同质多晶现象的 DSC 研究

导论

一种物质常常会由于呈现存在不同的结晶形式而呈现不同的形态。如相同的化学组成却由于不同的修饰形式而具有不同的物理性质。同质多晶现象的本质就在于各种不同晶型的物理性质(熔点、颜色、溶解度、折光率、硬度和传导率)的不同。同质多晶中晶型的改变可通过将物质熔化成液相来进行。同质多晶现象与硫、碳和磷元素的同位素现象以及众多矿物和有机物质的同分异构现象相类似。塑料中同样存在着同质多晶现象，如全同立构的聚丙烯。

同质多晶现象在药物活性物质的研究中具有十分重要的实际意义，由于每种晶型的溶解度和溶出速率的不同，它们在人体中再吸收和生物的活性就不同。不仅药物的疗效与同质多晶现象密切相关，在药物的生产、工艺处理和生成等过程中，同质多晶都扮演着十分重要的角色。

同质多晶中各自的晶型在特定的温度范围内都是稳定的，我们用希腊字母(α，β)或罗马数字(I,II,III)表示。另外，中间的亚稳态我们用(α’，β’)表示，这种亚稳态的产生有时甚至可能持续数小时甚至几年。

根据 Ostwald 的法则，较不稳定的晶型会从熔化状态下产生形成，这些晶型会经过重排而形成稳态晶型。比较经常的是，在较慢升温速率大的无定形物质(无定形物质由熔化的急剧降温而得到)在玻璃化温度之上容易得到亚稳态的晶型，我们将在玻璃化温度之上形成晶型的作用叫做“反玻璃化作用”。

亚稳态晶型也可以是来自于在特定的溶剂中物质的溶出。互变型的同质结晶和单变型的同质结晶存在显著的区别。从亚稳态形成稳态的固固相转变如果是放热的，则称之为单变型的，只能单方向进行而不可能逆转。

亚稳态晶型β’的熔融热较稳态晶型β的熔融热要小，两种晶型熔融热的差别与单变型固-固相的转变热相一致。

可逆的固-固相转变称之为互变型的同质多晶现象(图 1)。α←→β的相互转变从较低温度的α态向较高温度的β态转变是吸热的。因此，在这种情形下，α态的熔融热较β态的熔融热要大。这个法则仅仅在晶型熔点相差相对较小，相差大约 20° C 的情况下是与实际情况相符的。如果熔点相差过大就不得不考虑比热容 Cp 的温度效应。

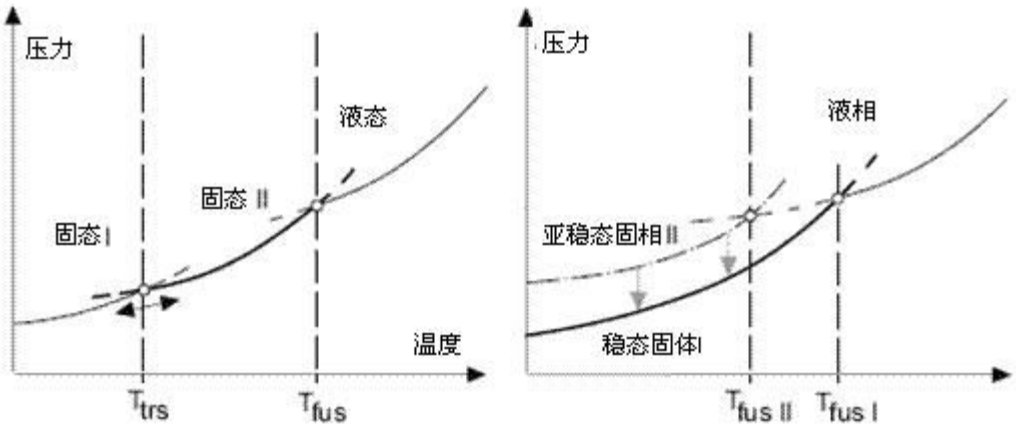


图 1：互变型（左）和单变型（右）随温度和压力变化的相图

许多物质从溶剂化物结晶溶出时就会形成不同的物理性质，如果该溶剂是水，这些化合物被称之为水合物。在气密性很好的压力容器中，将该水合物加热时，该水合物就会在相当低的温度下熔

化(同无水化合物相比)，在熔化之前，溶剂被限制在溶剂化物的晶型中，不会被释放出来。这种熔化温度的差别容易使人想起同质多晶的化合物，因而被称之为“伪同质多晶”。
一些具有较长分子链的双价偶极有机化合物不可能自发地通过一次转变就变成各向同性的液态。在较明显的熔点温度以上，常常会出现被称之为液晶相的亚稳态液相。进一步加热，各向同性的液态就会形成。最终，略圆形状的分子就会形成，这种分子一加热就会形成一个塑料结晶态，进一步加热形成各向同性的熔融态。
相图可以用来表征聚集态与热动力学温度、压力和浓度之间的关系。它可以形象地显示所有的稳定存在相的区域。

同质多晶的识别和判定
经常用来研究同质多晶现象的实验方法如下：

- DSC(差示扫描量热分析)：DSC 是用来测量在程序温度(如线性升温程序)下，样品吸收或放出的热量。
- TOA(热光分析)：样品的形态变化可通过偏光显微镜来观察。在 DSC 测量的同时，各自的相态变化可以同时用眼看到。
- 溶解度的分析。
- X 射线衍射分析。
- 远红外光谱分析。
- 下面我们将分析几种典型的同质多晶物质。所有曲线的测量是通过梅特勒-托利多 STARe 热分析系统中的差示扫描量热仪来进行的。

磺胺嘧啶的单变型固-固相转变

对磺胺嘧啶样品首先进行 DSC 扫描(图 2 中的虚线)实现预熔化，然后将装有熔化样品的坩埚从 DSC 炉中取出，放入 25° C 的转盘中骤冷，这样就可以得到无定形的固态。接着进行第二次的 DSC 升温扫描(图 2)：在放热的冷结晶峰前，有一玻璃化转变峰；随着温度的进一步升高，亚稳态的晶型经过一个放热的固-固相转变生成一个熔点为 179° C 的较稳定的晶型，在熔融的状态下生成的稳定晶型的熔点为 190° C。

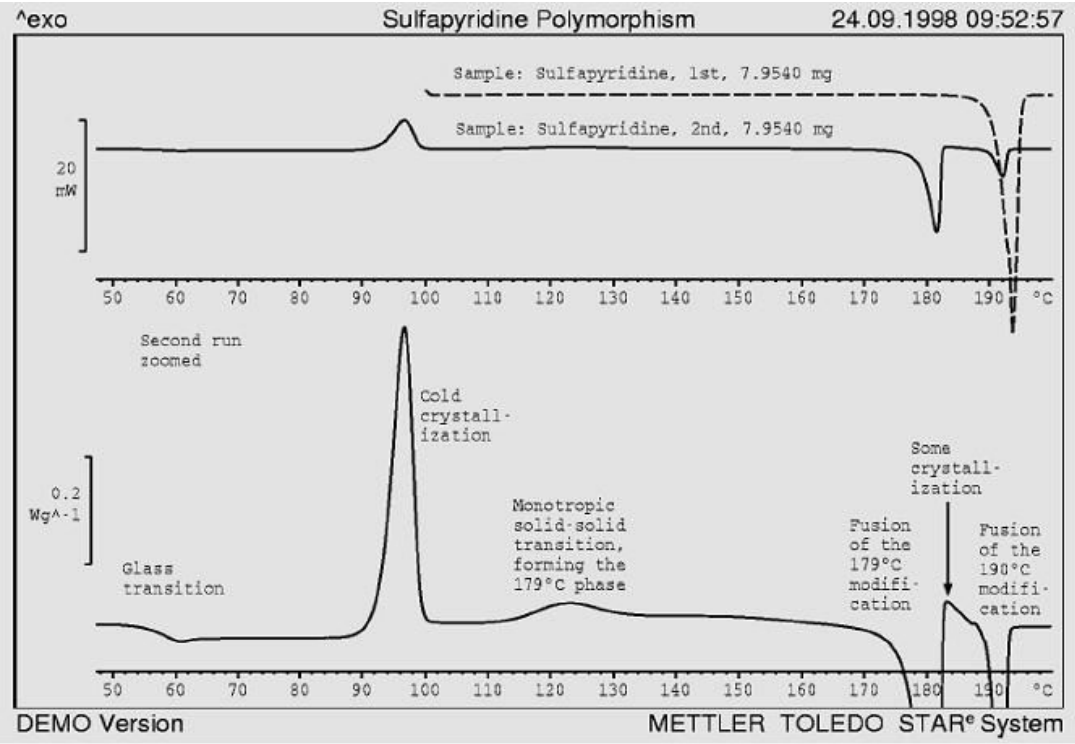


图 2 磺胺嘧啶的同质多晶 DSC 曲线(升温速率 5 K/min)。稳定晶型的熔点为 190° C；单变型的固-固相转变发生在 125° C 时。

高氯酸钾的互变型固-固相转变

高氯酸钾在 300° C 存在一个由斜方晶体向立方晶体的转变，一旦冷却，在略低于平衡温度的温度下，可逆的晶体转变就会发生。由于新的晶核的形成需要时间，因此常有过冷现象发生。新的晶格常常从有缺陷的原始晶格的晶核上生长出来，由于存在不同的晶格缺陷的可能性，因此样品会形成许多不同的单晶，因而就有许多不同的可逆转变。这在图 3 中都有很好地体现：几乎每一种晶型都有自己的放热转变峰。研磨得很细的晶体颗粒会产生一个宽阔的转变峰，这是产生于统计学原因的可能性(见图 3)。

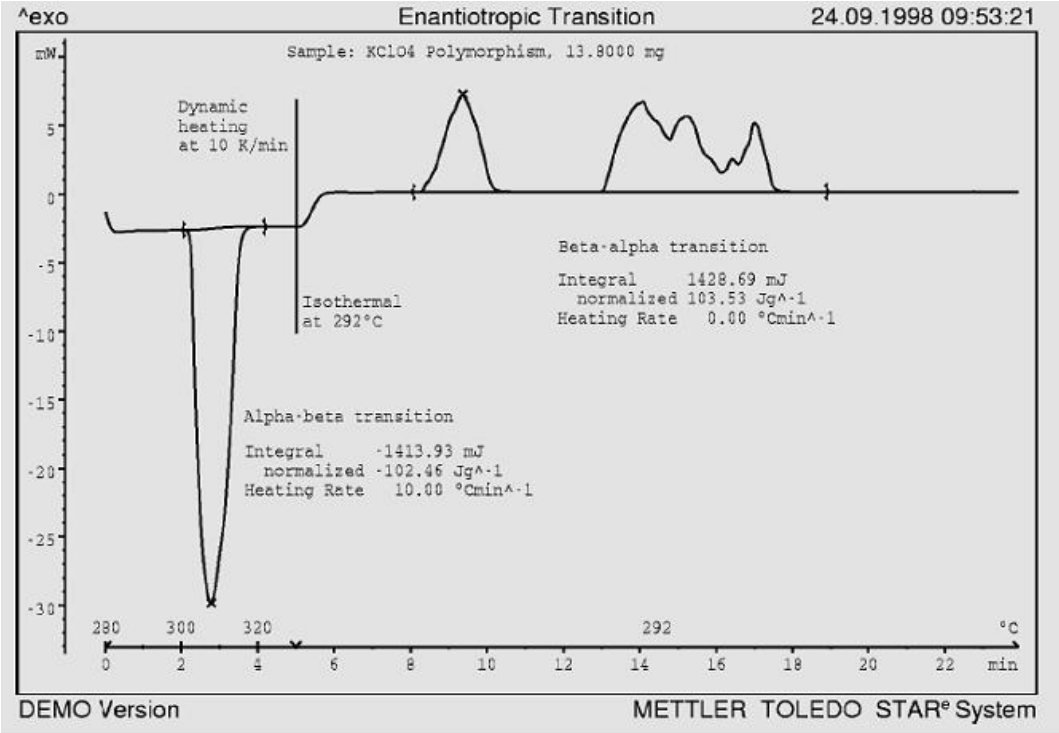


图 3：KCLO4 的晶型转变(样品量 13.8mg，穿孔坩埚，升温速率 10 K/min)。α→β 的转变见左面的曲线:在大约 8° C 的等温可逆相转变曲线，几乎有大约 15 种晶核显示了不同的转变行为。

硫的同素异形体

硫的同素异形体是很典型但也很难理解的一个例子。在室温下稳定的晶型是正交的α － S，它由 S8 分子组成;在 95.6° C,该晶型变成单斜晶型β － S。单斜晶体 S 的熔化温度为 119° C(“理想熔点”)。同时，一些 S4 和 S6 分子形成。这就造成“理想熔点”到“自然熔点”的衰减：α-S 的熔点在 110° C、β-S 的熔点在 114.5° C(见图 4)。

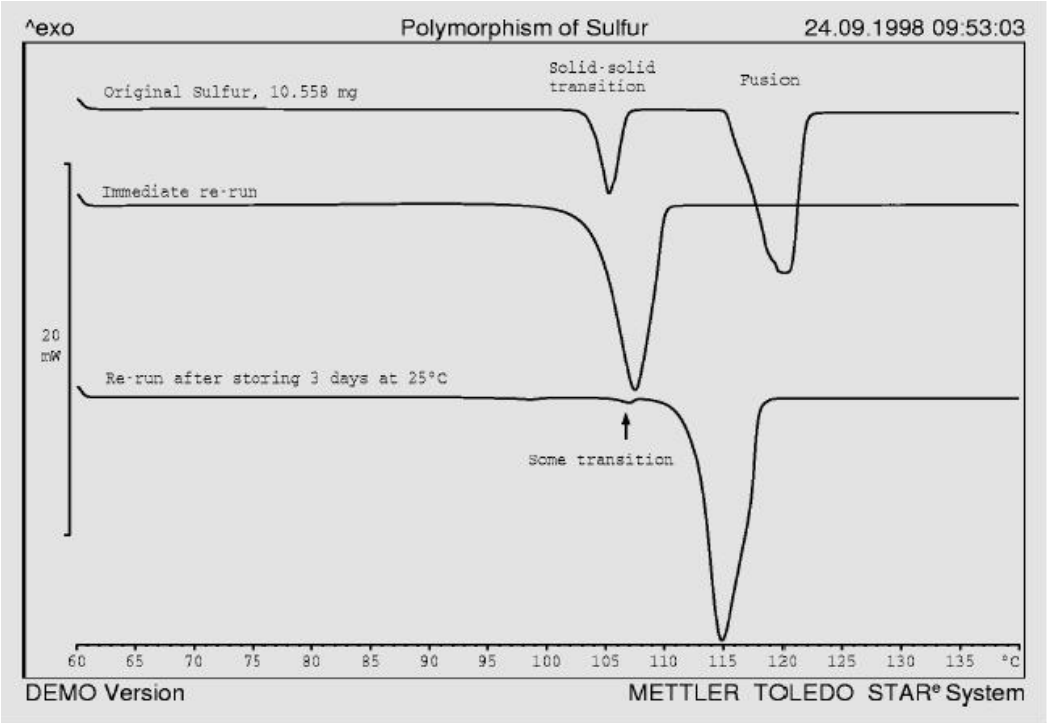


图 4：同素异形体 S 的 DSC 曲线(样品量 10.56 mg,升温速率 5K/min)。

第一次加热扫描时，固-固相转变的相变热为 12J/g，熔融峰出现在理想熔点 119° C。如果将样品以 5 K/min 降温，然后进行二次升温扫描，由于 S 4 和 S 6 的形成，熔融区域明显变小；样品在室温存放三天后的第三次升温扫描：固-固相转变又可见，熔融峰的峰温升至 115° C。

亚稳态的苯基丁氮酮通过液相向稳态相的转变

当苯基丁氮酮第一次被加热时，在稳态的熔化点 105° C 熔化。如果将熔融物降温，就会形成一个无晶体的玻璃态。再次以 5K/min 的速率加热，一个具有较低熔点 102° C 的亚稳态就会出现。在该测量实验中为了提高相近熔融峰的分辨率要采用氦气作净化气(见图 5)。

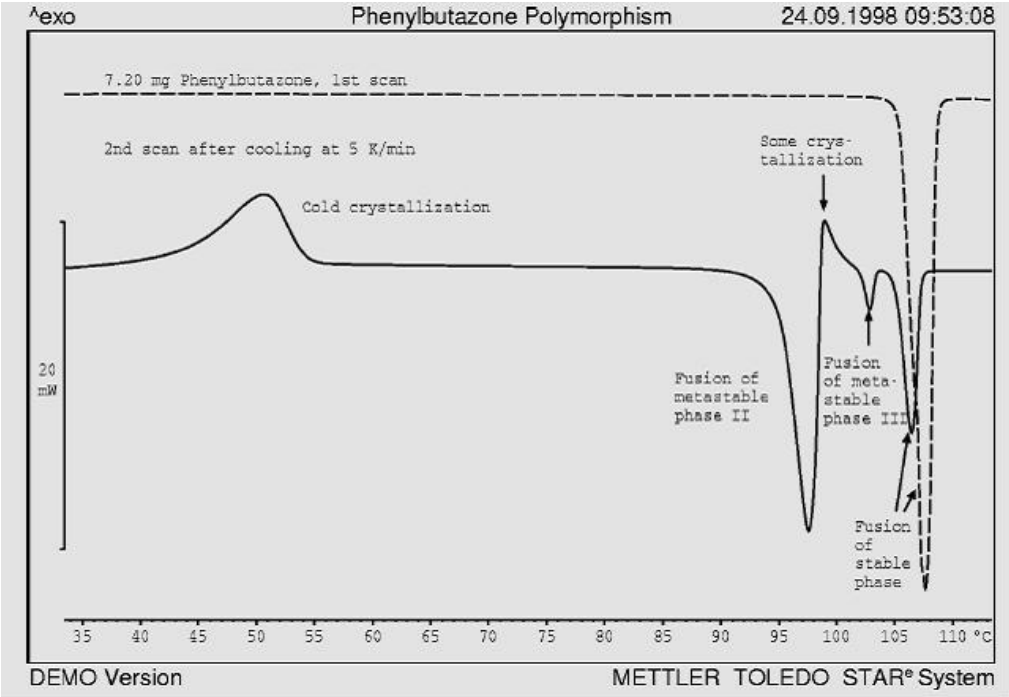


图 5：苯基丁氮酮在氦气气氛下的 DSC 曲线。第一次加热扫描：晶型 I 在 105° C 熔化;第二次升温扫描:亚稳态晶型在 40° C 的结晶(主要是 II 晶型),并在 95° C 熔化。在熔融过程中，较稳定的晶型形成，并在 102° C(III 晶型)和 105° C(I 晶型)熔化。5 K /min 的升温速率对于稳定晶型的形成太快了。

葡萄糖的一水合物的伪同质多晶

在密封性良好的坩埚中，葡萄糖的一水合物在 80~120° C 熔化在自身的结晶水中，在 83° C 的峰看起来象葡萄糖和水的共熔峰，过多的葡萄糖在 120° C 熔化。
样品在穿孔的坩埚中的行为则完全不同：结晶水逸出时，晶型无任何变化。水的逸出大约在 130° C(强烈的吸热峰)，这时无水晶型形成；无水晶型的熔化在 160° C 以下。曲线的形状与穿孔的直径有关：直径 0.05 mm 的小孔容易形成自增压，而直径 2 mm 的小孔则接近于敞口的坩埚(水蒸气产生的压力很快由净化气体带走)。在密封坩埚中的吸热峰的总热量为 176 J/g。而在穿孔的坩埚中水的蒸发热为 400 J/g：1 g 样品释放出 99 mg 水，如果将其乘以水的蒸发热 2300 J/g，得 228 J，228 J 与 176 J 相加得 404。可见二者吻合得相当好(见图 6)。

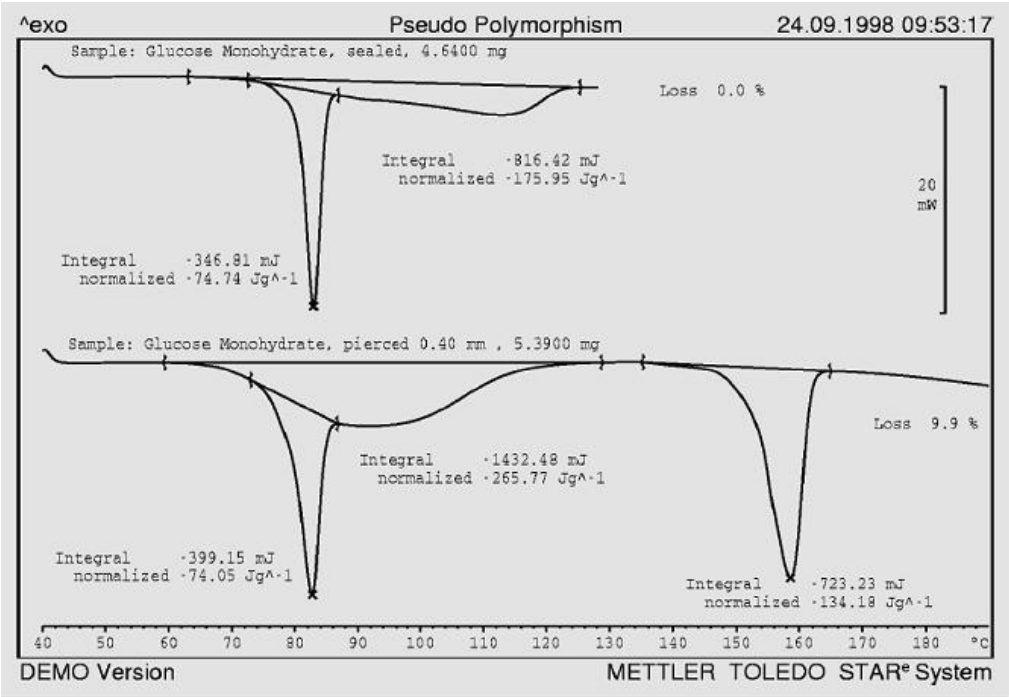
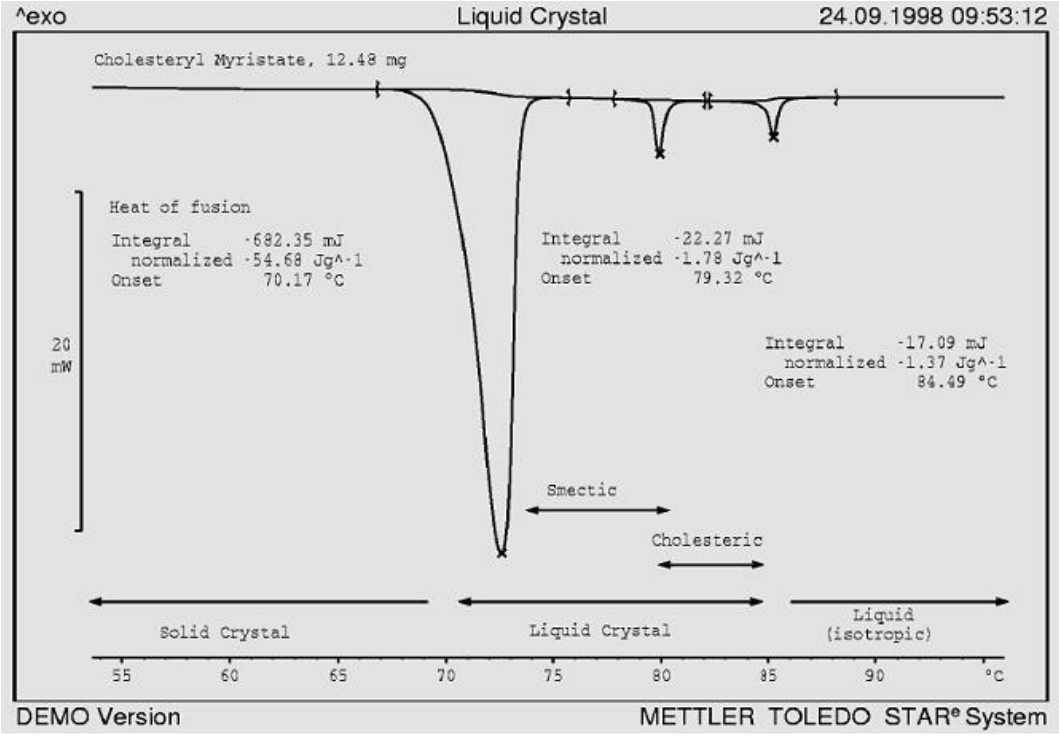


图 6：伪同质多晶的 DSC 曲线(样品量 4.64 mg，升温速率 10 K/min)。上方的曲线是在密封坩埚中的实验结果，前面的尖峰是共熔峰，后面熔融峰的热焓为 176 J/g；下方的曲线是在穿孔(直径 0.4 mm)坩埚中的实验结果：在结晶水逸出地同时，液态相未发生变化。最后无水化合物的熔化在 155° C。

液晶的介晶相转变

DSC 曲线显示出介晶相产生的温度范围。在胆甾醇基十四烷酸盐的例子中，我们可以看到近晶型和胆甾型的介晶相；介晶相相转变的热量大约在 1.8 和 1.4 J/g，与典型的熔融热焓 55 J/g 相比，非常之小(见图 7)。



结论

所有同质多晶之间的转变都有热焓的变化，因此 DSC 是进行此类型研究和质量控制的最理想的实验手段。

为了更好地正确解释 DSC 图谱，各种同质多晶的背景知识是必须的。