

多晶型及其检测

多晶型是某些化合物所具有的性能，能够以两种或多种结构不同的形式结晶。能以不同晶形存在的物质称为多晶体。不同晶形的物质具有非常不同的物理、化学或生物性能，有时在药物至食品的一系列行业中具有重要的价值。

如上所述，物质的各个多晶体形态在主要的物理性能方面各不相同，例如熔融温度、颜色、溶解性、折光指数、硬度或导电导热性。然而，不同的晶形在熔融时得到同一个液相。

多晶体为同素异形现象，例如表现为硫、碳(石墨、钻石)、磷和大量矿物和有机化合物。聚合物也会以多晶体形式出现，例如全同立构聚丙烯或聚四氟乙烯。

药物多晶体[1]具有极大的实际重要性。由于各个多晶体的溶解性和分解性能常常非常不同，所以在人体中的再吸收和生物药效率[2]也不同。因此，治疗功效取决于存在的晶形，例如亚稳晶形的活性可能是稳定晶形的两倍。

多晶型不仅对药理功效很重要，而且甚至在多晶型物质的生产(结晶和干燥条件)、加工和成型(黏性、流动性外观)的开始阶段也很重要。

各个晶形在特定温度范围内是稳定的，可用希腊字母(α 、 β)或罗马数字(I、II、III)表示。此外，亚稳态晶形也能存在，为了有所区别，例如表示为 α' 。它们向稳定形的逐渐转变需要若干个小时，有时甚至几年。实践中，将多晶体类型区分为互变形和单变形两类：

- 可逆的固-固转变称为互变形，见图13.1左。由低温 α 形态向高温 β 形态的 $\alpha \rightarrow \beta$ 转变是吸热的，因而 α 形态的熔融焓高于 β 形态的熔融焓[3]。当然， α 形态的熔点只有当 $\alpha \rightarrow \beta$ 转变很慢时才能观察到；
- 放热的亚稳态变为稳定态的固-固转变称为单变形，因为转变只向单方向进行并不可逆转，见图13.1右。较低温度熔融的 β' 晶形的熔融焓通常小于较高温度熔融的稳定态 β 的熔融焓[1]。熔融热之差等于单向转变焓。根据Ostwald规则，较不稳定的晶形常常在由熔体冷却时先结晶，然后逐步转变到更稳定的形态。该过程称为Ostwald熟化。在DSC中，通过慢慢加热无定形物质(由熔体骤冷得到)至玻璃化转变温度以上，常常可得到亚稳态晶形[4]。也可从特定溶剂的溶液结晶得到亚稳态晶形。

许多化合物在由溶液结晶析出时形成具有不同物理性能的溶剂化物。如果溶剂是水，则称为水合物。如果将这种溶剂化物在气密耐压的容器内加热，则在比非溶剂化的化合物低得多的温度下熔融。不同的熔融温度与多晶型化合物类似，因而其行为常称为假多晶型[2]。

有些由拉伸的具有偶极性能的分子组成的有机化合物，在单次转变中不能达到各向同性的液体聚集态。在熔融过程以上温度出现称为中间相的特殊液相。该相为存在于晶相和各向同性液相间的液晶相。继续加热时形成各向同性的液相。还有加热时首先形成塑性晶态的类似球体的分子，继续加热时得到各向同性的熔体。

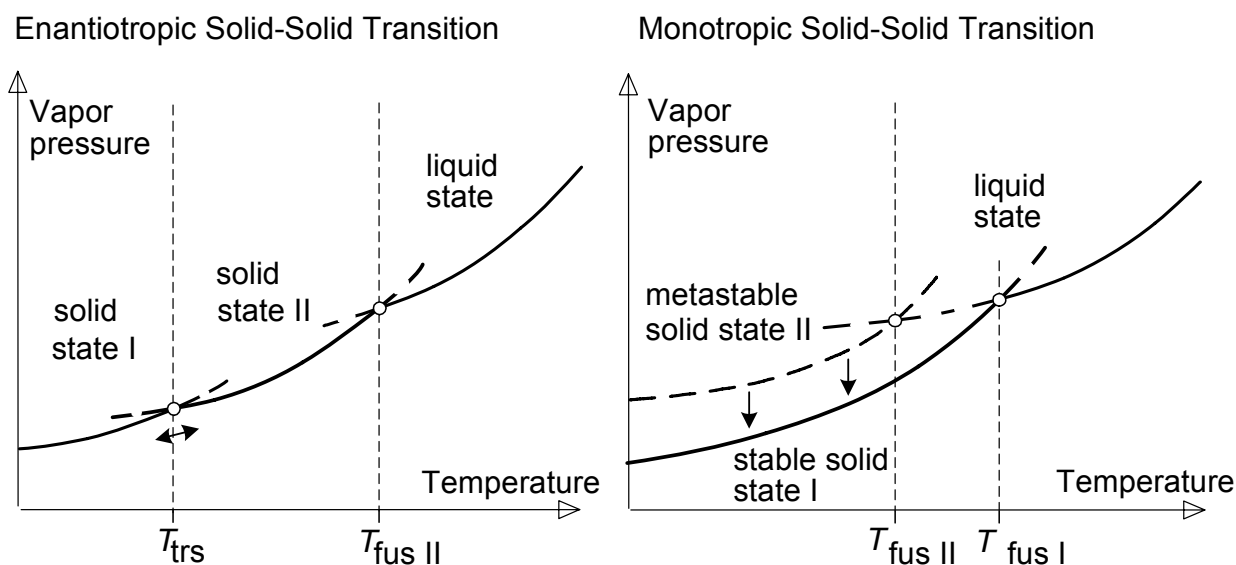


图13.1. 互变相图(左)和单变相图(右)的示意图。由不同相的蒸气压与温度的关系表示。亚稳态晶型 β' 的熔点常常仅在快速加热时达到，否则由单向转变成稳定晶型 β 。

多晶体的检测

可对一个化合物的各个多晶型的不同物理性能进行表征。以下为检测多晶体的常用方法：

- DSC：所有的一级相变均涉及焓变。自由焓函数可由 cp 温度函数计算得到；
- 热学-光学分析[1]：试样置于交叉的偏振滤光片之间进行观察。试样在温度程序控制下，通过双折射的变化来观察各个相转变，见图13.2。参阅第十七章“热光分析法”；

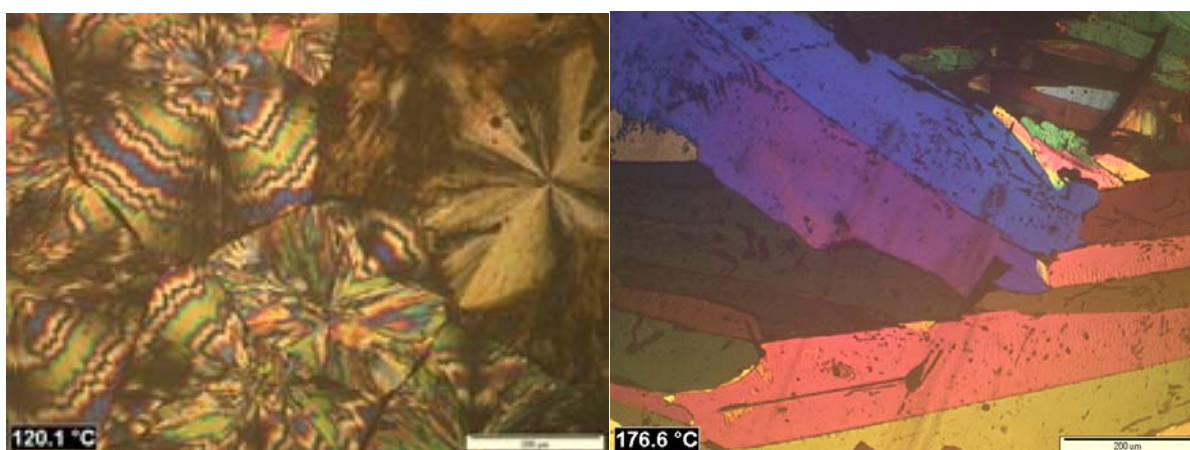


图13.2. 磺胺嘧啶的两个多晶型在偏振光中呈现不同的双折射。

- 溶解性研究；
- X-光方法，例如Debye-Scherrer粉末衍射测量；
- 红外光谱法。

磺胺嘧啶多晶体的DSC检测

先将试样加热至熔融(图13.3中的第一次升温),然后用自动进样器将熔融试样热坩埚放到室温25°C的金属转盘上使试样骤冷,形成无定形玻璃态。第二次升温测量(图13.3中的红色曲线)表明,玻璃化转变后跟随着放热的冷结晶。所形成的亚稳相经过放热的单向固-固转变变为更稳定的晶形,而后该晶形于179°C熔融。最后,由熔体结晶为稳定相并于190°C熔融。

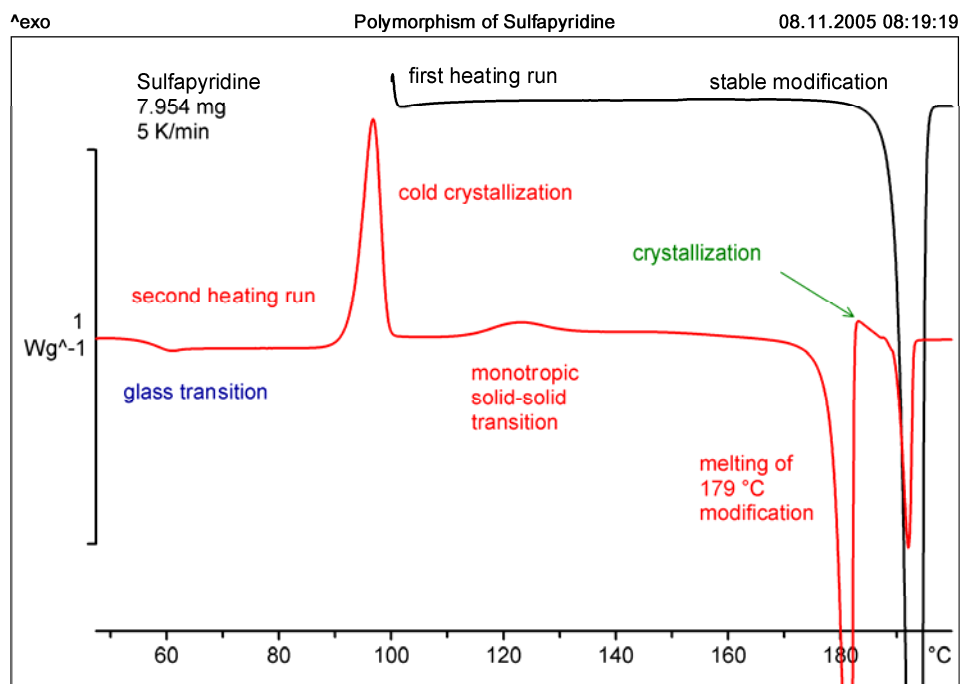


图13.3. 磺胺嘧啶的DSC测量曲线。以5K/min升温速率进行的第一次测量(黑色曲线), 稳定晶形的熔融温度约为190°C。下面的红色曲线为第二次升温测量, 单向固-固转变发生在约125°C。

参考文献

- [1] METTLER TOLEDO Data Sheet: "The DSC-Microscopy System".
- [2] J. L. Ford and P. Timmins, Pharmaceutical Thermal Analysis, Ellis Horwood, 1989.
- [3] D. Giron, J. Pharmaceutical & Biomedical Analysis, Vol. 4, No. 6, 755–770, 1986.
- [4] R. Hilfiker, Polymorphism in the Pharmaceutical Industry, Wiley-VCH, 2006.
- [5] G. Widmann, Thermochemica Acta, 112 (1987), 137–140.
- [6] 《热分析应用手册系列丛书》: 《药物》, (东华大学出版社), 计划中.

