivaracetam sesquihydrate compound: CN, 106699630 [P]. 2015-11-13.
- [21] Serge C, Monique B, Domenico F. Pharmaceutical compositions comprising 2-oxo-1-pyrrolidine derivatives: US, 2011281929 [P]. 2011-11-17.
- [22] Zhou XB, Zhu JR, Shen YF, et al. Brivaracetam crystal as well as preparation method and application thereof: CN, 111943880 [P]. 2019-05-14.
- [23] Sheldrick GM. ShelXT-integrated space-group and crystal-structure determination [J]. *Acta Crystallogr A Found Adv*, 2015, 71: 3-8.
- [24] Sheldrick GM. A short history of ShelXL [J]. *Acta Crystallogr A Found Adv*, 2008, 64: 112-122.
- [25] Dolomanov OV, Bourhis LJ, Gildea RJ, et al. Olex2: a complete structure solution, refinement and analysis program [J]. *J Appl Crystallogr*, 2009, 42: 339-341.
- [26] Macrae CF, Bruno IJ, Chisholm JA, et al. Mercury CSD 2.0-new features for the visualization and investigation of crystal structures [J]. *J Appl Crystallogr*, 2010, 41: 466-470.
- [27] Cliffe MJ, Goodwin AL. PASCAL: a principal axis strain calculator for thermal expansion and compressibility determination [J]. *J Appl Crystallogr*, 2012, 45: 1321-1329.
- [28] Spackman PR, Turner MJ, McKinnon JJ, et al. CrystalExplorer: a program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystals [J]. *J Appl Cryst*, 2021, 54: 575-587.
- [29] Turner MJ, Thomas SP, Shi MW, et al. Energy frameworks: insights into interaction anisotropy and the mechanical properties of molecular crystals [J]. *Chem Commun*, 2015, 51: 3735-3738.
- [30] Su Y, Xu J, Shi Q, et al. Polymorphism of griseofulvin: concomitant crystallization from the melt and a single crystal structure of a metastable polymorph with anomalously large thermal expansion [J]. *Chem Commun*, 2018, 54: 358-361.
- [31] Li JY. Thermal Expansion Behaviors of Typical Layered Packing Explosives (典型层状堆积炸药的热膨胀特性研究) [D]. Mianyang: Southwest University of Science and Technology, 2015.
- [32] He DP, Yu XT, Wang XK, et al. Measurement and calculation of the volume coefficient of expansion for micro/nano crystalline materials [J]. *China Meas Test (中国测试)*, 2021, 47: 42-48.