



基于修正附着能模型的不同溶剂环境的磷酸奥司他韦晶体生长研究

周望亭, 韦雨靖, 陈德珍, 张国庆

(浙江理工大学材料科学与工程学院, 杭州 310018)

摘要: 为了探究不同溶剂体系对磷酸奥司他韦的晶体生长的影响, 通过构建修正附着能模型计算了磷酸奥司他韦在真空、丙酮和乙腈环境下的晶体形态, 同时在相应的溶剂环境下进行重结晶实验, 并采用 X 射线粉末衍射仪、扫描电子显微镜以及颗粒和粉体特征分析仪表征结晶产物的晶体结构, 微观形貌以及粉体性能。结果表明: 在真空条件下决定磷酸奥司他韦晶习的优势晶面为 (1 1 0) 和 (0 0 1), 附着能分别为 -42.49 kcal/mol 和 -127.27 kcal/mol; 磷酸奥司他韦在不同溶剂条件下的晶习变化有明显差异, 晶习均为矩形棱柱, 在丙酮中的晶习长径比大于乙腈中的晶习长径比, 预测晶习与实验结果吻合较好; 在乙腈中重结晶的晶体产物的休止角为 32.8° , 压缩度为 37.4% , 表明流动性较好。该研究表明通过修正附着能模型可以预测溶剂对晶体生长及其形态的影响, 可在工业生产中为磷酸奥司他韦的晶习调控与溶剂的选择提供理论支持。

关键词: 磷酸奥司他韦; 形态预测; 晶体生长; 修正附着能模型; 晶体微结构

中图分类号: R917

文献标志码: A

文章编号: 1673-3851(2025)09-0597-08

引文格式: 周望亭, 韦雨靖, 陈德珍, 等. 基于修正附着能模型的不同溶剂环境的磷酸奥司他韦晶体生长研究[J]. 浙江理工大学学报(自然科学), 2025, 53(5): 597-604.

Reference Format: ZHOU Wangting, WEI Yujing, CHEN Dezhen, et al. Research on crystal growth of oseltamivir phosphate in different solvent environments based on modified attachment energy models[J]. Journal of Zhejiang Sci-Tech University, 2025, 53(5): 597-604.

Research on crystal growth of oseltamivir phosphate in different solvent environments based on modified attachment energy models

ZHOU Wangting, WEI Yujing, CHEN Dezhen, ZHANG Guoqing

(School of Materials Science & Engineering, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

Abstract: To investigate the effect of different solvent systems on the crystal growth of oseltamivir phosphate, the crystal morphology of oseltamivir phosphate in vacuum, acetone and acetonitrile environments was calculated by constructing modified attachment energy models. The recrystallization experiments were also carried out in the corresponding solvent environment, and X-ray powder diffractometer, scanning electron microscope, and particle and powder characterization analyzer were used to characterize the crystal structure, microscopic morphology, and powder properties of the crystalline products. The results showed that the dominant crystal planes determining the crystal habit of oseltamivir phosphate under vacuum conditions were (1 1 0) and (0 0 1), with attachment energies of -42.49 kcal/mol and -127.27 kcal/mol, respectively. The crystal habit changes of oseltamivir phosphate under different solvent conditions were significantly different, with all the crystal habits being rectangular prisms. The aspect ratio of the crystal habits in acetone was larger than that in acetonitrile, and the predicted crystal habits were in good agreement with the experimental results. The crystalline product recrystallized in acetonitrile had an angle of repose of 32.8° and a degree of compression of 37.4% ,

收稿日期: 2024-11-11 网络出版日期: 2025-03-05

基金项目: 国家自然科学基金项目(22075252)

作者简介: 周望亭(1998—), 男, 安徽安庆人, 硕士研究生, 主要从事药物晶型方面的研究。

通信作者: 张国庆, E-mail: zgq@zstu.edu.cn

indicating relatively good flow properties. This study shows that the effect of solvent on crystal growth and its morphology can be predicted by modifying the attachment energy model, and provides theoretical support for the regulation of crystal habits and solvent selection for oseltamivir phosphate in industrial production.

Key words: oseltamivir phosphate; morphological prediction; crystal growth; modified attachment energy model; crystal microstructure

0 引言

药物晶型和晶习与药物的理化性质及用药安全紧密相连,在创新药研究和仿制药开发领域具有重要意义。同一药物若存在不同晶型和晶习,其在溶解度、稳定性、引湿性、流动性等方面往往会呈现出显著差异,这些差异进而会对药物的生物利用度、临床疗效以及安全性产生影响。因此,探究药物晶体习性以选择满足工业生产,就显得非常重要。

通过在不同溶剂环境下进行结晶是探究药物晶习的重要手段之一,溶剂分子与晶面之间的相互作用在一定程度上影响了晶面的生长速率,造成晶习的差异^[1-4]。药物的晶习可以通过实验方法进行研究,但这会消耗大量人力与物力,大幅增加药物研发的成本。近年来,计算机辅助药物研发得到了越来越多的关注。Chen等^[5]采用附着能模型模拟研究了真空和水溶剂条件下 Li_2CO_3 的生长形貌;Liang等^[6]通过分子动力学方法模拟了 3,4-bis(3-nitrofurazan-4-yl) furoxan 在不同溶剂下的晶体形态;Liang等^[7]通过修正附着能模型模拟了盐酸文拉法辛在不同溶剂下生成的晶体形态,并引入表面结构来分析溶剂吸附行为。与传统的实验方法相比,计算机辅助药物研发大大节省了药物研发的资金投入与时间成本,而且也微观角度分析晶体生长过程与机理提供了一种方法。

磷酸奥司他韦(Oseltamivir phosphate)是一种抗病毒药物,它通过抑制流感病毒的复制和传播来防治病毒,具有特异性高、作用迅速、安全性好等特点,广泛应用于各类病毒性疾病的的治疗^[8]。目前对磷酸奥司他韦的研究集中在其合成技术和晶型发展上^[9-11],而关于溶剂对药物晶习的影响的研究较少。磷酸奥司他韦以胶囊剂、颗粒剂和干混悬剂形式给药,需要对磷酸奥司他韦晶体形态和微观结构进行进一步的实验和模拟研究,更深入地了解溶剂对晶体的生长和习性的影响,有助于更好地应用于工业生产中。因此本文利用 Materials Studio 8.0 软件

计算磷酸奥司他韦在真空情况下的晶体形态,探究分子间的相互作用力以及可能的生长晶面。进一步,构建溶剂和各生长晶面的修正附着能模型,探讨了溶剂对磷酸奥司他韦晶体生长的影响,并且进行重结晶实验,对模拟结果进行验证,分析溶剂对晶习的影响,进而从微观角度解释晶体生长的机制。凭借该模型,可以精准把握不同晶面的附着能差异,进而有目的地调整结晶条件,在工业生产中为药物晶习调控与溶剂的选择提供理论支持。

1 实验部分

1.1 仿真设计

1.1.1 修正附着能模型

修正附着能模型是基于周期键链(Periodic bond chain, PBC)理论推导的数学模型,可以通过定量计算来模拟晶体的形态。其假定各晶面的相对生长速率与修正后的附着能绝对值成正比关系^[12-13],即:

$$R'_{\text{hkl}} \propto |E'_{\text{att}}| \quad (1)$$

$$E'_{\text{att}} = E_{\text{att}} - E_{\text{s}} \quad (2)$$

$$E_{\text{s}} = E_{\text{int}} \times \frac{A_{\text{acc}}}{A_{\text{box}}} \quad (3)$$

$$E_{\text{int}} = E_{\text{tot}} - (E_{\text{sur}} + E_{\text{sol}}) \quad (4)$$

其中: A_{acc} 为晶面单元的溶剂可及表面积; A_{box} 为模拟盒子中生长晶面的横截面积; E_{s} 为能量修正项,为溶剂分子与晶面之间的结合能; E_{int} 为特定晶面与相应溶剂层的相互作用能,其数值为晶面-溶剂体系的总能量 E_{tot} 与晶面层能量 E_{sur} 和溶剂层能量 E_{sol} 之差; E_{att} 与 E'_{att} 分别表示真空环境下晶面与考虑溶剂分子后晶面的附着能; R'_{hkl} 表示晶面的生长速率。

1.1.2 仿真过程

磷酸奥司他韦的晶体结构数据以及晶胞参数由 Naumov等^[10]通过实验获得,磷酸奥司他韦属于正交晶系, $P 2_1 2_1 2$ 的空间群 ($a = 23.7840 \text{ \AA}$, $b = 24.4109 \text{ \AA}$, $c = 7.39788 \text{ \AA}$)。

本文选择 Materials Studio 8.0 软件构建修正

附着能模型。选取力场对磷酸奥司他韦进行真空环境下模拟,得到在真空下磷酸奥司他韦的晶体形态,将面积占比较大的重要晶面单独切割下来,构建成超晶胞;进一步构建丙酮与乙腈溶剂分子层(含 10% 水分子),并且溶剂层尺寸与所构建的晶面层的尺寸大致相同。将晶面层与溶剂层组成晶面-溶剂的双层结构模型,并通过分子动力学计算出每个晶面在不同溶剂环境下的修正附着能,得到磷酸奥司他韦在不同溶剂环境下的晶体形貌。

1.2 材料与实验

1.2.1 原料与试剂

磷酸奥司他韦原料由浙江普洛家园药业有限公司提供,乙腈(化学纯度 $\geq 99.0\%$)和丙酮(化学纯度 $\geq 99.5\%$)由杭州米克化工仪器有限公司提供,所有试剂均为分析级。

1.2.2 磷酸奥司他韦原料药的晶体制备

将 5 mL 的去离子水从室温加热到 45 °C,加入 200 mg 磷酸奥司他韦原料药,缓慢搅拌直到完全溶解,45 °C 保温 1 h;分别加入 45 mL 的丙酮与乙腈,自然降温至室温;经过 12 h 析出固体,取出重结晶样品过滤,并在 35 °C 真空干燥箱中干燥 1 h,获得丙酮中产物 68 mg,乙腈中产物 41 mg。

1.3 测试与表征

1.3.1 晶体形貌表征

通过 Gemini SEM-500 扫描电子显微镜(德国 Zeiss 公司)对磷酸奥司他韦的晶体产物进行表观形貌的表征。取 2~3 mg 丙酮与乙腈中晶体产物均匀涂抹在导电胶上,通过 JFC 1600 离子衍射仪(日本 JEOL 公司)对样品进行镀金处理,在 3 kV 的工作电压下通过扫描电子显微镜对样品进行观察。

1.3.2 物相结构表征

通过 D8 Advance X 射线粉末衍射仪(德国 Bruker 公司)对磷酸奥司他韦产物进行晶体结构进行表征。将 10~20 mg 丙酮与乙腈晶体产物压实放置于样品台上,采用 Cu K α 辐射,电流与电压分别为 40 kV 和 40 mA, 2θ 范围为 3°~50°的范围,扫描速度为 0.2 (°)/min。

1.3.3 粉体性能表征

在干燥无风的环境下,将磷酸奥司他韦结晶产物过 100 目筛后,通过 Rooko FT-2000A 颗粒和粉体特征分析仪(宁波瑞柯微智能科技有限公司),在对磷酸奥司他韦晶体产物进行振实密度、松装密度和休止角的表征。

2 结果与讨论

2.1 力场的选择

力场是用于模拟分子间相互作用的数学模型,它通过一系列的函数和参数来描述原子和分子之间的相互作用力;对于不同的物质通过选择合适的力场,可以提高模拟结果的准确性和可靠性。本文采用 Materials Studio 8.0 软件中一系列经典力场对磷酸奥司他韦的单晶结构进行几何优化,优化结果如表 1 所示,其中 a 、 b 、 c 表示晶胞参数。对比了初始与优化后的晶胞参数,Dreiding 力场下优化后的晶胞参数偏差约为 5%,该力场是一种适用于有机物和有机高分子的专用型力场,进行能量优化时收敛速度较快,选择此力场对磷酸奥司他韦进行模拟计算比较合理。

表 1 不同力场下优化后的磷酸奥司他韦晶胞参数

力场类型	晶胞参数		
	a	b	c
Compass	22.567	26.550	7.993
Dreiding	23.950	25.585	7.779
Universal	23.870	22.069	9.062
Cvff	22.376	21.074	10.306
Pvff	21.536	24.207	8.702

2.2 真空下磷酸奥司他韦的形态模拟以及数据分析

通过计算得出磷酸奥司他韦在真空下的理论晶体形态,结果见图 1(a)。图 1(a)显示:磷酸奥司他韦真空形貌为矩形棱柱结构,主要的生长晶面分别为(1 1 0)和(0 0 1),其中,(0 0 1)晶面的附着能为 -127.27 kcal/mol,晶面附着能绝对值较高生长速率快,其晶面面积占比小,约为 14.31%;(1 1 0)晶面的附着能为 -42.49 kcal/mol,生长速率较低,暴露面积占比约为 85.69%;椭球体中心表示生长单元的质心,从质心向外扩散的线是能够驱动磷酸奥司他韦晶体生长的相互作用(见图 1(b)),该线参数绝对值越大,能量越高,生长得更快^[14]。磷酸奥司他韦分子间相互作用力分别为:对应黑线的参数为 -8.74 kcal/mol,能量最高;对应灰色线的参数为 -3.20 kcal/mol,能量最低;(1 1 0)晶面对应的相互作用力更弱,生长的较为缓慢,缓慢生长的晶面具有重要的形态学意义。

2.3 磷酸奥司他韦的 Hirshfeld 表面分析

通过 Crystal Explorer 软件对磷酸奥司他韦进行 Hirshfeld 表面分析,结果如图 2—图 3 所示。 d_i 与 d_e 分别表示从 Hirshfeld 表面到其内部最近原

子与外部最近原子的距离, d_{norm} 是基于 d_i 和 d_e 以及表面内外相应原子的范德华半径计算得出的归一化接触距离, 通过 Hirshfeld 表面分析可以对磷酸奥司他韦表面的相互作用有着具象化理解。氢键被描绘为 d_{norm} 表面上的深色大圆形, 其他更弱更小的接触被描绘为小斑点和浅色区域, 氢键的受体与供体在 Hirshfeld 表面都显示出来大红色的圆斑, 主要为磷酸二氢根与氨基都形成了氢键, 而这些氢键

方向也对应了部分磷酸奥司他韦分子间相互作用力的方向(见图2)。图3分别给出了磷酸奥司他韦相互作用所对应的指纹图, 相邻分子的甲基之间的 $\text{H}\cdots\text{H}$ (见图3(b)) 接触是最频繁的相互作用, 占到了 59.3%; 磷酸二氢根与氨基之间 $\text{O}\cdots\text{H}$ (见图3(c)) 的氢键, 占到了 36.8%; $\text{O}\cdots\text{O}$ (见图3(d)) 为 1.2%, $\text{O}\cdots\text{C}$ (见图3(e)) 为 0.4% 和 $\text{C}\cdots\text{H}$ (见图3(f)) 为 2.3%。

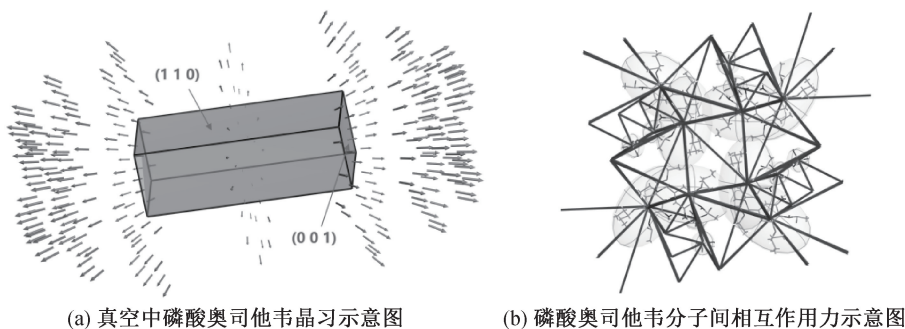


图1 真空中预测的磷酸奥司他韦晶体形态以及分子间相互作用力示意图

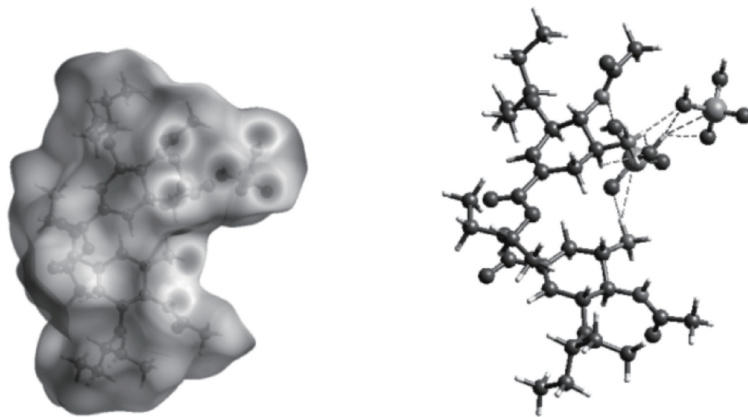


图2 Hirshfeld 表面分析图

2.4 不同生长条件下磷酸奥司他韦的晶体形态计算分析

通过构建晶面与溶剂之间的修正附着能模型获得溶剂环境下磷酸奥司他韦的理论晶习, 结果见表2。表2显示: 在丙酮和乙腈溶剂环境中, 溶剂与磷酸奥司他韦各晶面之间的相互作用能均为负值, 表明溶剂分子会自发的吸附于磷酸奥司他韦的晶面上^[15]; 不管在何种溶液中, (1 1 0) 晶面的

E'_{att} 绝对值都小于(0 0 1)晶面的 E'_{att} 绝对值, E'_{att} 绝对值越小, 该面的生长速率越小, 该晶面在晶体生长的过程中越可能成为主要暴露晶面; 在丙酮和乙腈中, (1 1 0) 的晶面占比最大, 分别为 85.269% 和 83.492%, 进一步与真空下的晶体形态比较, 其附着能数值、面积占比和长径比等数值均产生变化, 表明溶剂对于磷酸奥司他韦的晶习有着重要作用。

表2 MAE 模型下丙酮和乙腈中各优势晶面的模拟结果

溶剂	晶面	$E'_{\text{int}}/(\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1})$	$E'_{\text{s}}/(\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1})$	$E'_{\text{att}}/(\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1})$	R'_{hkl}	面积占比/%	长径比/%
丙酮	(1 1 0)	-339.809	-49.460	6.962	1.000	85.269	3.243
	(0 0 1)	-759.417	-107.123	-20.151	2.894	14.731	
乙腈	(1 1 0)	-390.524	-56.842	14.344	1.000	83.492	2.922
	(0 0 1)	-645.121	-91.001	-36.274	2.529	16.508	

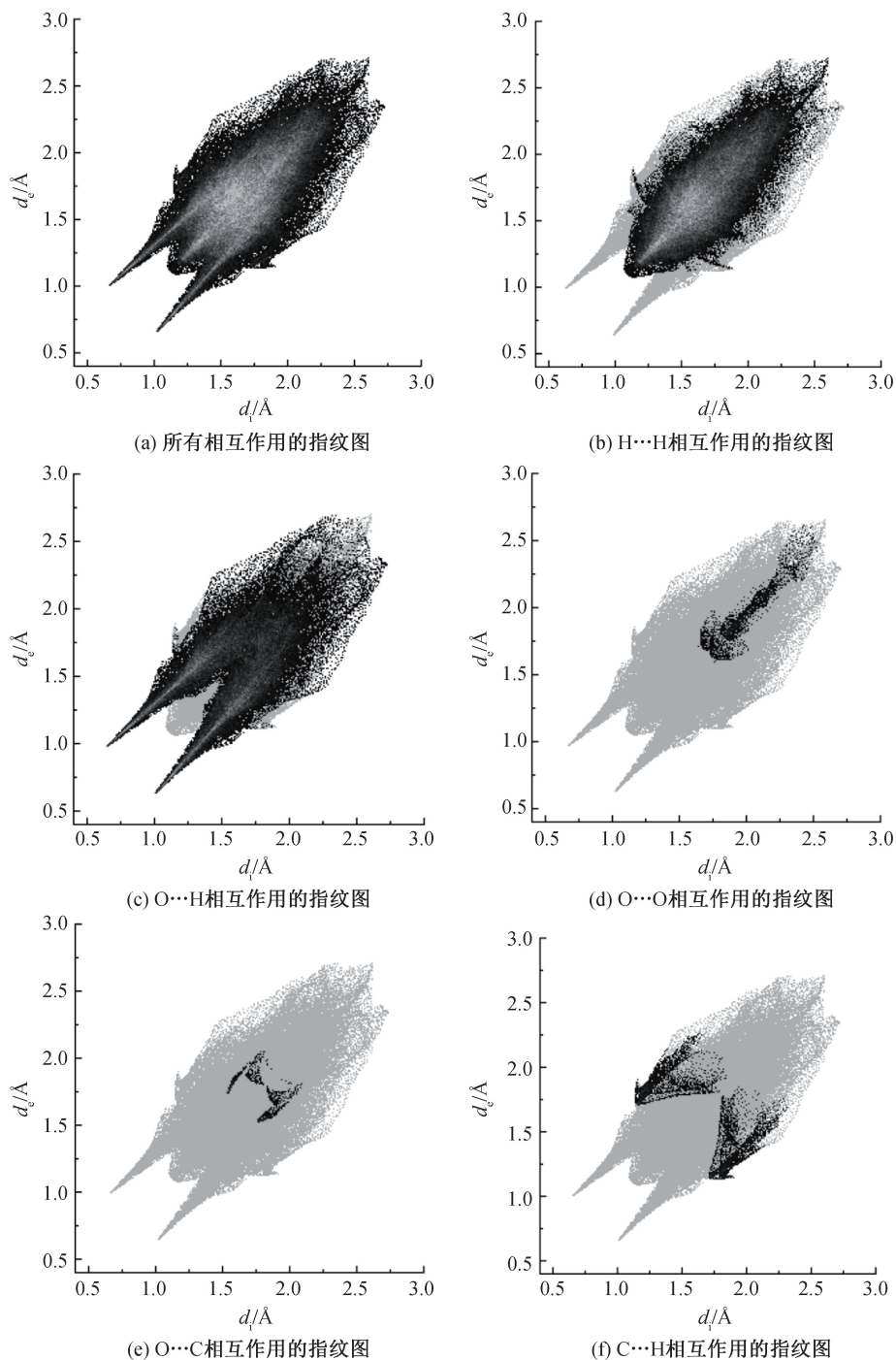


图 3 各相互作用力的二维指纹图

2.5 扫描电子显微镜分析

同一种药物在不同条件下重结晶所制得产物的晶体形态是不同的,甚至相差很大^[16-18]。通过修正附着能模型计算出磷酸奥司他韦在不同溶剂下的理论晶习,结果见图 4(a)–(b)。图 4(a)–(b)显示:在丙酮和乙腈中的理论晶习均为矩形棱柱,并且丙酮中的晶习长径比大于乙腈中的晶习长径比。进一步,为了验证理论计算的准确性,通过扫描电子显微镜观察磷酸奥司他韦在丙酮与乙腈溶剂环境下的晶

体产物,结果见图 4(c)–(d)。由图 4(c)–(d)可知:在不同的溶剂中,晶体形态均为表面光滑、棱角分明的矩形棱柱;从丙酮溶剂下析出的产物较为长细,长度 2~4 μm ,宽度约 1 μm ;乙腈溶剂下析出的产物较为短粗,长度 2~5 μm ,宽度约 2 μm 。对比结晶产物与理论计算,其晶体形态基本一致,表明通过修正附着能模型辅助计算药物的晶体形态是可行的,由此可优化磷酸奥司他韦结晶工艺,并且在研发和生产中节省成本。

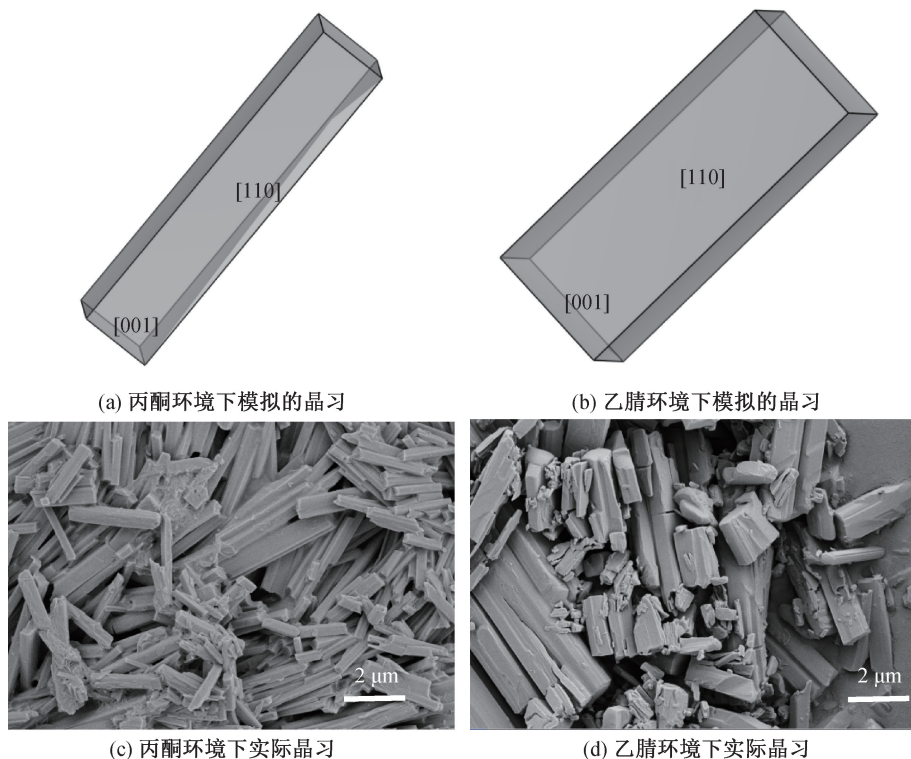


图4 通过修正附着能模型计算的磷酸奥司他韦晶习以及实际重结晶产物的扫描电子显微镜图像

2.6 X射线粉末衍射图谱分析

通过X射线粉末衍射对药物的晶体结构及其组成进行表征,结果见图5。图5显示:磷酸奥司他韦主要特征衍射峰为 5.17° 、 7.24° 、 8.17° 、 10.38° 、 11.66° 、 13.23° 、 14.37° 、 15.23° 、 16.44° 、 19.37° 、 21.80° 、 24.65° 和 26.51° ;在丙酮与乙腈中重结晶产物的XPRD图谱与单晶结构数据模拟图谱特征衍射峰位置保持一致,结晶产物晶型均与单晶结构一致,并没有产生新晶型。

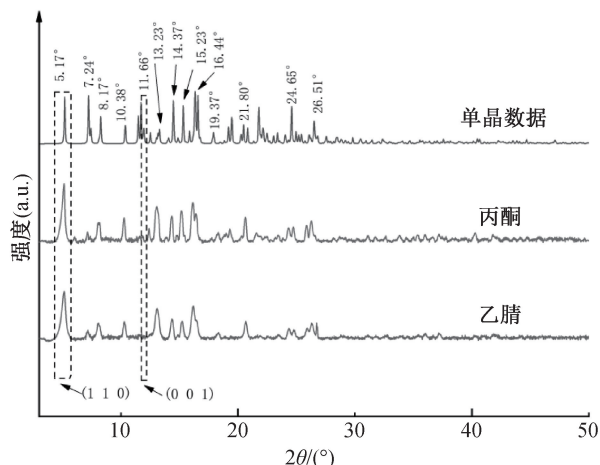


图5 磷酸奥司他韦在不同溶液结晶产物的X射线粉末衍射图谱

注:图中单晶数据的X射线粉末衍射图谱纵坐标值除以5000,丙酮与乙腈的X射线粉末衍射图谱纵坐标值进行1g运算。

2.7 粉末性能分析

药物晶体粉末的流动性研究是评价该药物产品合格以及有效的重要指标,对后续的工艺处理具有重要的意义。根据粉体和颗粒休止角测定技术规范^[19],在温度为 25°C 和相对湿度约45%的环境条件下进行分析,粉体性能结果见表3。表3结果显示:乙腈中晶体粉末的压缩度较丙酮中粉末更小,表明在乙腈中晶体粉末的流动性比丙酮环境下晶体粉末好。进一步,观察不同溶剂下产物的堆积图片,在同一个底部直径的情况下,乙腈的堆积较为平缓(见图6(a)),其休止角为 32° ,而丙酮的堆积相对而言更加高耸(见图6(b)),其休止角为 41° 。测试结果表明,药物晶习对于其物理性质具有明显的作用,通过构建计算模型预测药物晶习可以对药物的物理性质进行初步判断。

表3 不同溶剂体系下制备的磷酸奥司他韦晶体的粉体性能

溶剂	休止角/ $^\circ$	松装密度/ $(\text{g}\cdot\text{cm}^{-3})$	振实密度/ $(\text{g}\cdot\text{cm}^{-3})$	压缩度/%
丙酮	41.2 ± 0.2	0.211	0.364	42.0
乙腈	32.8 ± 0.2	0.241	0.385	37.4

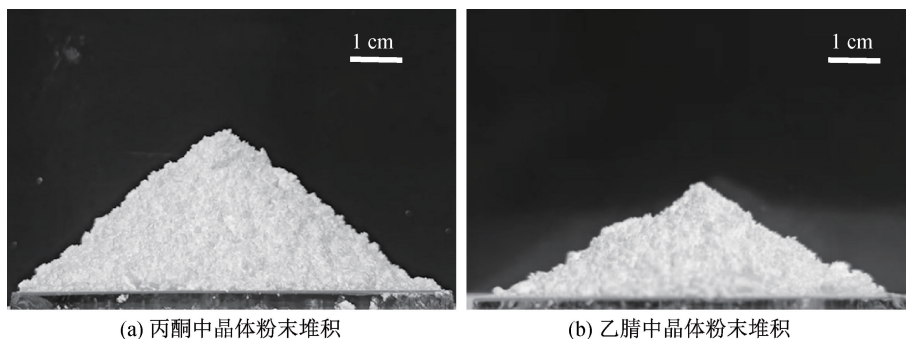


图 6 不同溶剂体系下制备的磷酸奥司他韦产物的晶体锥形堆积图

3 结 论

本文利用修正附着能模型探究磷酸奥司他韦的重要生长晶面以及分子间的相互作用力,计算了磷酸奥司他韦在丙酮和乙腈中的理论晶习,并且进行重结晶实验验证理论计算的准确性以及探究结晶产物的性质,主要结论如下:

a) 在真空条件下磷酸奥司他韦晶习的优势晶面为(1 1 0)和(0 0 1),晶体形貌为矩形棱柱结构,由 $O \cdots H$ 、 $H \cdots H$ 、 $O \cdots O$ 、 $O \cdots C$ 和 $C \cdots H$ 之间共同组成了磷酸奥司他韦分子间的相互作用类型;

b) 不同溶剂会对磷酸奥司他韦的晶习产生影响,基于修正附着能计算出在丙酮和乙腈中的磷酸奥司他韦晶习均为矩形棱柱结构,在丙酮中的晶习长径比大于在乙腈中的长径比。

c) 在丙酮与乙腈中磷酸奥司他韦结晶的产物与模拟的晶习相吻合,结晶产物晶习规则,表面光滑,并且与原始晶型保持一致,没有产生新的晶型。从乙腈中结晶的产物相较丙酮具有更小的长径比与更好的流动性。

将修正附着能模型应用于预测药物晶习有助于了解药物晶体生长的机制,从而通过调节结晶条件,来控制晶体的生长方向和速度,为调控药物晶习提供了一定的理论支持。

参考文献:

- [1] Zhu D, Zhang S, Cui P, et al. Solvent effects on catechol crystal habits and aspect ratios: A combination of experiments and molecular dynamics simulation study[J]. Crystals, 2020, 10(4): 316.
- [2] 尹秋响,赵迅,崔平平,等. 氨苄西林晶体形貌模拟[J]. 天津大学学报(自然科学与工程技术版),2020, 53(2): 169-179.
- [3] Song L, Zhao F Q, Xu S Y, et al. Prediction of nitroguanidine crystal habits in water and γ -butyrolactone by spiral growth model[J]. Journal of Energetic Materials, 2020, 38(3): 348-

- 361.
- [4] Li W, Shi P, Du S, et al. Revealing the role of anisotropic solvent interaction in crystal habit formation of nifedipine[J]. Journal of Crystal Growth, 2020, 552(1): 125941.
- [5] Chen H, Duan S, Sun Y, et al. Molecular dynamics simulations of solvent effects on the crystal morphology of lithium carbonate [J]. RSC Advances, 2020, 10(10): 5604-5609.
- [6] Liang Y, Luo Y, Gou R, et al. Theoretical study on the influence of different solvents on the growth morphology of 3, 4-bis (3-nitrofurazan-4-yl) furoxan (DNFTF) [J]. Journal of Molecular Modeling, 2023, 29(6): 179.
- [7] Liang C, Zhuang J, Zhuang C, et al. Crystal morphology prediction and experimental verification of venlafaxine hydrochloride[J]. Powder Diffraction, 2022, 37(3): 133-142.
- [8] Wang Y, Tang B, Xie J, et al. Oseltamivir phosphate for suspension is bioequivalent to TAMIFLU in healthy volunteers: A randomized, open-label clinical study[J]. BMC Pharmacology and Toxicology, 2023, 24(1): 10.
- [9] Wang J, Ruan S, Liu R, et al. An efficient and practical synthesis of oseltamivir phosphate[J]. Organic Preparations and Procedures International, 2024, 1: 1-6.
- [10] Naumov P, Yasuda N, Rabeh W M, et al. The elusive crystal structure of the neuraminidase inhibitor Tamiflu (oseltamivir phosphate): molecular details of action [J]. Chemical Communications, 2013, 49(19): 1948-1950.
- [11] Hodge R L, Kaduk J A, Gindhart A M, et al. Powder X-ray diffraction of oseltamivir phosphate (Tamiflu[®]), C₁₆H₃₁N₂O₈P[J]. Powder Diffraction, 2020, 35(3): 216-218.
- [12] Shi W, Xia M, Lei W, et al. Solvent effect on the crystal morphology of 2, 6-diamino-3, 5-dinitropyridine-1-oxide: A molecular dynamics simulation study[J]. Journal of Molecular Graphics and Modelling, 2014, 50: 71-77.
- [13] Liu Y, Niu S, Lai W, et al. Crystal morphology prediction of energetic materials grown from solution: insights into the accurate calculation of attachment energies[J]. Cryst Eng Comm, 2019, 21(33): 4910-4917.
- [14] Zhao Q, Liu N, Wang B, et al. A study of solvent selectivity on the crystal morphology of FOX-7 via a modified attachment energy model[J]. RSC Advances, 2016, 6: 59784-59793.
- [15] Liu Y, Yu T, Lai W, et al. Deciphering solvent effect on

- crystal growth of energetic materials for accurate morphology prediction[J]. *Crystal Growth & Design*, 2020, 20(2): 521-524.
- [16] Parmar M M, Khan O, Seton L, et al. Polymorph selection with morphology control using solvents[J]. *Crystal Growth & Design*, 2007, 7: 1635-1642.
- [17] Kitamura M, Ishizu T. Growth kinetics and morphological change of polymorphs of L-glutamic acid[J]. *Journal of Crystal Growth*, 2000, 209(1): 138-145.
- [18] Ter Horst J H, Kramer H J, Van Rosmalen G M, et al. Molecular modelling of the crystallization of polymorphs. Part I: The morphology of HMX polymorphs[J]. *Journal of Crystal Growth*, 2002, 237: 2215-2220.
- [19] Xu G, Lu P, Li M, et al. Investigation on characterization of powder flowability using different testing methods [J]. *Experimental Thermal and Fluid Science*, 2018, 92: 390-401.

团队介绍

张国庆学术团队专注于小分子晶体工程学研究,主要研究方向包括储能材料、化学药物的新型分子结构设计和结晶控制技术开发等。团队包括教授2名,副教授3名,硕博研究生10余名。张国庆,中国晶体学会会员、浙江省X射线专业委员会副主任委员;2007年6月获浙江大学材料科学与工程博士学位,2012年10月—2013年12月期间完成香港大学土木工程系博士后研究,2016年6—9月任北卡罗来纳州立大学纺织学院访问学者。团队承担国家自然科学基金3项、浙江省自然科学基金和重点研发计划项目3项、企业合作项目10余项;发表SCI论文80余篇,获授权发明专利8项。团队近期在小分子相变材料领域取得了突破性进展,开发了多种新型高储能材料,并成功应用于储能调温纺织品,首次攻克了储能调温纤维熔体纺丝关键技术,研究水平处于国际前列。

(责任编辑:廖乾生)