

热台偏光显微镜在药物晶型研究中的应用



陈 辉, 王慧洁, 张士博, 李 瑶, 王 欢, 周 浩

正大天晴药业集团股份有限公司 (南京 211100)

【摘要】热台偏光显微镜融合了热分析与偏光显微技术,已成为药物晶型表征的关键手段。该仪器可对药物多晶型开展原位研究,揭示其物理化学性质的差异,包括晶态鉴别(如晶体与无定型)、晶习分析、多晶型筛选、相变动力学(熔融、重结晶、固态相变)、去溶剂化行为及热稳定性等。本文围绕药物研发中的晶型控制需求,结合相关法规要求与实际研发经验,系统阐述热台偏光显微镜在药物多晶型研究中的应用策略,以期药物固体形态的表征、工艺优化与质量控制提供参考。

【关键词】热台偏光显微镜; 药物多晶型; 晶型表征; 晶型控制; 原位研究; 晶习分析; 相变动力学; 工艺优化

【中图分类号】 R91

【文献标识码】 A

Application of hot stage polarizing microscope in the study of drug polymorphism

CHEN Hui, WANG Huijie, ZHANG Shibo, LI Yao, WANG Huan, ZHOU Hao

Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Co. Ltd, Nanjing 211100, China

Corresponding author: ZHOU Hao, Email: zhouhao@cttq.com

【Abstract】The hot stage polarizing microscope combines thermal analysis and polarization microscopy techniques, and has become a key tool of characterization of pharmaceutical polymorphism. This instrument enables in-situ research on drug polymorphs, and reveals differences in their physicochemical properties, including crystal identification (such as crystal and amorphous forms), crystal habit analysis, polymorph screening, phase transition kinetics (melting, recrystallization, solid-state phase transition), desolvation behavior, and thermal stability. This article is based on the crystal form control requirements in drug development, combined with relevant regulatory requirements and practical research experience, to systematically expound the application strategy of hot stage polarizing microscope in the study of drug polymorphism, in order to provide reference for the characterization of drug solid morphology, process optimization, and quality control.

【Keywords】Hot stage polarizing microscope; Drug polymorphism; Characterization of polymorphism; Control of polymorphism; In-situ research; Crystal habit analysis; Phase transition kinetics; Process optimization

偏光显微镜与普通光学显微镜的主要区别在于可将普通光转换为偏振光,从而实现鉴别某一物质是各向同性(单折射性)还是各向异性(双折射性)^[1]。热台偏光显微镜在偏光显微镜的基础上加装了热台,兼具热分析和光学分析功能^[2]。热台通

过温控器实现精准控制,可在恒温、变温及程序控温等条件下研究药物的形态与固态性质。根据《中国药典(2025年版)》四部通则9015“药品晶型研究及晶型质量控制指导原则”^[3],若固体药物存在多晶型现象,且不同晶型对药品的有效性、安全

性或质量可能产生影响,则需对原料药、固体制剂、半固体制剂、混悬剂等中的晶型物质状态进行定性或定量控制。热台偏光显微镜作为药物晶型研究中重要的可视化与原位动态分析工具,其核心价值在于融合光学特性与温度调控能力,为多晶型药物的研发与质量控制提供关键信息。研究人员可根据具体问题的关键点选择合适的测量方法:通过显微镜观察与拍照,可获取多晶型的粒径、颗粒形态、颜色及双折射等信息;连接热台后,则可进行去溶剂化、熔融、固态相变、重结晶及热稳定性等相关研究。此外,热台偏光显微镜的测试结果还可与差示扫描量热法(differential scanning calorimeter, DSC)、热重分析(thermogravimetric analyzer, TGA)、傅里叶变换红外光谱(Fourier transform infrared spectrometer, FTIR)、拉曼光谱等其他技术的分析结果进行综合比对与解析,以进一步验证试验数据的准确性。

1 晶态和无定型态鉴定

当光线穿过各向异性晶体时,会分解为振动平面互相垂直的两束光。除了沿光轴方向外,这两束光的传播速度通常不相等,从而产生两条折射率不同的光线,形成双折射现象,这是晶体的

基本特性之一^[4]。《中国药典(2025年版)》四部通则 9015“药品晶型研究及晶型质量控制指导原则”^[3]在晶型鉴别中指出,可采用偏光显微法通过供试品在晶态与无定型态下偏光效应参数的变化,实现对晶型物质状态的鉴别。无定型态属于各向同性,不产生双折射现象。在偏光显微镜的起偏镜与检偏镜正交配置下,可以清晰区分晶体药物与无定型药物^[1]。此外,无定型药物在一定条件下倾向于转变为稳定的晶型,这一转晶趋势可通过热台偏光显微镜进行观察。将化合物 1 置于载物台上旋转 360°,会呈现短暂的隐失与闪亮现象,其中晶体隐失时与偏振器振动方向所成的夹角称为消失角(图 1)^[4]。Eedara 等^[5]利用热台显微镜观察 HI-TOPK-032 药物,未加热时未观察到双折射现象;加热至 300℃后,仍未出现可见的形态变化(如熔化、结晶析出),表明该药物呈无定型态。在对 TAK-242(resatorvid)的热台显微镜观察中,原始颗粒呈现不规则形状并具有双折射现象,直接证明 TAK-242 为结晶型药物,该结果与 X 射线粉末衍射所显示的强衍射峰一致^[6]。

2 晶习表征

晶习是指晶型一致但生长优势取向不同所导

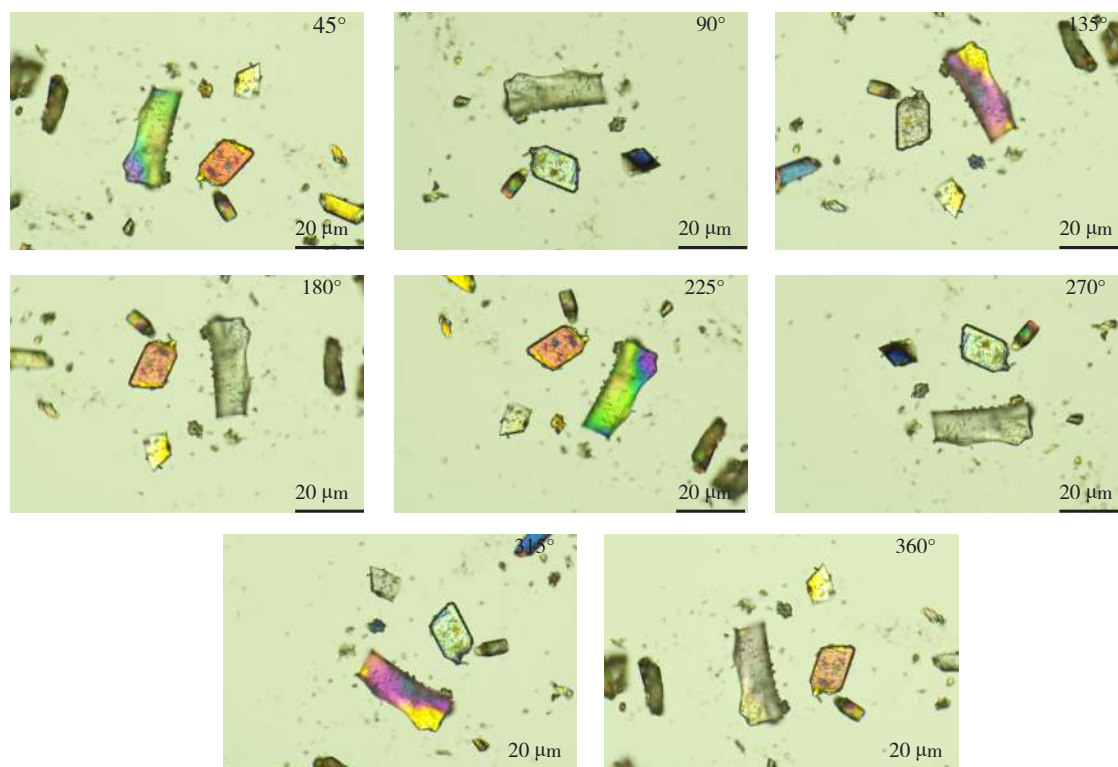


图1 化合物1旋转360°的偏光显微镜图

Figure 1. Polarizing microscope image of compound 1 rotated 360°

致的晶体形貌差异，其在结晶过程中确定。当药物晶体具有不同晶习时，表面暴露的官能团比例会有所差异，从而可能影响晶体的物化性质^[7]。在保持药物内部结构（晶型）不变的前提下，调节其外部结构（如晶习）是改变药物溶解性、稳定性等重要性质的有效途径^[8]。此外，晶习还可能影响药物粉末的流动性、压实性、可注射性、混悬液稳定性及溶出特性。因此，对晶习的表征有助于研发人员识别原料药的批间差异，并保障制剂性能的稳定性。根据几何形状，常见的晶体形态（晶习）可分为3种类型：一维延伸型，如针状或长柱状晶体；二维延展型，如刀片状或板状晶体；三维扩展型，如球状或颗粒状晶体^[4]。如图2所示，为化合物2的同一晶型的不同晶体形态，该差异主要由结晶工艺条件的变化导致。热台偏光显微镜能够充分表征晶习，观察样品形貌，并研究不同晶习样品在加热过程中的稳定性。

3 多晶型表征

多晶型现象是指同一化合物因分子排列形式或构象不同而形成多种晶型的现象^[9]。不同药物晶型往往具有不同的熔点，热台偏光显微镜作为一种有效的多晶型表征工具，可在加热过程中对样品进行实时目视观察。其不仅能确认多晶型的熔融过程并记录相应熔点，还可观测熔融前的固态相变及熔融过程中的转晶行为。该方法尤其适用于熔点差异较小的多晶型表征。热台偏光显微镜记录了多晶型在熔融过程中的转晶现象：化合物1在熔融阶段形成了新晶型，这为多晶型鉴别与晶型筛选提供了重要依据（图3）。Srirambhatla等^[10]利用热台显微镜证实，在地氯雷他定的加热/冷却循环中，低温I型、中间体II型与高温III型3种构象多晶型之间发生两步可逆转变时，母体晶体结构未被破坏，单晶完整性得以保持。

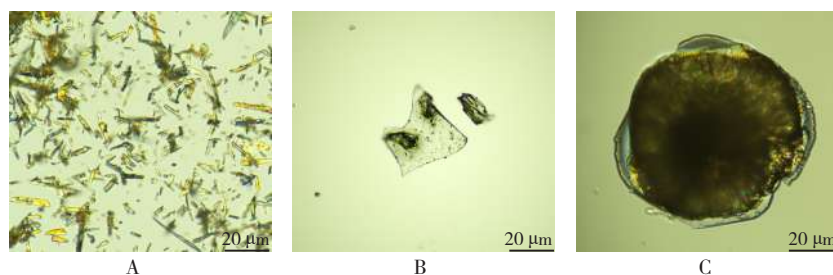


图2 化合物2不同晶体形态

Figure 2. Different crystal forms of compound 2

注：A. 长柱状晶体；B. 板状晶体；C. 球状晶体。

4 溶剂化物去溶剂化

在制药工业中，为获得高纯度、低杂质的固体物质，通常需进行沉淀、结晶或重结晶等分离纯化过程。在此过程中，溶剂残留难以完全避免。若溶剂分子进入并稳定存在于固体物质的晶格结构中，则形成溶剂化物^[4]。溶剂化物的晶格中同时包含药物活性分子与溶剂分子，因此存在去溶剂化的潜在风险。为此，有必要对溶剂化物开展去溶剂化及相变研究，以保障晶型稳定性。

热台偏光显微镜可用于系统考察溶剂与溶剂化物之间的相变关系，有助于更全面掌握药物的理化性质与结晶行为。溶剂化物去溶剂化后的晶型变化主要有3种情形：一是转变为无溶剂晶型且晶体结构发生改变；二是转变为无溶剂晶型但晶体结构保持不变；三是去溶剂后形成无定型态。借助热台偏光显微镜，可明确以下关键信息：①溶剂与药物活性分子之间的相互作用强度；②去溶剂化发生的温度；③去溶剂化的相变过程；④去溶剂化引起的晶型结构变化。

化合物3的晶体初始为透明状态（图4A）；随着温度升高，晶体内溶剂逸出，晶格坍塌并出现裂纹（图4B）；当发生固-固转变时，晶体表面逐渐变暗，但仍保持结构完整性，形成无溶剂晶型（图4C）；温度继续升高后，晶体边缘开始收缩，无溶剂晶型逐渐熔化（图4D）。热台显微镜在溶剂合物表征中能够直接观察加热过程中晶体的形态变化，并确定脱溶剂温度。例如，Salazar-Barrantes等^[11]在对阿托伐他汀钙三水合物晶型I的研究中，观察到在102.6℃下偏振光中黄色晶体内的黑点消失，对应晶型I的脱水过程。此外，热台显微镜还可结合DSC图谱，共同确认溶剂化物的结晶度、熔点等性质，为其热行为及

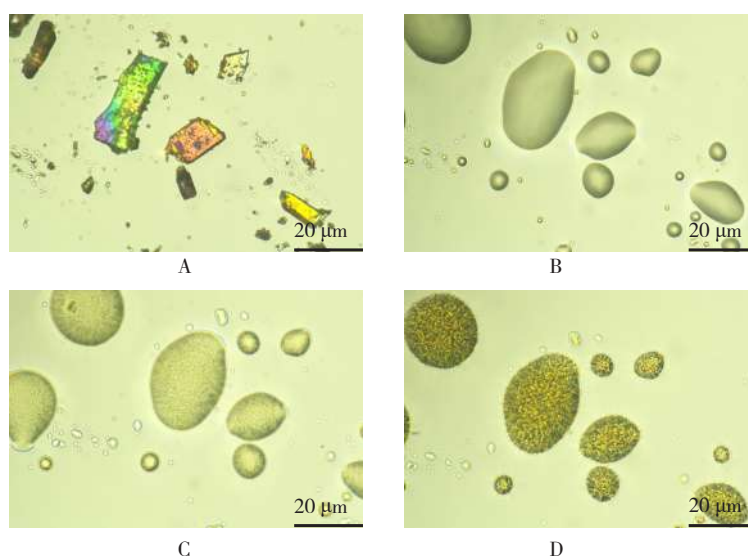


图3 化合物1熔融转晶

Figure 3. Melting-induced crystal transformation of compound 1

注：A. 原始状态；B. 熔融状态；C. 熔融转晶初始状态；D. 熔融转晶结束状态。

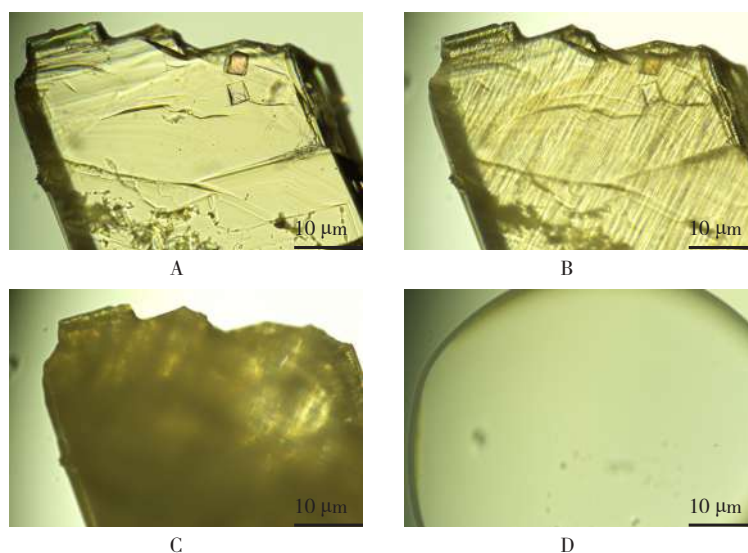


图4 化合物3溶剂合物去溶剂及固-固转变

Figure 4. Solvent removal and solid to solid transformation of compound 3 solvate

注：A. 原始状态；B. 失溶剂状态；C. 固-固转变状态；D. 熔融状态。

固态表征提供关键的可视化证据。在 4,4'-二氨基二苯砷水合物的表征中，热台显微镜与 DSC 分别提供了相变过程的形态学观察与热力学数据：水合物脱水后发生固-固转变，转化为晶型 II，该过程主要表现为双折射增强；通过使用密封 DSC 坍塌，研究人员进一步对相变的热力学特征进行了量化分析^[12]。

5 无定型固体分散体表征

无定型固体分散体属于热力学不稳定体系，在生产、储存及溶解过程中易发生相分离，可能导致

结晶及药物性质变化^[13]。相分离表征主要包括结晶度测定与无定型相态分析，以区分均一相态、相分离状态及部分结晶的固体分散体。偏光显微镜能够有效鉴别无定型固体分散体的相态均一性与结晶相态，从而对其质量进行监控。通过观察测试过程中样品的外形变化及载体与原料药是否发生共熔等现象，可直观判断固体分散体的转晶情况。

化合物 4 的均一相无定型固体分散体在熔融过程中状态一致，未出现相分离（图 5）。然而，部分结晶的无定型固体分散体在熔融时发生相分离，呈现载体与结晶型原料药两种不同

状态 (图6)。在对无定型氯巴占的热行为研究中, 研究人员结合热台显微镜与 DSC 技术, 揭示了其玻璃化转变、结晶及熔化过程的特征: 在 60~90℃ 范围内观察到玻璃化转变现象, 但未发现双折射晶核生成 (表明该阶段未发生结晶), 这与 DSC 图谱中“无定型固体”的特征相符; 继续加热至 92~160℃ 时, 热台显微镜观察到大量晶体生长 (本体结晶), 对应于 DSC 中与结晶相关的热信号; 新生成的晶体在约 180℃ 开始熔化, 至 190℃ 左右完全熔化, 该温度范围与 DSC 中的熔化峰吻合^[14]。

此外, 在无定型固体分散体的制备与表征中, 热台显微镜可通过直接观察热诱导下的形态变化, 快速评估药物-聚合物混溶性, 辅助筛选适宜载体、确定合理工艺参数, 并对相态均一性及转晶情况进行评价, 还可与其他分析技术协同验证无定型分散体的稳定性^[15-19]。

6 共晶筛选

共晶药物是指两种或以上不同分子以固定化学计量比, 通过非离子键 (如氢键) 在同一晶格中结合形成的晶体物质。其中一种分子为活性药

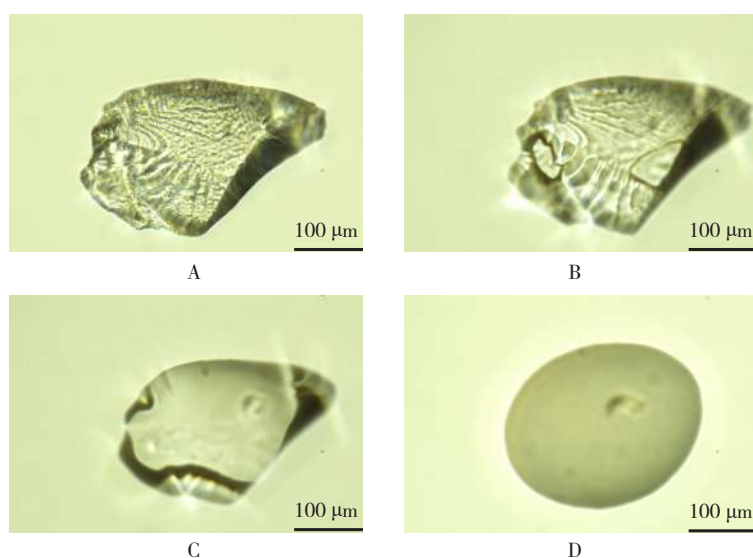


图5 化合物4均一相态的无定型固体分散体

Figure 5. Amorphous solid dispersion of compound 4 in homogeneous phase

注: A. 原始状态; B. 初始熔融状态; C. 熔融中期; D. 完全熔融。

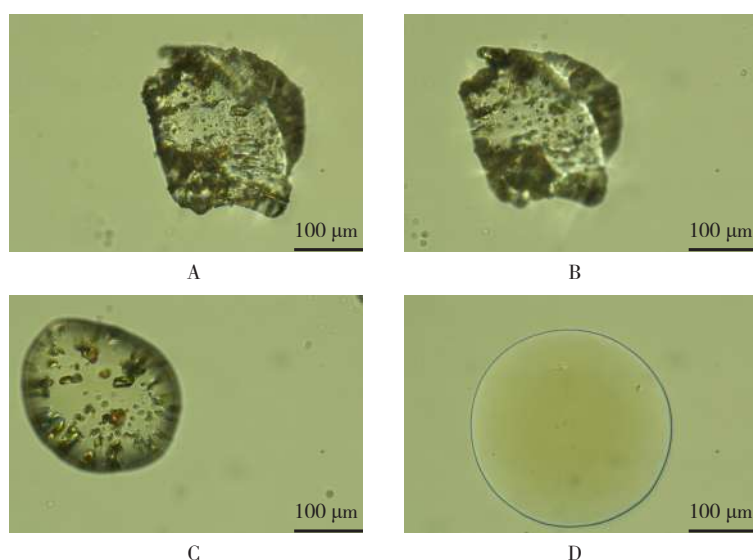


图6 化合物4部分结晶的无定型固体分散体

Figure 6. Partially crystallized amorphous solid dispersion of compound 4

注: A. 原始状态; B. 初始熔融状态; C. 熔融中期; D. 完全熔融。

物成分,另一种为与之非离子键结合的配体,该配体通常为挥发性物质,且不能是溶剂或水^[20]。热台偏光显微镜因样品用量少、操作简便、检测迅速,已广泛应用于共晶的初步筛选。在熔融状态下,若两组分之间存在相互作用,则可能在混合熔融过程中形成新的复合物——共晶,并可通过显微镜观察到晶体生成。

当化合物 5 (图 7A) 完全熔融后,逐渐浸润共晶配体 (图 7B); 随着配体熔融并与化合物 5 发生相互作用,形成条状共晶相 (图 7C); 待配体完全熔融后,形成完整的共晶相 (图 7D)。

Wicaksono 等^[21]联合应用 DSC、FTIR 及热台偏

光显微镜研究酮洛芬共晶体系时发现:在酮洛芬-己二酸体系中,热台显微镜显示其接触区域在加热和冷却过程中无明显形态变化,表明两组分间不存在固态相互作用;而在酮洛芬-异烟酰胺体系中,接触区域观察到新固体的形成,直观证实了两组分之间存在相互作用,该结果与 FTIR 所证实的固态相互作用一致。在药物共晶筛选领域,热台显微镜常与混合熔融法结合,通过观察混合区域在热条件下的物理变化(如相分离、共晶形成或固溶体生成等)进行共晶筛选,例如 Berry 等^[22]曾应用热台显微镜技术筛选烟酰胺与 7 种原料药的共晶体系。

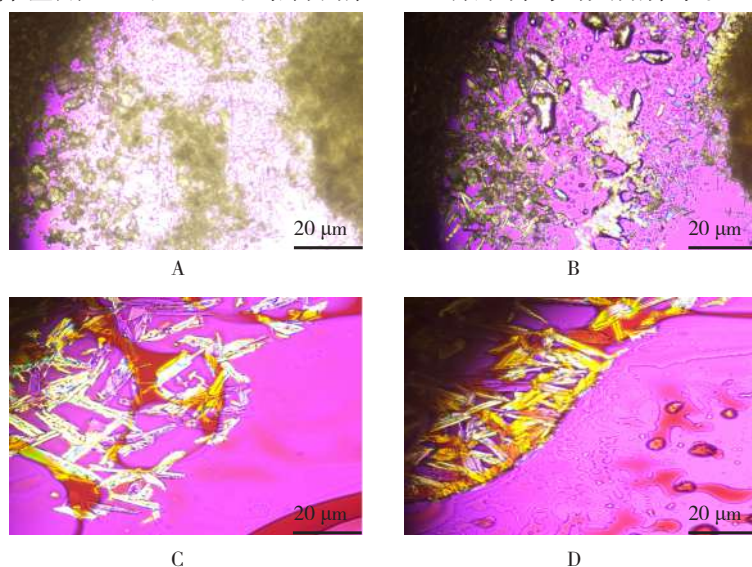


图7 化合物5共晶筛选

Figure 7. Cocystal screening of compound 5

注: A. 左侧共晶配体-呈颗粒状,右侧活性药物成分-呈针簇状; B. 活性药物成分熔融; C. 共晶形成初期; D. 共晶完全形成。

7 结语

热台偏光显微镜具备“温度-光学-形态”三位一体的分析能力,可快速表征活性药物成分的固态性质。在测试过程中,既能对待测样品进行实时目视观察,还可记录温度介导下样品的物理与化学性质变化。本文基于药物研发中晶型研究的实际经验,系统总结了热台偏光显微镜在晶态与无定型态鉴别、晶习表征、多晶型分析、溶剂化物去溶剂化研究、无定型固体分散体表征以及共晶筛选等方面的应用实例,为药物晶型研究提供了一种低成本、高效率的研究手段。随着技术创新与行业发展的需求,热台偏光显微技术已逐渐与 DSC、红外光谱、拉曼光谱、TGA 等技术联用,未来将在药物晶型研究中发挥更广泛的作用。

参考文献

- 1 王亚男,李芳,程锦,等. 无定形药物固相表征技术的研究进展及应用[J]. 药学与临床研究, 2022, 30(3): 246-251, 255. [Wang YN, Li F, Cheng J, et al. Recent progress and application in characterization techniques of amorphous pharmaceutical solids[J]. Pharmaceutical and Clinical Research, 2022, 30(3): 246-251, 255.] DOI: 10.13664/j.cnki.pcr.2022.03.002.
- 2 徐维盛,周浩辉,吕扬. 热载台显微分析技术在晶型研究中的应用[A]. 第二届中国晶型药物研发技术研讨会会议论文集[C]. 北京: 医药卫生科技, 2010: 53-56.
- 3 中国药典 2025 年版. 四部[S]. 2025: 612-615.
- 4 张建军,钱帅,高缘,编. 晶型药物研发理论与应用[M]. 北京: 化学工业出版社, 2019: 282.
- 5 Eedara BB, Manivannan B, Alabsi W, et al. Comprehensive physicochemical characterization, in vitro membrane permeation, and in vitro human skin cell culture of a novel TOPK inhibitor, HI-TOPK-032[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(21): 15515. DOI: 10.3390/ijms242115515.

- 6 Ruiz VH, Encinas-Basurto D, Sun B, et al. Design, physicochemical characterization, and in vitro permeation of innovative resatorvid topical formulations for targeted skin drug delivery[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(4): 700. DOI: [10.3390/pharmaceutics14040700](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14040700).
- 7 王欣雨, 俞卡茜, 周新波, 等. 晶习对辛伐他汀氧化稳定性的影响[J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(1): 65–70. [Wang XY, Yu KQ, Zhou XB, et al. Influence of crystal habit on oxidation stability of simvastatin[J]. *Drugs & Clinic*, 2023, 38(1): 65–70.] DOI: [10.7501/j.issn.1674-5515.2023.01.009](https://doi.org/10.7501/j.issn.1674-5515.2023.01.009).
- 8 吴萍, 黄国传, 刘文鹏, 等. 不同晶习他克莫司一水合物晶型的表征研究及稳定性考察[J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(14): 1856–1862. [Wu P, Huang GC, Liu WP, et al. Study on the characterization and stability of different crystal habits of tacrolimus monohydrate[J]. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*, 2022, 39(14): 1856–1862.] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.14.010](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.14.010).
- 9 国家药监局药审中心. 《化学仿制药晶型研究技术指导原则(试行)》[EB/OL]. (2021–12–23) [2025–06–08]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0865981f43397249e373ee6d6e5bd66b>.
- 10 Sriramhatla VK, Guo R, Dawson DM, et al. Reversible, two-step single-crystal to single-crystal phase transitions between desloratadine forms I, II, and III[J]. *Cryst Growth Des*, 2020, 20(3): 1800–1810. DOI: [10.1021/acs.cgd.9b01522](https://doi.org/10.1021/acs.cgd.9b01522).
- 11 Salazar-Barrantes KA, Vega-Baudrit JR, Navarro-Hoyos M, et al. Thermoanalytical techniques applied to the solid-state characterization of atorvastatin calcium trihydrate form I[J]. *Chem Thermodyn Therm Anal*, 2024, 14: 100130. DOI: [10.1016/j.ctta.2024.100130](https://doi.org/10.1016/j.ctta.2024.100130).
- 12 Braun DE, Griesser UJ. Supramolecular organization of nonstoichiometric drug hydrates: dapson[J]. *Front Chem*, 2018, 6: 31. DOI: [10.3389/fchem.2018.00031](https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00031).
- 13 Li N, Cape JL, Mankani BR, et al. Water-induced phase separation of spray-dried amorphous solid dispersions[J]. *Mol Pharm*, 2020, 17(10): 4004–4017. DOI: [10.1021/acs.molpharmaceut.0c00798](https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00798).
- 14 Marcos Valdez MM, Sanchez J, Bertotto ME, et al. The amorphous state of the antiepileptic clobazam: preparation and characterization[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2025, 26(5): 105. DOI: [10.1208/s12249-025-03101-y](https://doi.org/10.1208/s12249-025-03101-y).
- 15 Agrawal AM, Dudhedia MS, Zimny E. Hot melt extrusion: development of an amorphous solid dispersion for an insoluble drug from mini-scale to clinical scale[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2016, 17(1): 133–147. DOI: [10.1208/s12249-015-0425-7](https://doi.org/10.1208/s12249-015-0425-7).
- 16 Kapourani A, Tzakri T, Valkanioti V, et al. Drug crystal growth in ternary amorphous solid dispersions: effect of surfactants and polymeric matrix-carriers[J]. *Int J Pharm X*, 2021, 3: 100086. DOI: [10.1016/j.ijpx.2021.100086](https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2021.100086).
- 17 Pardhi VP, Jain K. Impact of binary/ternary solid dispersion utilizing poloxamer 188 and TPGS to improve pharmaceutical attributes of bedaquiline fumarate[J]. *J Drug Deliver Sci Technol*, 2021, 62: 102349. DOI: [10.1016/j.jddst.2021.102349](https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102349).
- 18 Butreddy A, Almutairi M, Komanduri N, et al. Multicomponent crystalline solid forms of aripiprazole produced via hot melt extrusion techniques: an exploratory study[J]. *J Drug Deliver Sci Technol*, 2021, 63: 102529. DOI: [10.1016/j.jddst.2021.102529](https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102529).
- 19 Simões MF, Pinto RMA, Simões S. Hot-melt extrusion in the pharmaceutical industry: toward filing a new drug application[J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(9): 1749–1768. DOI: [10.1016/j.drudis.2019.05.013](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.05.013).
- 20 李鹏丽, 贾兰妮, 步玉如, 等. 药物共晶及其连续热熔挤出制备技术研究进展[J]. *医药导报*, 2023, 42(7): 984–988. [Li PL, Jia LN, Bu YR, et al. Research progress on continuous melt extrusion of pharmaceutical co-crystals[J]. *Herald of Medicine*, 2023, 42(7): 984–988.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2023.07.007](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2023.07.007).
- 21 Wicaksono Y, Setyawan D, Siswandono S. Analysis of solid-state interactions of ketoprofen-coformer binary mixtures by DSC and hot stage microscopy[J]. *Molekul*, 2020, 15(2): 121–129. DOI: [10.20884/1.jm.2020.15.2.638](https://doi.org/10.20884/1.jm.2020.15.2.638).
- 22 Berry DJ, Seaton CC, Clegg W, et al. Applying hot-stage microscopy to co-crystal screening: a study of nicotinamide with seven active pharmaceutical ingredients[J]. *Cryst Growth Des*, 2008, 8(5): 1697–1712. DOI: [10.1021/cg800035w](https://doi.org/10.1021/cg800035w).

收稿日期: 2025 年 06 月 08 日 修回日期: 2025 年 08 月 21 日
本文编辑: 钟巧妮 李 阳