



有机小分子多晶型控制研究进展: 以药物为例

刘玉敏, 闫东鹏*

北京师范大学化学学院, 北京 100875

* 联系人, E-mail: yandp@bnu.edu.cn

2022-01-20 收稿, 2022-03-26 修回, 2022-04-21 接受, 2022-04-24 网络版发表

国家自然科学基金(21771021, 21822501, 22061130206)、北京市自然科学基金(JQ20003)、霍英东教育基金(171008)和北京新星计划(xx2018115)资助

摘要 分子多晶型在医药、染料、颜料、光电材料和炸药等多个材料与化学工业领域产生了重大影响. 设计科学合理的结晶过程以获得符合质量要求的特定晶型产品是多晶型化合物生产阶段的主要目标之一. 本文立足于多晶型的控制, 简单介绍了多晶型的概念与分类, 重点探讨了近年来有机小分子多晶型(特别是药物晶体)的调控方法, 并对目前多晶型控制方向存在的问题进行了总结与展望.

关键词 结晶, 多晶型控制, 伴随多晶型, 消失多晶型

结晶(crystallization)是一个超分子(supramolecule)组装过程, 通过这个过程, 流体中随机组织的分子、离子或原子聚集在一起形成一个有序的三维分子阵列, 我们称之为晶体(crystal)^[1,2]. 作为化学工程领域最古老的单元操作之一^[3], 结晶技术被广泛应用于化学和工艺工程的重要领域, 是许多药物和精细化学品开发和生产中的一个重要步骤. 结晶涉及晶体成核与生长两个基本阶段, 其中晶体成核关注分子晶簇及临界晶核的形成, 而晶体生长关注临界晶核长成宏观晶体的过程. 由于分子间相互作用具有多变性且分子具有形状, 在不同结晶条件(溶剂、组成、纯度、温度、压力等)下, 最大限度空间填充和最强可能相互作用利用之间的竞争可以导致不同晶体结构(具有相同成分和相似能量)成核与生长, 这种现象被称为多晶型(polymorphism)现象^[4]. 由于同一分子的不同多晶型具有独特的晶体结构, 因此不同多晶型也将具有特定的物理化学性质. 为了生产质量一致的晶体消费产品, 在可控和可重复条件下获得特定目标晶型至关重要. 一个多世纪以来, 控

制多晶型的形成, 尤其是难结晶的多晶型, 一直是化学工业中的一个重要问题. 近些年, 人们开发了许多控制多晶型的方法, 如晶种、添加剂、溶剂、过饱和度等方法. 随着研究的不断深入, 又涌现出许多新型晶型调控策略, 如模板剂、微流体、纳米多孔基质等方法. 本文立足于多晶型的控制, 简单介绍了多晶型的概念与分类, 重点探讨了近年来有机小分子多晶型(特别是药物晶体)的调控方法, 并对目前多晶型控制方向存在的问题进行了总结与展望.

1 多晶型基本概念

化合物主要是以无定型或晶体形式存在. 无定型指化合物内部分子呈现局部有序, 但长程无序的状态; 晶体是由内部分子按一定规则有序排列形成的晶胞构建而成^[3]. 晶体可以由单一化合物分子构成, 也可以由多种化合物分子共同组成. 例如, 为了便于对药物研究中不同固体形态加以区分, 目前普遍认同的分类方式主要为药物多晶型、无定型、溶剂化合物、盐和共晶,

引用格式: 刘玉敏, 闫东鹏. 有机小分子多晶型控制研究进展: 以药物为例. 科学通报, 2022, 67: 2352–2365

Liu Y M, Yan D P. Progress on polymorph control in small organic molecules: Pharmaceuticals as an example (in Chinese). Chin Sci Bull, 2022, 67: 2352–2365, doi: [10.1360/TB-2022-0104](https://doi.org/10.1360/TB-2022-0104)

如图1所示^[2,5]。

多晶型, 即同一化合物以多种晶体结构结晶的现象, 在这些结构中, 分子具有不同的堆积和/或构象排列, 因此, 多晶型可以分为堆积多晶型(packing polymorphism)和构象多晶型(conformational polymorphism)^[6]。堆积多晶型是刚性分子或具有固定构象的柔性分子在不同晶体结构中由于分子排列方式不同而形成的不同晶体形式; 构象多晶型是由于分子构象不同导致结构不同的晶体形式, 二者直观上的差异可以从图2中获得^[7,8]。

一般来讲, 化学上完全相同的分子形成的晶体, 其结构中分子排列是由单位晶胞及对应特定晶胞群的晶体学对称操作决定的, 只要了解一个晶体分子的原子坐标以及晶格对称性, 就可以有效导出晶体无限延伸的三维结构^[9]。但在某些晶体中, 化学上相同的分子之间没有晶体对称性的联系, 占据着不同的独立位置, 即晶体结构的不对称单元中含有一个以上的分子, 这类晶体对应于 $Z' > 1$, 即高 Z' 结构(图2(c)中含有两个不依赖于对称性的构象异构体分子。图3给出了3-甲氧基苯甲酸 $P2_1/c$ 晶型和 $P2_1/n$ 晶型晶体结构中不对称单元分子数), 与 $Z' = 1$ 普通晶体相反, 其中, Z' 是晶体学晶胞中分子单元的数目除以独立的位置数目, 可以用来描述晶

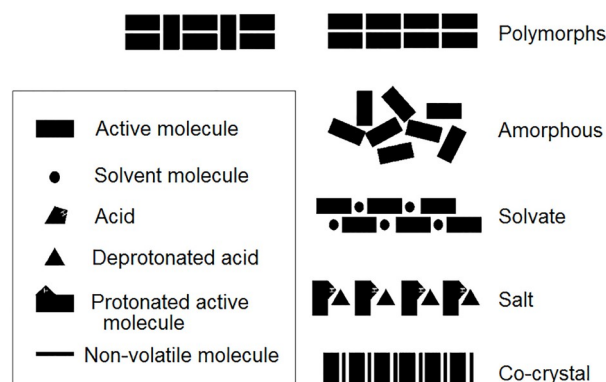


图1 固体物质的几种形态^[2]

Figure 1 Schematic depiction of various types of solid forms^[2]

体结构不对称单元中独立位置的分子数目。在某种意义上说, 高 Z' 结构是一个已被人们熟知多年的概念, 由于缺乏大量的结构数据, 造成人们对高 Z' 结构认识的缺乏与忽略, 晶体主流文献中很少被提及。随着表征设备的不断改进、计算机技术的不断发展及人们对研究复杂体系能力的不断提高, 这使得许多复杂的晶体结构能够轻松地得到解析和完善, 从而促进了高 Z' 结构的出现以及人们对高 Z' 结构兴趣的增长^[9~11]。剑桥结构数据库(Cambridge Structural Database, CSD)最新统计数

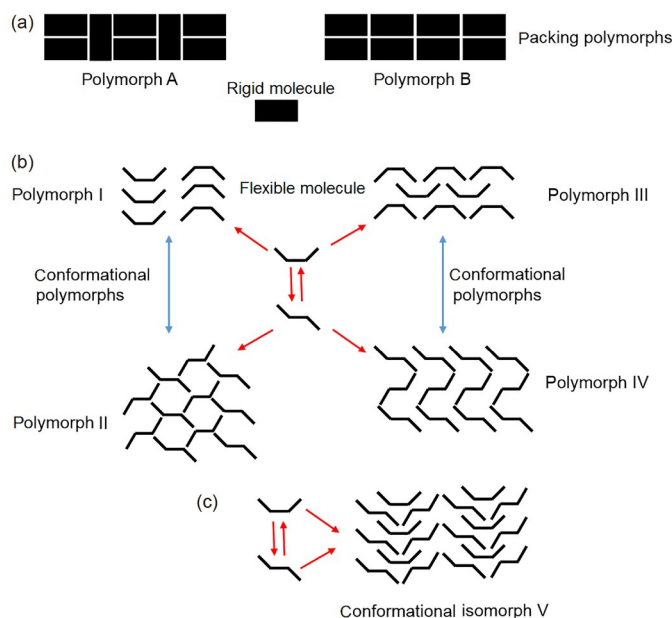


图2 堆积多晶型和构象多晶型示意图^[7]。(a) 刚性分子多晶型A和B的堆积排列; (b) 构象柔性分子的堆积排列I~IV; (c) 两个不依赖于对称性的构象异构体分子的堆积排列($Z' > 1$)V

Figure 2 Schematic depiction of packing polymorphism and conformational polymorphism^[7]. (a) Polymorphs A and B for a rigid molecule; (b) a conformationally flexible molecule has a greater number of packing arrangements, I~IV; (c) two symmetry-independent molecules ($Z' > 1$) in conformational isomorph V

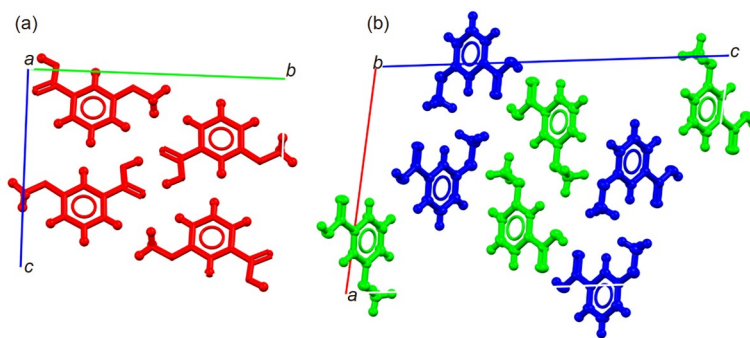


图3 3-甲氧基苯甲酸 $P2_1/c$ 晶型(a)和 $P2_1/n$ 晶型(b)晶体结构不对称单元中分子数. (a) $Z'=1$; (b) $Z'=2$

Figure 3 Number of molecules in the asymmetric unit of crystal structure of 3-methoxybenzoic acid $P2_1/c$ (a) and $P2_1/n$ (b) form. (a) $Z'=1$; (b) $Z'=2$

据显示, 大约9%的晶体其结构中化学性质相同的分子不通过晶体的对称性相关联, 而是占据着晶体结构的不同独立位置^[9], 且 $Z'>1$ 的结构在多晶型中发生率约是其在CSD所有晶体结构中发生率的2倍^[10~14]. 调研还发现以 $Z'>1$ 纯形式结晶的分子可能比以 $Z'=1$ 纯形式结晶的分子更倾向于形成共晶, $Z'>1$ 的晶体材料在结构上与共晶是密切相关的, 这间接引起了科学界的广泛兴趣. 尽管高 Z' 结构是目前研究者广泛关注的话题, 但关于高 Z' 结构发生的根本原因一直未被完全理解. 目前存在一些代表性的观点, Desiraju^[11]认为, 高 Z' 晶型可以直接与低 Z' 晶型相比较, Z' 可变的多晶型体系可能最能揭示高 Z' 结构的秘密, 并且具有高 Z' 结构的晶型还被认为是“正在结晶的晶体”, 这意味着它代表了结晶过程中不稳定的高能晶体形式. 换句话说, 高 Z' 晶型是一种动力学形式, 最终会朝着低 Z' 的热力学稳定晶型方向转化. Nangia课题组^[15]指出, 从熔融或升华等快速结晶条件下获得高 Z' 晶型的可能性更高, 这似乎也可以推断高 Z' 晶型的动力学性质. 2015年, Steed课题组^[9]在他们开创性的工作中批判性地回顾了高 Z' 结构产生的原因, 指出 Z' 数是一种复合描述, 其根源是许多不同的真实现象, 如果我们想要一个“单一的解释”, 那么只能简单地认为真实晶体是不完美的, 而传统的晶体学是非理想固体分子的理想化描述. 事实上, 对于高 Z' 结构普遍是亚稳态的单一解释在许多情况下都是不准确的, 尽管确实存在一些(可能是大多数)多晶型体系, 其中 $Z'>1$ 晶型不如 $Z'=1$ 晶型稳定, 但也存在其他一些情况, 如有些多晶型体系只有 $Z'>1$ 晶型, 而没有相应的 $Z'=1$ 晶型; 也有一些体系其中高 Z' 结构实际上是最稳定的晶型^[16~20]. 另外, 高 Z' 晶体也不是“在途中”或未完全结晶的晶体形式^[11,21], 它们有完整的周期性有序结构^[22]. 除此之外,

科学家还提出了其他一些原因, 如更好地相互作用、堆积效率、伪对称性及能量构象等, 但都尚未达成共识. 近年来, 通过CSD数据的统计调查, 我们获得了关于决定晶体结构及其 Z' 值的分子间相互作用的大量信息. 这些观点主要依赖于随后对这类晶体超分子化学的逐项研究, 它们代表的合理化充其量也只是微弱的预测. 总体来讲, 上述观点对高 Z' 晶体的出现仅给出了结构层面的解释. 尽管基于CSD可用数据的统计调查指出晶体中形成多个不对称独立分子的几种可能因素, 但是根据目前的知识水平, 人们只能分析给定化学物质的结构. 2021年, Davey课题组^[23]首次揭示了一个拥有许多可旋转键的分子, 并且因此在其晶体不对称单元中有多个分子, 并不意味着构象将支配其成核和结晶的能力. 事实上, 构象变化只是许多有助于和控制结晶动力学的活化过程之一, 其在整个过程中的相对重量将根据系统而变化. 综合看来, 稳定的 $Z'>1$ 晶体结构的形成是由多个因素的微妙平衡引起的, 要在此领域上进行先验性预测的最终目标仍遥不可及, 这无疑加强了对发现具有高 Z' 晶型的化学体系的需求.

2 伴随多晶型及消失/难结晶多晶型

多晶型是一种普遍现象, 据统计约90%的小分子药物化合物都存在多晶型行为^[5,6]. 多晶型的出现在医药、染料、颜料、光电材料和炸药等多个材料与化学工业领域产生了重大影响^[24~28]. 由于不同的晶型, 具有诸如不同的溶解度、可加工性、吸湿性、化学和物理稳定性以及生物利用度等^[29,30], 因此, 在可控和可重复的条件下获得特定的多晶型产品是必不可少的, 这对制药行业尤为重要. 新的晶型由于表现出不同的物理化学特性, 它们的出现可能令人不安且存在问题, 这对

研发甚至会对化合物的市售产品造成影响。因此,药品的成功研发,需要对所有涉及的原料药和赋形剂的固态行为进行全面了解。在药物研发早期,对药物进行固体形式的全面筛选是必不可少的环节,筛选的目的是发现所有可能的结晶相,并确定适合制剂开发的最佳固体形式。通常,人们采用多种结晶技术,在数百次乃至数千次的实验尝试中寻找最稳定的晶体形式^[31],图4详细阐述了多晶型筛选的经典方法^[32]。但是,经过大量的研究^[33,34],人们发现绝大多数分子都有多晶型^[14],而且掺杂或故意加入相关晶体的晶种会对新晶型的产生有显著影响,因此,在多晶型筛选时覆盖所有可能的结晶条件是不现实的^[35-38]。

在实际结晶过程中,化学研究者常常对多晶型的表现感到困惑,比如同一批次的晶体产品具有可变的(扩散的)熔点、不一致的物理性质(电导率、导热率、过滤速率、干燥时间、流动性、可压片性、溶解度等)或同一批次化学纯的材料中具有两个(或更多)不同颜色或不同形状的晶体。这些现象的出现都是因为特定的结晶条件导致了多晶型材料的同时产生,即伴随多晶型现象。伴随多晶型是指在相同的晶体生长条件下,从相同的溶剂和结晶器中两种或多种晶型产品同时结晶的现象。伴随多晶型的出现严重影响了晶体产品的质量,如晶型纯度、稳定性和药效等,甚至对药物产品的后续处理,如过滤、干燥、存贮及运输等工艺

过程也产生了严重的影响。当多晶型体系处于特定的热力学状态或具有竞争关系的动力学过程有相同的作用或相近的速率时,伴随多晶型现象更容易出现。

除此之外,人们也会经常遇到,在筛选实验完成后较长时间内,新的晶体形式可能会意外出现,而初始晶型会消失,尽管这是以前在很长一段时间内经常获得的晶体形式,但是采用与原先相同的结晶步骤初始晶型也很难被重复制备,这些被称为消失的多晶型或者难以结晶的多晶型现象。消失的多晶型或者难以结晶的多晶型现象例子较多,最大的晶型消失案例是抗溃疡药盐酸雷尼替丁。该药物在生产近4年后突然产生了一种新的、具有更好过滤和干燥性能的晶型2,尽管研发人员一直尝试相同的生产工艺,希望能重新获得晶型1。然而,得到的产品全部为晶型2,这引发了葛兰素史克和加拿大Novopharm公司著名的专利诉讼^[39]。显然,消失的多晶型或难以结晶多晶型的出现意味着我们对其生产过程失去了控制。一个多世纪以来,控制多晶型的形成,尤其是消失或者难结晶的多晶型,一直是化学工业领域中的一个重要难题。尽管关于消失的多晶型研究报道很多,但对于“难以捉摸”^[40-42]或“难以结晶”^[43,44]的多晶型现象一直未能得到解答,至今仍然是科学界的一个难题。通常,这归因于成核的问题,与分子的柔性有关^[45,46]。然而,这并没有直接的证据。当前,这一问题在蛋白质结晶领域得到了公认,并且随着药

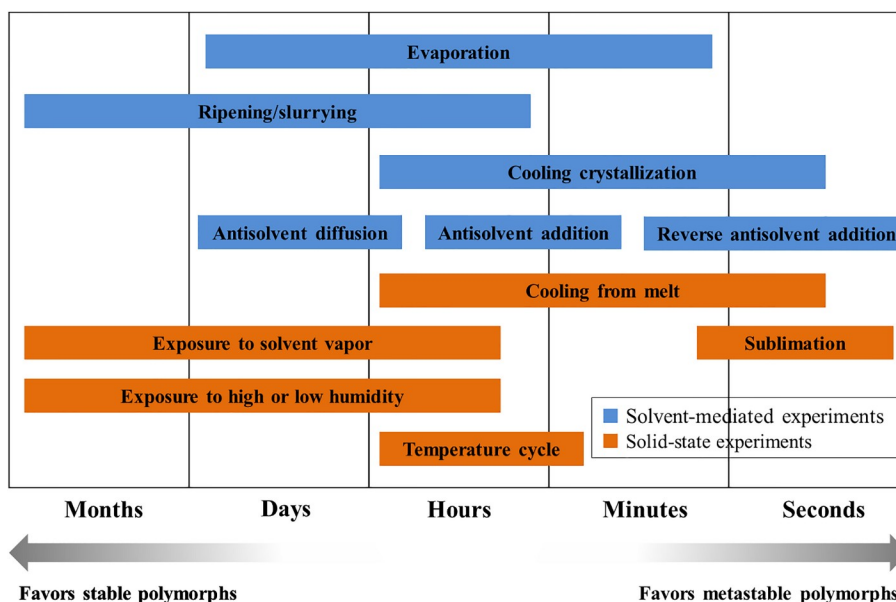


图4 用于筛选固相的不同结晶方法的时间尺度^[32]

Figure 4 Timescales of different crystallization methods used to screen solid phases^[32]

物分子越来越复杂、分子量越来越大,在制药行业面临此类问题更多。当然,对于一些相对简单的分子,即使某些晶型具有所需的产品质量,有时也很难使其结晶,其中最著名的例子之一是解热镇痛药扑热息痛,尽管其晶型II比晶型I具有溶解度和压片上的优点,但是由于自从1974年发现扑热息痛晶型II以来^[47],人们就已经意识到晶型II“难以结晶”的性质^[40],因此它不容易被商业化,晶型I结晶容易且最稳定,仍然是目前商业的晶体形式。

近年来,人们对实验结晶条件和观察到的多晶型结晶结果之间的关系越来越感兴趣,一方面是因为了解控制不同晶型出现的操作因素(包括纯度和溶剂选择)是很重要的;另一方面是因为多晶型体系常被用作一种潜在的工具,将溶液化学与溶液中的聚集状态联系起来,从而与成核途径本身联系起来^[48]。回顾历史,我们会发现多晶型这方面的研究始于Ostwald的工作,他从其重要的实验数据中阐明了多晶型体系结晶可能遵循的规则^[49]。该规则可简单阐述为:亚稳态溶液结晶,固相将会出现,它们的稳定性会逐渐增加,从最亚稳态开始,直到达到最稳定的状态。这一规则至今仍然很重要,因为它是唯一存在可指导实验结晶科学家探索多晶型体系的启发方法^[50-53]。1933年,Stranski和Tolman^[54]开始尝试为这一规则提供理论实质,他们使用(当时)最近发展的成核理论(现在称为经典成核理论, classical nucleation theory, CNT)来讨论多晶型体系中两种晶型的出现。Volmer^[55]在1939年出版的*Kinetik der Phasenbildung*一书中重新考虑了这一点。最近, Keller课题组^[56]、Parsons等人^[57]、Bernstein等人^[58]、Verma和Hodnett^[59]又考察了CNT这个问题。在先前的工作中, Ostwald规则被看作是多晶型结晶的顺序过程,该过程仅由潜在相的成核动力学决定。但是,很明显,这种狭隘的观点忽略了该原始规则是基于宏观观察的事实,因此也反映了成核多晶型相对生长速率所发挥的潜在作用。晶体成核与生长通常被认为是结晶过程的两个基本阶段,它们是研究多晶型控制的基础。尽管多晶型体系的结构^[25,60,61]和结晶^[62,63]研究都呈现了爆炸式增长,但是关于结合考察亚稳晶型和稳定晶型相对成核与生长速率在多晶型体系结晶过程的作用报道较少。目前,似乎只有Black等人^[64]的最新研究已经认识到这一点,不仅包括每种晶型的相对成核速率,而且还包括其相对生长动力学,来解释对氨基苯甲酸(4-aminobenzoic acid, PABA)多晶型的结晶结果。这项工

作建立在早期一项研究的基础上^[65],通过溶解度比等于或接近1时两个多晶型相的一级晶体生长动力学的最简单假设,表明包含成核速率和生长速率常数的动力学因子之比对确定间歇结晶过程中亚稳相的宏观发展起着重要作用,晶体的生长速率和成核速率之间存在一定的相关性,晶体的生长动力学在控制多晶型成核中十分重要。目前,晶体的成核数据可以通过中等通量方法进行收集,如Jiang和Ter Horst^[66]开发的Crystal16方法,用于根据诱导时间测量评估晶体的成核速率。这项技术及其他技术^[67]使得与过饱和度和溶剂选择有关的成核动力学数据的可用性不断增加。相较于晶体的成核研究,尽管晶体的生长很重要,对晶体产品的性能、化学和物理性质以及其下游处理单元,包括过滤、干燥和压实等都有很大影响,但是由于晶体生长实验实施复杂、操作步骤耗时较长,尤其是用单晶生长实验测定晶体生长动力学数据,这使得晶体生长机理的研究相对较少。

由于不断增加的计算能力,使得人们能够研究更大的分子集合^[68-73]。模拟已然成为一种补充方法,通过描述这些过程的变化来加深我们对晶体成核与生长的理解。晶体结构预测(crystal structure prediction, CSP)作为多晶型筛选的补充工具,有助于确定是否已找到所有感兴趣的多晶型^[74,75]。CSP计算的是分子晶体能态,即能量足够低的一组晶体结构,是热力学上可行的多晶型^[76-78]。然而,晶体能态很少只包含一种晶体结构,也就是说,一个分子拥有一种最有利的堆积是罕见的。因此, CSP研究的主要目的是获得热力学上合理晶体结构的不同堆积范围。为了帮助新分子实体获得其固态形式, CSP的商业应用越来越普遍,使得实验人员能够瞄准获得所需特性的目标晶型。然而,预测和实验之间有巨大差距,许多被预测接近晶格能量全局最小值的假设晶体结构在实验中并未观察到^[79],这种差距在难结晶的多晶型例子中最为显著。这是因为通常CSP是基于不同分子结构的热力学稳定性,而忽略了其动力学因素(例如成核的难易程度、亚稳晶型转变为热力学更稳定晶型的障碍以及晶体的生长速率),这些因素在很大程度上将会影响实验过程中的亚稳态多晶型的结晶。结晶过程十分复杂,它取决于包括溶剂、晶种和杂质等条件,因此,可靠的CSP显然是一项重大挑战^[80,81]。事实上,之前的一些CSP研究^[82,83]已经开始使用晶体生长形貌来评估预测过程中假设的低能量晶体结构是否存在生长困难的晶面。这样的晶体结构,尽

管在热力学上可行, 却不太可能在实验中被观察到. 2005年, Price课题组^[84]详细阐述了吸附能和相对体积增长率的计算可以作为CSP的辅助手段. 这种理论逐渐被采用来判断晶体成核的快慢^[64,85]、多晶型的稳定性及多晶型体系捉摸不透的结晶行为等^[86]. Liu等人^[86]的最新研究工作首次将晶体的生长体积概念引入到扑热息痛多晶型控制过程中, 成功解释了扑热息痛晶型II难以捉摸的原因. 由于扑热息痛晶体结构具有一定程度的对称性, 使得从晶体线性生长速率衍生出相对体积生长速率容易得多. 事实上, 由于实验条件的限制, 目前很难从实验中获得晶体的生长体积. Cruz-Cabeza课题组^[76,85,87]基于吸附能模型, 利用密度泛函理论(density functional theory, DFT), 计算了晶体的相对生长体积, 成功解释了晶体的成核行为, 并首次验证了晶体的成核速率与计算的晶体生长速率之间存在着密切联系, 具有更快成核速率和生长动力学的多晶型出现的可能性更高. 关于动力学因素在CSP中的作用, 目前还缺乏主流认识, 我们还远远不能将结晶实验条件与所获得晶体结构联系起来. 因此, 若能计算依赖溶剂的生长速率, 并与CSP相联系, 然后衍生出生产多晶型的实验程序, 则可确定获得特定多晶型所需的最佳条件, 从而减少多晶型发现过程中的工作量. 但是, 要实现这一点, 仍然需要大量的基础工作来提高我们对晶体成核与生长的理解, 并需要进一步开发高通量预测晶体相对生长速率可靠的方法.

3 多晶型的控制

当前, 多晶型引起了越来越多的关注, 理解、预测和控制多晶型材料的结构是当代极为重要的课题, 尤其在制药工业和农业化学领域. 当一种化合物表现出多晶型时, 在可控和可重复的实验条件下获得这种化合物某种特定的晶型很重要. 20世纪90年代初盐酸雷尼替丁、利托那韦和头孢地尼等专利案强调了发现与控制固体活性药物成分(active pharmaceutical ingredients, API)产品中多晶型的重要性, 新发现的晶型可能会导致加工困难、制剂问题和法律争端等一系列问题^[39,45,88,89]. 因此, 设计科学合理的结晶过程以获得符合质量要求的特定晶型产品是多晶型化合物生产阶段的主要目标之一. 随着人们对多晶型认识的日益增强, 人们对这种现象了解越来越多, 甚至想控制其结晶过程, 以便有选择性获得所需的晶型并且抑制不期望的晶型生长. 近年来, 人们开发了许多控制多晶型的方法,

如晶种、添加剂、溶剂、过饱和度等方法.

3.1 传统多晶型控制策略

3.1.1 晶种

在溶液中加入晶体产品的晶种是一种成熟诱导结晶的方法. 1995年, Dunitz和Bernstein^[90]对多晶型的研究集中于晶种效应, 这也是最初控制多晶型的主要方法. 2000年, Beckmann^[91]综述了溶液结晶过程中晶种技术在制备特定晶型中的应用, 详细讨论了晶种的选择、制备、添加量及添加方法等, 指出要想成功使用晶种技术, 了解介稳区的宽度、溶液过饱和的条件范围是关键点. 这可以通过监测加热和冷却循环过程中化合物溶解和再沉淀时的成核时间以及通过比较动力学和热力学溶解度值来实现^[92]. 当溶液处在介稳区时, 晶种可能是有效的, 图5详细描述了广义溶液结晶图^[93], 可以看出, 介稳区可以被划分为不同的区域, 其中包括靠近溶解度曲线的生长死区、靠近介稳区上限的二次成核区以及晶体(仅仅)生长区. 如果在晶体(仅仅)生长区尝试加入晶种, 现有晶种只长大, 过饱和溶液不发生二次成核, 所以理想状态下晶种添加通常在靠近介稳区上限的二次成核区域内^[91,93]. 在过饱和溶液中, 若出现第一个晶核后再加入晶种, 晶种的效果可能会被溶液中形成的其他晶体所掩盖. 亚稳晶型的晶种可以通过液态的纯物质淬火冷却获得, 也可以从外消旋混合物中单个对映体结晶时获得.

3.1.2 添加剂

设计量身定制的添加剂, 以获得特定的晶型或抑制不需要晶型的生长已被证明是一种非常成功的策略, 这些添加剂的目的是干扰特定晶型的成核或生长速率. 该技术依赖于过饱和溶液中分子聚集成簇的原理, 其中部分团簇的结构与它们将长成的宏观晶体结构相似,

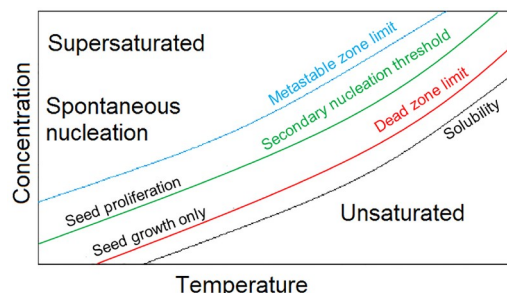


图5 广义溶液结晶示意图^[93]
Figure 5 Schematic diagram of the generalised solution crystallisation^[93]

添加剂可以抑制某些早期核的生长,而不干扰所需晶型的生长,从而使目标晶型结晶^[94]。图6阐述了此过程的示意图,扑热息痛的过饱和溶液,如果体系不受干扰,则最终形成扑热息痛晶型I;如果在适当的时间,将能抑制I晶型生长的添加剂间乙酰氨基酚添加到溶液中,添加剂分子将选择性地抑制I晶型晶核的生长,从而使不稳定晶型II结晶。为了设计一种通过抑制竞争对手来促进特定晶型成核与生长的添加剂,应尽可能充分了解添加剂与多晶型之间的分子间关系,添加剂的选择取决于其模仿不需要晶型特定分子组装的能力,同时能干扰不需要晶型的成核与生长。为了使该技术有效,添加剂应抑制不需要晶型最快晶面的生长,而对目标晶型最快晶面的生长不产生影响。Black等人^[87]描述了特定添加剂在控制PABA多晶型方面的详细动力学效应。Liu等人^[86]最新研究定量报道了特定添加剂对扑热息痛多晶型结晶也有类似的影响,即这些添加剂通过选择性动力学抑制,对晶体成核和生长来起作用。定制添加剂的设计可以通过分子模拟来实现。近些年,研究人员将聚合物作为添加剂引入到手性药物拆分领域,取得了很好的效果。Wan课题组^[95-98]在聚合物调控手性药物选择性结晶方面开展了大量前瞻性工作。2018年,Wan课题组^[99]制备了在水中具有较低临界溶液温度的新型聚合物抑制剂,成功介导了外消旋天冬酰胺一水合物的结晶。在此之后,Wan课题组^[100]又基于非共价相互作用将手性小分子锚定到非手性商品聚合物上,制备“定制”聚合物添加剂,成功实现了手性药物的拆分,这种利用定制聚合物添加剂从外消旋溶液中制备单一对映体手性晶体聚集体的策略,为手性药物拆分提供了更开阔的思路。

3.1.3 溶剂

通过特定溶剂选择不同多晶型结晶的机理与添加

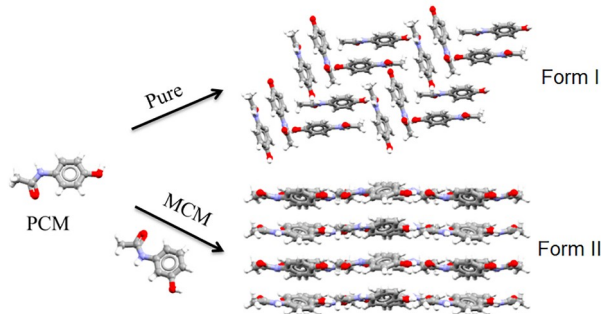


图6 使用添加剂控制多晶型机理示意图

Figure 6 Schematic mechanistic pathway of the polymorph control using an additive

剂相似,不同之处在于溶剂是过量存在的。溶剂的选择可使溶质-溶剂之间的相互作用得到调节,以促进所需的构象、分子组装方式和改变晶体的生长动力学,这可以通过晶体形貌和相转变过程来体现。一般来讲,对运用添加剂或溶剂控制分离特定晶型的有效策略步骤为:分离或预测多晶型、分析多晶型之间的相似性和差异、识别添加剂或溶剂所需的功能、分析溶剂或添加剂与主体晶格相互作用以及选择性地实验验证添加剂和溶剂的效果。Du等人^[101]报告了多种溶剂对托灭酸多晶型结晶结果的影响情况,Ouyang等人^[102]表明溶剂对卡马西平多晶型具有选择作用。机械研磨是一种替代溶液结晶的机械化学方法,也可用于多晶型控制。研磨过程中可以添加几滴溶剂,来增强此过程的动力学,称为溶剂辅助研磨法。Wang等人^[103]采用机械化学研磨法研究了 γ -氨基丁酸(GABA)多晶型的结晶,实现了传统溶液结晶无法完成的GABA三种晶型的选择性制备。超临界流体使固体结晶的方法主要有两种:超临界溶液的快速膨胀(rapid expansion of a supercritical solution, RESS)和超临界反溶剂溶液(supercritical antisolvent solution, SAS)^[104],该技术通常是在温和的温度条件下执行的单步过程,由于可以回收和循环利用流体,因此也是一种绿色的控制多晶型方法。

3.1.4 过饱和度

溶液过饱和度和度会影响化合物不同晶型的结晶。这一领域始于Ostwald^[49]的工作,他从重要的实验数据中阐明了Ostwald规则:亚稳态溶液结晶,固相将按照其稳定性增加的顺序出现,从最亚稳态开始,一直达到最稳定状态为止。Cardew和Davey^[105]最新研究工作表明,Ostwald规则并不具有一般有效性,在许多体系中,首先出现的多晶型将取决于过饱和度,并且不一定是亚稳晶型,只有Ostwald比(Ostwald ratio, OR)远远大于1时,Ostwald规则才适用,即该规则仅适用于较高过饱和度,而且还强调了生长动力学在多晶型控制中是非常重要的,成核动力学和生长动力学是相互关联的。Sudha和Srinivasan^[106]通过调控溶液过饱和度,研究了扑热息痛不同晶型的成核过程,发现扑热息痛晶型I在低过饱和度下成核,而亚稳晶型II和III分别在中等与高过饱和度下成核。

3.2 新型多晶型控制策略

许多实际结晶过程都是发生在小体积而非大体积的溶液中,如岩石、建筑材料和生物矿化等过程,它们

总是在有限的空间内发生,称为限域结晶,常见的限域结晶方法如图7所示^[107]。特定的限制对晶体成核和生长有着深远的影响,进而影响着整个结晶过程达到实现多晶型控制的目的。限域结晶的方法有很多,诸如液滴中的结晶、毛细管结晶、纳米范围内的晶体成核、接触结晶等^[107]。

3.2.1 模板剂

模板诱导的成核是指在结晶过程中有意或自然地将模板表面引入溶液中,溶质晶体在模板表面上的异质成核过程,如图8所示^[108]。Zhang等人^[108]通过异相成核方法成功诱导出吡嗪酰胺新的晶型。模板表面可以是有机或无机材料、无定型、二维或三维有序晶体、乳剂和气泡之类的流体界面^[109]。从无机表面到聚合物和功能性基质都可以充当模板诱导晶体的成核^[109],其中聚合物作为模板更有应用前景。一般来讲,不同种类的聚合物往往具有不同的表面结构(官能团),通过更换不同的聚合物基质,可以为多晶型药物结晶提供不同的成核位点,从而实现药物多晶型结晶控制。此外,聚

合物作为模板能与多种高通量多晶型筛选技术兼容,并且通常能产生单晶,因此,聚合物是表面诱导成核最常见的一种异质表面。近些年,利用聚合物作为模板诱导晶体成核发现了大量的药物新晶型,Matzger课题组^[110]最早提出了聚合物诱导药物异相成核的晶型调控方法,通过使用不同的聚合物,成功获得了扑热息痛晶型II和卡马西平晶型IV。随后Matzger课题组又利用不同聚合物作为异质表面,调控了氟比洛芬^[111]、舒林酸^[111]、苯巴比妥^[112]等药物多晶型的结晶。McKellar等人^[113]采用熔融结晶方式研究了不同聚合物对吡啶美辛多晶型结晶调控。模板表面上的异质结晶依赖于表面和早期聚集体之间的相互作用,该过程取决于外延、表面形貌和表面化学等多种因素,这些因素会强烈影响溶质在晶体成核过程中的分子聚集。通常,这些因素相互影响,导致模板诱导的晶体成核。另外,结合这些表面因素,过饱和度、溶剂性质和结晶器中流体动力学等溶液条件也会影响多晶型结果。

3.2.2 微流体

微流体技术是指利用几十到几百微米的微通道来处理和操作亚微米尺度流体的技术,它是研究受限体积结晶较广泛使用的环境,对研究晶体成核过程十分有用^[114]。微流体技术可将多个样品处理过程集成在一个微流控芯片上,由于尺寸的小型化,该技术需要的样品量极少,适合开展大规模筛选实验,而且有利于对其内部流体准确控制。微流体的迅速发展为结晶过程带来一系列新的应用,包括蛋白质结晶条件的筛选、多晶型控制及溶解度测量等。Sultana和Jensen^[115]设计了一种连续加晶种微流控结晶方法,测定了甘氨酸不同晶型的生长动力学,研究了杂质对其多晶型结晶的影响。Jiang等人^[116]利用微流体技术制备了L-谷氨酸稳定晶型并实现了其多晶型控制。微流体技术为探索溶液中结晶的复杂性提供了不可比拟的实验条件,随着微流控芯片制作技术以及构成部件的发展,相信在不久的将来,无论是工业还是在实验室中,微流体技术都会有更多更新的应用。

3.2.3 纳米多孔基质

纳米级多孔材料通过调节孔隙尺寸可实现非均相成核结晶的控制^[117]。嵌入纳米空间的有机材料尺寸受到物理约束,使得它们具有不寻常的多态性、择优取向以及物理化学性质,这和增加的表面积与体积比直接相关。在结晶过程中,分子通过聚集成晶簇形成晶核,进而长成宏观晶体,通常认为晶核具有与宏观晶体

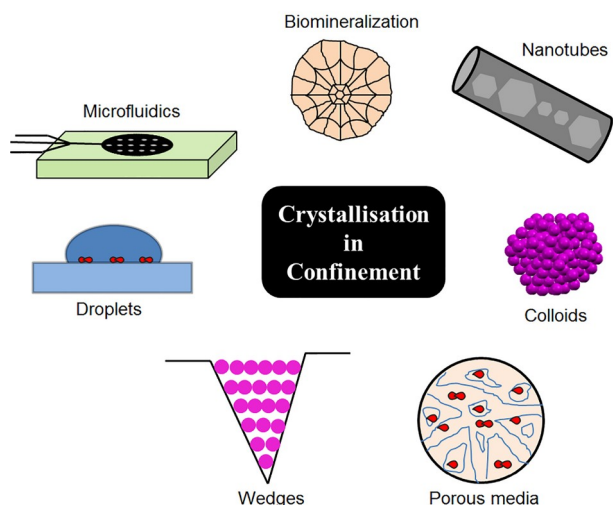


图7 常见的限域结晶方法示意图^[107]

Figure 7 Schematic diagram of common crystallization methods in confinement^[107]

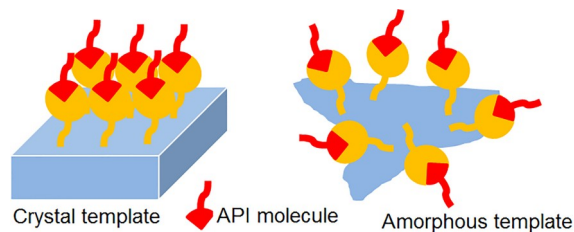


图8 模板诱导溶质分子成核示意图^[108]

Figure 8 Schematic diagram of template induced solute nucleation^[108]

相似的结构,而且决定着晶体的许多特征,如大小、晶习和多晶型。当晶核达到临界尺寸时,它们就有利于生长成宏观晶体,因为在临界尺寸时,能量上有利的体积自由能开始超过能量上不利的表面能。有机材料被限制在纳米级多孔介质内,当介质孔的尺寸与晶核的尺寸相当时,表面自由能和体积自由能处于微妙的平衡,多晶型稳定性排列可能与大体积结晶结果不同。纳米级多孔介质可以在晶体成核阶段对结晶过程进行控制和干预,为调节结晶结果提供了新途径。近年来,不断有文献报道了研究人员将纳米级多孔材料用于有机药物多晶型的筛选与控制。2004年,Ha等人^[118]研究了尺寸不同的纳米级可控孔玻璃(controlled pore glass, CPG)对邻氨基苯甲酸多晶型结晶的影响,实验结果表明,热力学稳定晶型III和亚稳晶型II分别在孔径较大和较小的CPG中结晶,反映了尺寸依赖的多晶型稳定性。2008年,Hamilton等人^[119]在CPG和亲水性聚苯乙烯-聚二甲基丙烯酰胺(PS-PDMA)多孔性纳米嵌段聚合物中考察了甘氨酸多晶型的结晶,发现当甘氨酸水溶液被限制在较小孔径的材料内,其亚稳 β 晶型才能无限期稳定,并慢慢向稳定 α 晶型转变。纳米多孔基质的选择与纳米晶体的自身性质和结构相关,通过选择孔径大小不同的基质,纳米晶体呈现选择性成核,有利于药物多晶型的调控,但目前关于药物及其他材料限域结晶机理尚不明确。

3.2.4 其他方法

除了上面提到的方法,还有许多其他的方法可以用来控制多晶型的结晶。超声辐射已用于提高金属、无机盐和共晶的结晶速率^[94,120],借助超声波可以快速完成盐析结晶^[121]。该方法通常在结晶过程的成核阶段中使用,从而使成核发生在较低的过饱和水平。超声对结晶的贡献可能归因于3个因素:当空化产生的气泡破裂时产生的剪切力会增强成核作用^[122];晶种的破碎提高了结晶速率^[123,124];晶体尺寸分布更均匀^[125],但是目前关于超声的机制仍未完全了解。非光化学激光也可

以诱导晶体的成核(non-photochemical laser induced nucleation, NPLIN),Garetz等人^[126]发现,来自激光的近红外强脉冲可以诱导过饱和尿素溶液的成核。在没有激光束的情况下,尿素的结晶需要几天甚至几周的时间,但是在有光的情况下,尿素的结晶的诱导时间缩短了1013倍。NPLIN方法不仅可以控制晶体成核的诱导时间,还可以用于多晶型的控制,Sun等人^[127]利用不同类型的激光诱导了甘氨酸不同多晶型的成核。

4 结论及展望

晶体多态性的巨大科学和商业意义凸显了合理的结晶策略对从溶液中制备结构纯的多晶型材料的重要性。由于特定晶型的晶体材料可能具有所期望的化学、物理或生物特性,因此开发一种可靠的方法来确保目标晶型在生产中的一致性和可重复性是有必要的。近十几年,多晶型的控制已经从将晶种作为关键技术,发展到可以有较多方法来解决这个问题的可控过程,当前还没有一种绝对可靠的方法可以提供获得化合物最稳定的晶型,有时多晶型筛选过程中出现的现象很难解释。比如,在完成多晶型筛选后,新晶型会突然出现,而之前筛选得到的晶型会消失,即便采用原结晶步骤,原有晶型也不能再重复制备;个别多晶型体系不论采用怎样的结晶方式,只能优先获得一种晶型,而其他晶型很难结晶;晶体结构不对称单元中会出现多个分子(高 Z' 结构),这类晶体高 Z' 晶型和低 Z' 晶型的稳定性及形成共晶倾向性;每一次结晶都是动力学和热力学因素相互博弈的结果,晶体成核、生长及其所涉及的分子过程对结晶过程的控制很关键,在多晶型体系中,有些晶型在低过饱和度下会表现出“零”生长(生长死区),这会严重抑制晶浆中相转变过程,使得多晶型体系长期处于亚稳状态,同时也会阻止结晶体系达到平衡,降低结晶产品产量。这些结晶行为目前仍是现象学,并没有结构或分子尺度的理论解释,因此,多晶型的控制及其结晶行为还需深入研究。

参考文献

- 1 Davey R, Garside J. From Molecules to Crystallizers: An Introduction to Crystallization. Oxford: Oxford University Press, 2000
- 2 Mullin J W. Crystallization. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 1997
- 3 Ding X H, Tan Q. Industrial Crystallization (in Chinese). Beijing: Chemical Industry Press, 1985 [丁绪淮, 谈遵. 工业结晶. 北京: 化学工业出版社, 1985]
- 4 Cruz-Cabeza A J, Feeder N, Davey R J. Open questions in organic crystal polymorphism. Commun Chem, 2020, 3: 142
- 5 Hilfker R. Polymorphism: In the Pharmaceutical Industry. Hoboken: John Wiley & Sons, 2006

- 6 Brittain H G. Polymorphism in Pharmaceutical Solids. London: Informa Healthcare, 2009
- 7 Nangia A. Conformational polymorphs, multiple Z' , crystal structures and phase transformations. *J Indian I Sci*, 2007, 87: 133–147
- 8 Nangia A. Conformational polymorphism in organic crystals. *Acc Chem Res*, 2008, 41: 595–604
- 9 Steed K M, Steed J W. Packing problems: High Z' crystal structures and their relationship to cocrystals, inclusion compounds, and polymorphism. *Chem Rev*, 2015, 115: 2895–2933
- 10 Anderson K M, Steed J W. Comment on “on the presence of multiple molecules in the crystal asymmetric unit ($Z' > 1$)” by Gautam R. Desiraju, *CrystEngComm*, 2007, 9, 91. *CrystEngComm*, 2007, 9: 328–330
- 11 Desiraju G R. On the presence of multiple molecules in the crystal asymmetric unit ($Z' > 1$). *CrystEngComm*, 2007, 9: 91–92
- 12 Gavezzotti A, Filippini G. Polymorphic forms of organic crystals at room conditions: Thermodynamic and structural implications. *J Am Chem Soc*, 1995, 117: 12299–12305
- 13 Steed J W. Should solid-state molecular packing have to obey the rules of crystallographic symmetry? *CrystEngComm*, 2003, 5: 169–179
- 14 Cruz-Cabeza A J, Reutzel-Edens S M, Bernstein J. Facts and fictions about polymorphism. *Chem Soc Rev*, 2015, 44: 8619–8635
- 15 Sarma B, Roy S, Nangia A. Polymorphs of 1,1-bis(4-hydroxyphenyl)cyclohexane and multiple Z' crystal structures by melt and sublimation crystallization. *Chem Commun*, 2006, 47: 4918–4920
- 16 Anderson K M, Goeta A E, Steed J W. Supramolecular synthon frustration leads to crystal structures with $Z' > 1$. *Cryst Growth Des*, 2008, 8: 2517–2524
- 17 Zencirci N, Gelbrich T, Apperley D C, et al. Structural features, phase relationships and transformation behavior of the polymorphs I–VI of phenobarbital. *Cryst Growth Des*, 2010, 10: 302–313
- 18 Babu N J, Cherukuvada S, Thakuria R, et al. Conformational and synthon polymorphism in furosemide (Lasix). *Cryst Growth Des*, 2010, 10: 1979–1989
- 19 Sarma B, Sanphui P, Nangia A. Polymorphism in isomeric dihydroxybenzoic acids. *Cryst Growth Des*, 2010, 10: 2388–2399
- 20 Long S, Siegler M A, Mattei A, et al. Phase transition from two $Z' = 1$ forms to a $Z' = 2$ form of a concomitant conformational polymorphic system. *Cryst Growth Des*, 2011, 11: 414–421
- 21 Nichol G S, Clegg W. Further thoughts on crystal structures with $Z' > 1$: Analysis of single-crystal structures determined using X-ray synchrotron and neutron radiation in the Cambridge Structural Database. *CrystEngComm*, 2007, 9: 959–960
- 22 Bernstein J. Polymorphism—A perspective. *Cryst Growth Des*, 2011, 11: 632–650
- 23 Tang S K, Davey R J, Sacchi P, et al. Can molecular flexibility control crystallization? The case of *para* substituted benzoic acids. *Chem Sci*, 2021, 12: 993–1000
- 24 Timofeeva T V, Nesterov V N, Clark R D, et al. Systematic study of polymorphism in crystalline non-linear optical materials. *J Mol Struct*, 2003, 647: 181–202
- 25 Bernstein J. Polymorphism in Molecular Crystals. 2nd ed. Oxford: Clarendon Press, 2020
- 26 Lu B, Liu S, Yan D. Recent advances in photofunctional polymorphs of molecular materials. *Chin Chem Lett*, 2019, 30: 1908–1922
- 27 Lu B, Fang X, Yan D. Luminescent polymorphic co-crystals: A promising way to the diversity of molecular assembly, fluorescence polarization, and optical waveguide. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12: 31940–31951
- 28 Yan D, Evans D G. Molecular crystalline materials with tunable luminescent properties: From polymorphs to multi-component solids. *Mater Horiz*, 2014, 1: 46–57
- 29 Lü Y, Zhang L, Yang S Y, et al. Quality control technology and method application requirements for polymorphic drugs (in Chinese). *Chin J New Drugs*, 2014, 23: 759–763 [吕扬, 张丽, 杨世颖, 等. 多晶型药品的质量控制技术与方法应用要求. *中国新药杂志*, 2014, 23: 759–763]
- 30 Ren H Y, Yang X Q. Discussion on the new research progress of formulation and polymorphic drug development (in Chinese). *Chin J Mod Drug Appl*, 2014, 8: 121–122 [任红燕, 杨晓琴. 多晶型药物研发与制剂新研究进展探讨. *中国现代药物应用*, 2014, 8: 121–122]
- 31 Almarsson Ö, Peterson M L, Zaworotko M. The A to Z of pharmaceutical cocrystals: A decade of fast-moving new science and patents. *Pharm Pat Anal*, 2012, 1: 313–327
- 32 Lee A Y, Erdemir D, Myerson A S. Crystal polymorphism in chemical process development. *Annu Rev Chem Biomol Eng*, 2011, 2: 259–280
- 33 Newman A. Specialized solid form screening techniques. *Org Process Res Dev*, 2013, 17: 457–471
- 34 Braun D E, Lingireddy S R, Beidelschies M D, et al. Unraveling complexity in the solid form screening of a pharmaceutical salt: Why so many forms? Why so few? *Cryst Growth Des*, 2017, 17: 5349–5365
- 35 Bučar D K, Day G M, Halasz I, et al. The curious case of (caffeine)·(benzoic acid): How heteronuclear seeding allowed the formation of an elusive cocrystal. *Chem Sci*, 2013, 4: 4417–4425
- 36 Lancaster R W, Harris L D, Pearson D. Fifty-year old samples of progesterone demonstrate the complex role of synthetic impurities in stabilizing a metastable polymorph. *CrystEngComm*, 2011, 13: 1775–1777
- 37 Padrela L, Zeglinski J, Ryan K M. Insight into the role of additives in controlling polymorphic outcome: A CO₂-antisolvent crystallization process

- of carbamazepine. *Cryst Growth Des*, 2017, 17: 4544–4553
- 38 Coles S J, Ellis A L, Leung K, et al. Relationships between the racemic structures of substituted mandelic acids containing 8- and 10-membered hydrogen bonded dimer rings. *CrystEngComm*, 2014, 16: 10816–10823
- 39 Mirmehrabi M, Rohani S, Murthy K S K, et al. Characterization of tautomeric forms of ranitidine hydrochloride: Thermal analysis, solid-state NMR, X-ray. *J Cryst Growth*, 2004, 260: 517–526
- 40 Thomas L H, Wales C, Zhao L, et al. Paracetamol form II: An elusive polymorph through facile multicomponent crystallization routes. *Cryst Growth Des*, 2011, 11: 1450–1452
- 41 Vishweshwar P, McMahon J A, Oliveira M, et al. The predictably elusive form II of aspirin. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 16802–16803
- 42 Bond A, Boese R, Desiraju G. On the polymorphism of aspirin. *Angew Chem Int Edit*, 2007, 46: 615–617
- 43 Price S L. Why don't we find more polymorphs? *Acta Crystlogr B Struct Sci Cryst Eng Mater*, 2013, 69: 313–328
- 44 Chew J W, Black S N, Chow P S, et al. Stable polymorphs: Difficult to make and difficult to predict. *CrystEngComm*, 2007, 9: 128–130
- 45 Bauer J, Spanton S, Henry R, et al. Ritonavir: An extraordinary example of conformational polymorphism. *Pharm Res*, 2001, 18: 859–866
- 46 Ghosh A, Louis L, Arora K K, et al. Assessment of machine learning approaches for predicting the crystallization propensity of active pharmaceutical ingredients. *CrystEngComm*, 2019, 21: 1215–1223
- 47 Haisa M, Kashino S, Maeda H. The orthorhombic form of *p*-hydroxyacetanilide. *Acta Crystlogr B Struct Crystlogr Cryst Chem*, 1974, 30: 2510–2512
- 48 Davey R J, Schroeder S L M, ter Horst J H. Nucleation of organic crystals—A molecular perspective. *Angew Chem Int Edit*, 2013, 52: 2166–2179
- 49 Ostwald W Z. Studies on formation and transformation of solid materials. *Z Phys Chem*, 1897, 22: 289–330
- 50 Chen C, Cook O, Nicholson C E, et al. Leapfrogging Ostwald's rule of stages: Crystallization of stable γ -glycine directly from microemulsions. *Cryst Growth Des*, 2011, 11: 2228–2237
- 51 Santra M, Singh R S, Bagchi B. Nucleation of a stable solid from melt in the presence of multiple metastable intermediate phases: Wetting, Ostwald's step rule, and vanishing polymorphs. *J Phys Chem B*, 2013, 117: 13154–13163
- 52 Cheetham A K, Kieslich G, Yeung H H M. Thermodynamic and kinetic effects in the crystallization of metal-organic frameworks. *Acc Chem Res*, 2018, 51: 659–667
- 53 Andrews J L, Pearson E, Yufit D S, et al. Supramolecular gelation as the first stage in Ostwald's rule. *Cryst Growth Des*, 2018, 18: 7690–7700
- 54 Stranski I N, Totomanow D. Keimbildungsgeschwindigkeit und Ostwaldsche Stufenregel. *Z Phys Chem*, 1933, 163A: 399–408
- 55 Volmer M. Kinetics of phase formation (Kinetik der Phasenbildung). Foreign Technology Div Wright-Patterson AFB OH, 1939
- 56 Keller A, Goldbeck-Wood G, Hikosaka M. Polymer crystallization: Survey and new trends with wider implications for phase transformations. *Faraday Disc*, 1993, 95: 109–128
- 57 Parsons R, Robinson K M, Twomey T A, et al. General discussion. *Faraday Disc*, 1993, 95: 145–171
- 58 Bernstein J, Davey R J, Henck J. Concomitant polymorphs. *Angew Chem Intl Edit*, 1999, 38: 3440–3461
- 59 Verma V, Hodnett B K. A basis for the kinetic selection of polymorphs during solution crystallization of organic compounds. *CrystEngComm*, 2018, 20: 5551–5561
- 60 Desiraju G R. Polymorphism: The same and not quite the same. *Cryst Growth Des*, 2008, 8: 3–5
- 61 Diao Y, Lenn K M, Lee W Y, et al. Understanding polymorphism in organic semiconductor thin films through nanoconfinement. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 17046–17057
- 62 Weissbuch I, Lahav M, Leiserowitz L. Toward stereochemical control, monitoring, and understanding of crystal nucleation. *Cryst Growth Des*, 2003, 3: 125–150
- 63 Davey R J, Blagden N, Potts G D, et al. Polymorphism in molecular crystals: Stabilization of a metastable form by conformational mimicry. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 1767–1772
- 64 Black J F B, Cardew P T, Cruz-Cabeza A J, et al. Crystal nucleation and growth in a polymorphic system: Ostwald's rule, *p*-aminobenzoic acid and nucleation transition states. *CrystEngComm*, 2018, 20: 768–776
- 65 Cardew P T, Davey R J. In Kinetic Factors in the Appearance and Transformation of Metastable Phases, Tailoring of Crystal Growth: Control of Purity, Form and Size Distribution. Manchester: BACG/ICHEME-NW Branch, 1982
- 66 Jiang S, ter Horst J H. Crystal nucleation rates from probability distributions of induction times. *Cryst Growth Des*, 2011, 11: 256–261
- 67 Rossi D, Gavrilidis A, Kuhn S, et al. Adipic acid primary nucleation kinetics from probability distributions in droplet-based systems under stagnant and flow conditions. *Cryst Growth Des*, 2015, 15: 1784–1791
- 68 Chen J, Trout B L. Computational study of solvent effects on the molecular self-assembly of tetrolic acid in solution and implications for the polymorph formed from crystallization. *J Phys Chem B*, 2008, 112: 7794–7802
- 69 Toroz D, Hammond R B, Roberts K J, et al. Molecular dynamics simulations of organic crystal dissolution: The lifetime and stability of the polymorphic forms of *para*-amino benzoic acid in aqueous environment. *J Cryst Growth*, 2014, 401: 38–43

- 70 Salvalaglio M, Perego C, Giberti F, et al. Molecular-dynamics simulations of urea nucleation from aqueous solution. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: E6–E14
- 71 Salvalaglio M, Mazzotti M, Parrinello M. Urea homogeneous nucleation mechanism is solvent dependent. *Faraday Disc*, 2015, 179: 291–307
- 72 Salvalaglio M, Vetter T, Giberti F, et al. Uncovering molecular details of urea crystal growth in the presence of additives. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 17221–17233
- 73 Piana S, Reyhani M, Gale J D. Simulating micrometre-scale crystal growth from solution. *Nature*, 2005, 438: 70–73
- 74 Price S L, Braun D E, Reutzel-Edens S M. Can computed crystal energy landscapes help understand pharmaceutical solids? *Chem Commun*, 2016, 52: 7065–7077
- 75 Price S L, Reutzel-Edens S M. The potential of computed crystal energy landscapes to aid solid-form development. *Drug Discov Today*, 2016, 21: 912–923
- 76 Price S S L. Computed crystal energy landscapes for understanding and predicting organic crystal structures and polymorphism. *Acc Chem Res*, 2009, 42: 117–126
- 77 Price S L. Predicting crystal structures of organic compounds. *Chem Soc Rev*, 2014, 43: 2098–2111
- 78 Adjiman C S, Brandenburg J G, Braun D E, et al. Applications of crystal structure prediction—Organic molecular structures: General discussion. *Faraday Disc*, 2018, 211: 493–539
- 79 Beyer T, Lewis T, Price S L. Which organic crystal structures are predictable by lattice energy minimisation? *CrystEngComm*, 2001, 3: 178–212
- 80 Dunitz J D. Are crystal structures predictable? *Chem Commun*, 2003, (5): 545–548
- 81 Gavezzotti A. Are crystal structures predictable? *Acc Chem Res*, 1994, 27: 309–314
- 82 Beyer T, Day G M, Price S L. The prediction, morphology, and mechanical properties of the polymorphs of paracetamol. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 5086–5094
- 83 Day G M, Price S L. A nonempirical anisotropic atom-atom model potential for chlorobenzene crystals. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 16434–16443
- 84 Coombes D S, Catlow C R A, Gale J D, et al. Calculation of attachment energies and relative volume growth rates as an aid to polymorph prediction. *Cryst Growth Des*, 2005, 5: 879–885
- 85 Cruz-Cabeza A J, Davey R J, Sachithanathan S S, et al. Aromatic stacking—A key step in nucleation. *Chem Commun*, 2017, 53: 7905–7908
- 86 Liu Y, Gabriele B, Davey R J, et al. Concerning elusive crystal forms: The case of paracetamol. *J Am Chem Soc*, 2020, 142: 6682–6689
- 87 Black J F B, Cruz-Cabeza A J, Davey R J, et al. The kinetic story of tailor-made additives in polymorphic systems: New data and molecular insights for *p*-aminobenzoic acid. *Cryst Growth Des*, 2018, 18: 7518–7525
- 88 Chemburkar S R, Bauer J, Deming K, et al. Dealing with the impact of ritonavir polymorphs on the late stages of bulk drug process development. *Org Process Res Dev*, 2000, 4: 413–417
- 89 Cabri W, Ghetti P, Pozzi G, et al. Polymorphisms and patent, market, and legal battles: Cefdinir case study. *Org Process Res Dev*, 2007, 11: 64–72
- 90 Dunitz J D, Bernstein J. Disappearing polymorphs. *Acc Chem Res*, 1995, 28: 193–200
- 91 Beckmann W. Seeding the desired polymorph: Background, possibilities, limitations, and case studies. *Org Process Res Dev*, 2000, 4: 372–383
- 92 Llinàs A, Box K J, Burley J C, et al. A new method for the reproducible generation of polymorphs: Two forms of sulindac with very different solubilities. *J Appl Crystall*, 2007, 40: 379–381
- 93 Threlfall T L, Coles S J. A perspective on the growth-only zone, the secondary nucleation threshold and crystal size distribution in solution crystallisation. *CrystEngComm*, 2016, 18: 369–378
- 94 Llinàs A, Goodman J M. Polymorph control: Past, present and future. *Drug Discov Today*, 2008, 13: 198–210
- 95 Ye X C, Li B W, Wang Z X, et al. Tuning organic crystal chirality by the molar masses of tailored polymeric additives. *Nat Commun*, 2021, 12: 6841
- 96 Li B W, Li N, Wang Z X, et al. High-performance nano-splitters containing aggregation-induced emission luminogens for stereoselective crystallization obtained via polymerization-induced self-assembly. *Aggregate*, 2021, 2: e129
- 97 Ye X C, Cui J X, Li B W, et al. Enantiomer-selective magnetization of conglomerates for quantitative chiral separation. *Nat Commun*, 2019, 10: 1964
- 98 Ye X, Cui J, Li B, et al. Self-reporting inhibitors: A single crystallization process to obtain two optically pure enantiomers. *Angew Chem Int Edit*, 2018, 57: 8120–8124
- 99 Ye X, Zhang J, Cui J, et al. Thermo-responsive recoverable polymeric inhibitors for the resolution of racemic amino acids. *Chem Commun*, 2018, 54: 2785–2787
- 100 Ye X, Wang Z, Zhang J, et al. Noncovalently functionalized commodity polymers as tailor-made additives for stereoselective crystallization. *Angew Chem Int Edit*, 2021, 60: 20243–20248

- 101 Du W, Cruz-Cabeza A J, Woutersen S, et al. Can the study of self-assembly in solution lead to a good model for the nucleation pathway? The case of tolfenamic acid. *Chem Sci*, 2015, 6: 3515–3524
- 102 Ouyang J, Chen J, Rosbottom I, et al. Supersaturation and solvent dependent nucleation of carbamazepine polymorphs during rapid cooling crystallization. *CrystEngComm*, 2021, 23: 813–823
- 103 Wang L, Sun G, Zhang K, et al. Green mechanochemical strategy for the discovery and selective preparation of polymorphs of active pharmaceutical ingredient γ -aminobutyric acid (GABA). *ACS Sustain Chem Eng*, 2020, 8: 16781–16790
- 104 Fages J, Lochard H, Letourneau J J, et al. Particle generation for pharmaceutical applications using supercritical fluid technology. *Powder Technol*, 2004, 141: 219–226
- 105 Cardew P T, Davey R J. The ostwald ratio, kinetic phase diagrams, and polymorph maps. *Cryst Growth Des*, 2019, 19: 5798–5810
- 106 Sudha C, Srinivasan K. Nucleation control and separation of paracetamol polymorphs through swift cooling crystallization process. *J Cryst Growth*, 2014, 401: 248–251
- 107 Meldrum F C, O'Shaughnessy C. Crystallization in confinement. *Adv Mater*, 2020, 32: 2001068
- 108 Zhang K, Xu S, Gong J, et al. Revealing the critical role of template functional group ordering in the template-directed crystallization of pyrazinamide. *CrystEngComm*, 2019, 21: 6382–6389
- 109 Parambil J V, Poornachary S K, Heng J Y Y, et al. Template-induced nucleation for controlling crystal polymorphism: From molecular mechanisms to applications in pharmaceutical processing. *CrystEngComm*, 2019, 21: 4122–4135
- 110 Price C P, Grzesiak A L, Matzger A J. Crystalline polymorph selection and discovery with polymer heteronuclei. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 5512–5517
- 111 Grzesiak A L, Matzger A J. New form discovery for the analgesics flurbiprofen and sulindac facilitated by polymer-induced heteronucleation. *J Pharm Sci*, 2007, 96: 2978–2986
- 112 Roy S, Goud N R, Matzger A J. Polymorphism in phenobarbital: Discovery of a new polymorph and crystal structure of elusive form V. *Chem Commun*, 2016, 52: 4389–4392
- 113 McKellar S C, Urquhart A J, Lamprou D A, et al. Polymer templating of supercooled indomethacin for polymorph selection. *ACS Comb Sci*, 2012, 14: 155–159
- 114 Leng J, Salmon J B. Microfluidic crystallization. *Lab Chip*, 2009, 9: 24–34
- 115 Sultana M, Jensen K F. Microfluidic continuous seeded crystallization: Extraction of growth kinetics and impact of impurity on morphology. *Cryst Growth Des*, 2012, 12: 6260–6266
- 116 Jiang N, Wang Z, Dang L, et al. Effect of supersaturation on *L*-glutamic acid polymorphs under droplet-based microchannels. *J Cryst Growth*, 2016, 446: 68–73
- 117 Hamilton B D, Ha J M, Hillmyer M A, et al. Manipulating crystal growth and polymorphism by confinement in nanoscale crystallization chambers. *Acc Chem Res*, 2012, 45: 414–423
- 118 Ha J M, Wolf J H, Hillmyer M A, et al. Polymorph selectivity under nanoscopic confinement. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 3382–3383
- 119 Hamilton B D, Hillmyer M A, Ward M D. Glycine polymorphism in nanoscale crystallization chambers. *Cryst Growth Des*, 2008, 8: 3368–3375
- 120 Bučar D K, MacGillivray L R. Preparation and reactivity of nanocrystalline cocrystals formed via sonocrystallization. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 32–33
- 121 Li H, Wang J, Bao Y, et al. Rapid sonocrystallization in the salting-out process. *J Cryst Growth*, 2003, 247: 192–198
- 122 de Castro M D L, Priego-Capote F. Ultrasound-assisted crystallization (sonocrystallization). *Ultrasonics Sonochem*, 2007, 14: 717–724
- 123 Chow R, Blindt R, Kamp A, et al. The microscopic visualisation of the sonocrystallisation of ice using a novel ultrasonic cold stage. *Ultrasonics Sonochem*, 2004, 11: 245–250
- 124 Kim S, Wei C, Kiang S. Crystallization process development of an active pharmaceutical ingredient and particle engineering via the use of ultrasonics and temperature cycling. *Org Process Res Dev*, 2003, 7: 997–1001
- 125 Bund R K, Pandit A B. Sonocrystallization: Effect on lactose recovery and crystal habit. *Ultrasonics Sonochem*, 2007, 14: 143–152
- 126 Garetz B A, Aber J E, Goddard N L, et al. Nonphotochemical, polarization-dependent, laser-induced nucleation in supersaturated aqueous urea solutions. *Phys Rev Lett*, 1996, 77: 3475–3476
- 127 Sun X, Garetz B A, Myerson A S. Supersaturation and polarization dependence of polymorph control in the nonphotochemical laser-induced nucleation (NPLIN) of aqueous glycine solutions. *Cryst Growth Des*, 2006, 6: 684–689

Summary for “有机小分子多晶型控制研究进展: 以药物为例”

Progress on polymorph control in small organic molecules: Pharmaceuticals as an example

Yumin Liu & Dongpeng Yan*

College of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875, China

* Corresponding author, E-mail: yandp@bnu.edu.cn

Crystallization is the process of solid crystal formed, in which solution crystallization is the most common technique in industry. Two steps are involved in crystallization: (1) Nucleation, which concerns the formation of crystal nucleus and (2) growth, which concerns nuclei growing into macroscopic crystals. Different crystal structures can nucleate and grow under different crystallization conditions because of the competition between maximum space filling and utilization of the strongest possible interactions. This is known as polymorphism that the ability of a compound to crystallize in more than one crystal structures, each of which displays different packing arrangements and/or conformations. Each polymorph has a unique structure and hence, in effect, each is a unique material with its own physical and chemical properties, such as solubility, stability, dissolution, bioavailability and many other properties. The occurrence of crystal polymorphism significantly influences many fields, such as pharmaceuticals, dyestuffs, pigments, optic-electro materials and explosives. The precise control of crystallization of polymorphs in each batch is very important to produce crystal products which perform consistently. One of the main objectives in the production of polymorphic compounds is to design scientific and reasonable crystallization processes for specific crystal products that meet quality requirements.

Computational crystal structure prediction (CSP) has emerged as a complementary tool for polymorph screening to determine whether all polymorphs of interest have been found. Last two decades have seen a rapid increase in CSP to aid solid form discovery of new molecular entities allowing the experimentalist to target the polymorphs with desired properties. But CSP studies are practically useful to find a range of thermodynamically favored crystal structures for different packing, being independent of crystallization kinetics. So the gap between such prediction and experimentation can be vast, because of the latter depending strongly on kinetic processes not accounted for in the computations. This gap is more evident in examples of so-called “elusive” polymorphs, which are difficult to crystallize.

Polymorph control has been an important issue in chemical industry for over a century. People have made more and more efforts to understand polymorphism and want to control their crystallization processes, so as to selectively obtain the required crystal forms or inhibit the undesired crystal growth. Numerous accounts have considered the effect of crystallization conditions on polymorph selection in solutions. Despite significant work in finding all stable forms of active pharmaceutical ingredients (API), new polymorphs can still appear or disappear without warning, which means our current understandings of crystal nucleation and growth are insufficient for precise control over the appearance or disappearance of a polymorph. This is because achieving the aim depends critically on thermodynamics and kinetics of crystal polymorphs, thus in a robust crystallization process, it is essential to understand kinetics of crystal nucleation and growth. In recent years, many methods for polymorph control have been developed, including seed, temperature, solvent, supersaturation, and additives. As deeply into the study, many new strategies for the control of polymorph formation have emerged later, such as template, microfluidic, nano-porous matrix and so on. Since polymorphism plays an important role in quality control of all organic materials, it has become a huge interdisciplinary field of research. In this contribution, we first briefly introduced the polymorph concept and classification. Then crystallization methods and their successes for polymorph control over the last few years were particularly summarized. In the end, future study on polymorph control in small organic molecules was prospected.

crystallisation, polymorph control, concomitant polymorph, disappearing polymorphs

doi: [10.1360/TB-2022-0104](https://doi.org/10.1360/TB-2022-0104)