

## 聚合物对阿德福韦酯-糖精共晶形成过程中热力学行为的影响

刘娟<sup>1</sup>, 郑雪琴<sup>2</sup>, 程林锋<sup>2</sup>, 张莹<sup>1</sup>, 高缘<sup>2</sup>, 张建军<sup>1\*</sup>(中国药科大学<sup>1</sup>药剂学教研室, 南京 210009; <sup>2</sup>中药制剂教研室, 南京 210009)

**摘要** 考察了聚合物对阿德福韦酯(AD)-糖精(SAC)共晶形成过程中热力学的影响。选择聚乙二醇、乙基纤维素、聚维酮和聚丙烯酸树脂作为代表性聚合物, 通过 HPLC 法测定了不同温度下 AD 和 SAC 在不同聚合物乙醇溶液中的溶解度以及 AD-SAC 共晶在不同浓度 SAC 的聚合物乙醇溶液中的溶解度。通过建立数学模型, 描述了聚合物及温度对 AD-SAC 共晶溶解度的影响; 依据溶解度数据, 构建了 AD-SAC 共晶的三元相图, 预测了共晶溶解度以及共晶产率的变化。结果显示, 聚合物的加入提高了共晶的溶解度, 共晶的络合常数( $K_{11}$ )减小, 溶度积( $K_{sp}$ )有增大的趋势, 共晶反应自由能( $\Delta G^0$ )的绝对数值呈减小趋势, 并且三元相图中不饱和溶液的单相区域以及共晶与其不饱和溶液的两相平衡区域明显增大。因此, 聚合物会在不改变共晶生成反应自发性的前提下降低共晶形成速度, 降低纯共晶的产率, 同时拓宽了制备纯共晶所需 AD 与 SAC 溶液的浓度可选择范围。

**关键词** 共晶; 阿德福韦酯; 聚合物; 热力学; 三相图

**中图分类号** R944 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2015)02-0194-07

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20150210

## Effect of polymers on the formation thermodynamics of adefovir dipifoxil-saccharin cocrystal

LIU Juan<sup>1</sup>, ZHENG Xueqin<sup>2</sup>, CHENG Linfeng<sup>2</sup>, ZHANG Ying<sup>1</sup>, GAO Yuan<sup>2</sup>, ZHANG Jianjun<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmaceutics; <sup>2</sup>Department of Traditional Chinese Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

**Abstract** The aim of this study was to investigate the effect of polymers on the formation thermodynamics of adefovir dipifoxil (AD)-saccharin (SAC) cocrystal. In the absence and presence of polymers such as polyethylene glycol, ethyl cellulose, polyvinylpyrrolidone and Eudragit E100, solubilities of AD and SAC in ethanol solution containing different concentrations of SAC at variable temperatures were determined by high-performance liquid chromatography (HPLC). Appropriate mathematical model for the description of the influence of polymers and temperature on the solubility of AD-SAC cocrystal was established. The ternary phase diagrams were set up using the assayed solubilities data, and they were used to predict changes of cocrystals solubility and product yield. Addition of polymers resulted in increased solubility of AD-SAC cocrystal, decreased complexation constants ( $K_{11}$ ), enhanced solubility products ( $K_{sp}$ ), but there was a gradually decreased free energy change ( $\Delta G^0$ ). The areas of homogeneous liquid phase and pure solid cocrystal in equilibrium with the liquid phase in ternary phase diagrams were also found to be larger. Therefore, although there was no change to the spontaneity of AD-SAC cocrystal formation, there existed retardation to cocrystal formation and reduction in product yield of pure cocrystal in the presence of polymers. Moreover, application of polymers could broaden the concentration range of AD and SAC solutions when solution crystallization was selected to prepare cocrystal.

**Key words** cocrystal; adefovir dipifoxil; polymers; thermodynamics; ternary phase diagrams

This study was supported by the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20141351); the Priority Academic Program

收稿日期 2014-10-23 \*通信作者 Tel:13951974969 E-mail:myamicute@163.com

基金项目 江苏省自然科学基金资助项目(No. BK20141351); 江苏高校优势学科建设工程资助项目; 江苏省高校“青蓝工程”中青年学术带头人培养对象

Development of Jiangsu Higher Education Institutions (PAPD) and the "Qing Lan" Project of Jiangsu Province

药物共晶是指活性药物成分(active pharmaceutical ingredient, API)和共晶形成物(cocrystal former, CCF)在氢键和其他非共价键的作用下结合而成的以固定化学计量比存在于同一晶格中的固态晶体,其优势是在不改变药物化学结构的情况下显著改变其理化性质,包括溶解度、溶出速率、物理和化学稳定性、机械加工性能、生物利用度等<sup>[1-2]</sup>。

阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, AD)是抗病毒药物阿德福韦的前体药物,具有多种晶型,对热不稳定,易于水解<sup>[3]</sup>。本课题组以糖精(saccharin, SAC)为CCF制备了AD-SAC共晶,研究表明共晶的溶出特性和化学稳定性相比AD均有显著提高<sup>[4]</sup>。此外,基于AD的降解途径,选择了酸碱性不同的糖精和烟酰胺作为配体与AD制备形成共晶,研究结果表明AD-SAC共晶溶解度更高,化学稳定性更好<sup>[5]</sup>。对于这种采用溶液沉淀法制备的共晶,AD-SAC共晶的结晶过程可能会受到诸多因素的影响。关于影响AD-SAC共晶过程中的热力学和动力学的关键因素,包括溶剂、温度、AD和SAC的比例和投入量等已有研究<sup>[6-7]</sup>。然而,添加剂对AD-SAC共晶结晶过程的影响未有研究。

晶体学研究表明,添加剂可明显影响晶体的成核、生长动力学、形态和理化性质等,其中聚合物作为添加剂在工业上应用较为广泛<sup>[8]</sup>。目前,聚合物已经广泛应用于药物结晶,可改变晶体形貌、减小晶体粒径、改善理化性质以及制备新晶型<sup>[9]</sup>。近年来,少数文献报道了聚合物对药物共晶形态、粒径和晶型转变的影响<sup>[10]</sup>,但是很少涉及聚合物对共晶形成过程中热力学的影响。共晶的热力学研究可揭示API/CCF体系在不同环境下最稳定的组成和状态。本文研究了聚合物对AD-SAC共晶的溶度积、络合常数、反应自由能的影响,绘制了不同聚合物存在条件下共晶的三元相图,从热力学角度考察了聚合物对共晶形成过程的影响。

## 1 材料

### 1.1 药品与试剂

阿德福韦酯(纯度99.8%,20131015,晶型I,江西乐平市赛复乐医药化工有限公司);糖精(纯度98.0%,天津市光复精细化工研究所);聚乙二

醇(PEG 400,德国巴斯夫股份公司);乙基纤维素(EC, Ethocel<sup>®</sup> standard 7FP premium,上海卡乐康包衣技术有限公司);聚维酮(PVP K30; Kollidon<sup>®</sup> 30;德国巴斯夫股份公司);聚丙烯酸树脂(EE, Eudragit E100,德国赢创集团);甲醇(色谱纯,江苏汉邦科技有限公司);其余试剂均为市售分析纯。

### 1.2 仪器

2010AHT高效液相仪(日本岛津公司);RY-1熔点仪(天津分析仪器厂)。

## 2 方法

### 2.1 AD-SAC共晶的制备

将SAC 0.27 g溶于无水乙醇10 mL中,再加入AD 0.70 g,室温搅拌得澄清溶液。继续搅拌10 min左右生成白色沉淀,持续搅拌至沉淀接近完全。将所得白色悬浊液抽滤,取产物至通风橱中室温干燥10 h以挥干溶剂<sup>[4]</sup>。

### 2.2 AD和SAC在不同聚合物乙醇溶液中的溶解度测定

参照文献[7]的方法,分别测定AD和SAC在无水乙醇和含聚合物的乙醇溶液中的溶解度。溶液中聚合物的质量为AD-SAC共晶制备时所投AD和SAC总质量的10%,质量浓度约为19.4 mg/mL。分别量取无水乙醇或含聚合物的乙醇溶液5 mL置西林瓶中,加入过量的AD和SAC,将西林瓶密封,置20℃、25℃或30℃恒温振荡。振摇36 h达到平衡后,取上清液过滤,续滤液用甲醇适度稀释,采用HPLC法同时测定溶液中AD和SAC的浓度<sup>[4]</sup>。每组样品平行测定3次。HPLC测定采用岛津VP-ODS色谱柱(4.6 mm × 150 mm, 5 μm),流动相为甲醇-0.02 mol/L磷酸盐缓冲液(用1 mol/L NaOH调节pH至6.0)(58:42),流速1.0 mL/min,柱温30℃,检测波长260 nm。

### 2.3 AD-SAC共晶在含不同浓度SAC的聚合物乙醇溶液中的溶解度测定

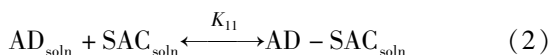
参照文献[7]的方法,精密量取无水乙醇或含聚合物的乙醇溶液5 mL置西林瓶中,分别加入0~150 mg的SAC,完全溶解后,加入过量的AD-SAC共晶,将西林瓶密封,分别置20℃、25℃或30℃恒温振荡,振摇36 h达到平衡后,取上清液

过滤,续滤液用甲醇稀释,采用 HPLC 法测定溶液中 AD 和 SAC 的浓度。每组样品平行试验 3 次。

### 3 结果与讨论

#### 3.1 AD-SAC 共晶溶度积( $K_{sp}$ )和络合常数( $K_{11}$ )

此前,关于 AD-SAC 共晶形成过程中的热力学研究表明,AD 与 SAC 在溶液中存在络合效应,因此溶液中存在如下平衡<sup>[6,11]</sup>:



平衡常数为:

$$K_{sp} = [\text{AD}_{\text{soln}}][\text{SAC}_{\text{soln}}] \quad (3)$$

$$K_{11} = \frac{[\text{AD} - \text{SAC}_{\text{soln}}]}{[\text{AD}_{\text{soln}}][\text{SAC}_{\text{soln}}]} = \frac{[\text{AD} - \text{SAC}_{\text{soln}}]}{K_{sp}} \quad (4)$$

其中, $K_{sp}$ 为溶度积, $K_{11}$ 为络合常数。

令:

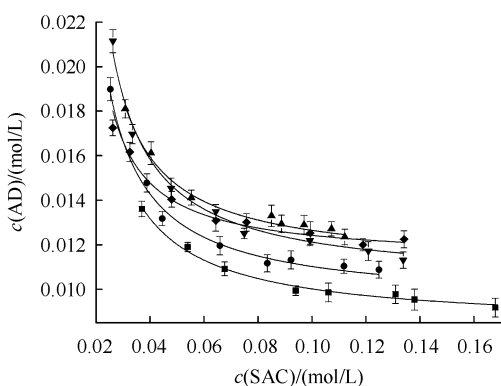
$$[\text{AD}]_{\text{T}} = [\text{AD}_{\text{soln}}] + [\text{AD} - \text{SAC}_{\text{soln}}] \quad (5)$$

$$[\text{SAC}]_{\text{T}} = [\text{SAC}_{\text{soln}}] + [\text{AD} - \text{SAC}_{\text{soln}}] \quad (6)$$

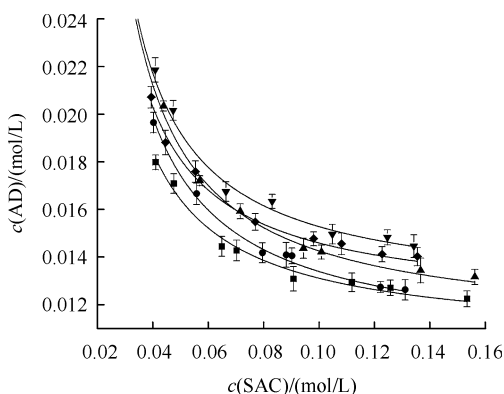
则:

$$[\text{AD}]_{\text{T}} = \frac{K_{sp}}{[\text{SAC}]_{\text{T}} - K_{11}K_{sp}} + K_{11}K_{sp} \quad (7)$$

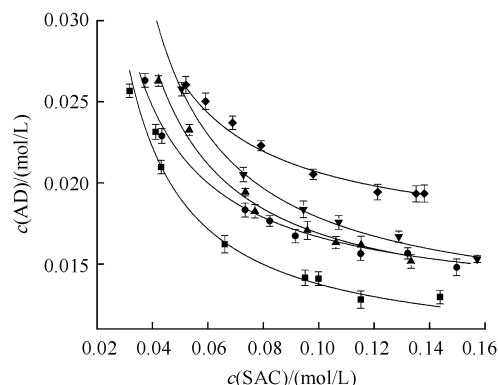
式(7)表明,当 AD-SAC 共晶在溶液中形成沉淀溶解平衡,并且 AD 与 SAC 在溶液中具有络合效应时,AD 的浓度与 SAC 浓度之间呈非线性关系。可以通过对 293,298,303 K 下,溶液中 AD 和 SAC 的浓度依据式(7)进行非线性拟合,拟合曲线如图 1~图 3。



**Figure 1** Comparison of experimental and calculated cocrystal solubilities as a function of saccharin concentration in ethanol without polymers (■) and ethanol solution containing PEG (●), EC (▲), PVP (▼), EE (◆) at 293 K. Labeled points are measured values and lines are fitted values.  $\bar{x} \pm s, n = 3$ . (AD: Adefovir dipifoxil; SAC: Saccharin)



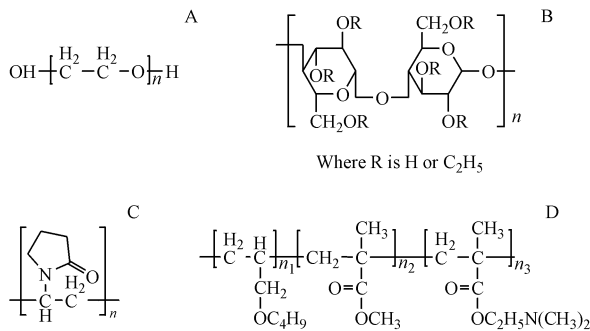
**Figure 2** Comparison of experimental and calculated cocrystal solubilities as a function of saccharin concentration in ethanol without polymers (■) and ethanol solution containing PEG (●), EC (▲), PVP (▼), EE (◆) at 298 K. Labeled points are measured values and lines are fitted values ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )



**Figure 3** Comparison of experimental and calculated cocrystal solubilities as a function of saccharin concentration in ethanol without polymers (■) and ethanol solution containing PEG (●), EC (▲), PVP (▼), EE (◆) at 303 K. Labeled points are measured values and lines are fitted values ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

事实上,溶液中存在的 AD 都是经 AD-SAC 共晶溶解而得,测得的 AD 浓度是 AD-SAC 络合分子中的 AD 与溶液中游离 AD 的总浓度之和,因此,AD 的浓度可用于反映 AD-SAC 共晶的溶解度的大小。不同温度下,AD 在不同浓度 SAC 的无聚合物和聚合物乙醇溶液中的浓度见图 1~图 3。随着 SAC 浓度的增加,AD-SAC 共晶的溶解度缓慢降低。随着温度的升高,共晶的溶解度升高。聚合物的加入提高了共晶的溶解度。本文所选择的 4 种聚合物的分子式如图 4 所示,均为极性分子,且聚合物链内存在一定数目的氢键给体或受体。极性聚合物加入到乙醇中形成的混合溶剂系统可提高溶剂对极性物质的溶解能力,共晶分子与溶剂的相互作用增强;此外,一部分聚合物可通过范德华力、氢键或者  $\pi$ - $\pi$  堆积等多种作用力吸附在共晶分子

的表面或 AD 和 SAC 分子表面<sup>[12]</sup>, 3 种溶质分子与溶剂的氢键基团数目均明显增加, 提高了溶质与溶剂分子形成氢键的能力; 在药用高分子材料中, PEG 和 PVP 常用作增溶剂, 具有微弱的表面活性<sup>[13]</sup>, 可对 AD-SAC 共晶有直接的增溶作用。综合以上原因, 聚合物的加入使 AD-SAC 共晶的溶解能力增强。随着温度升高, 聚合物高分子链激烈运动, 链的柔性增加, 且溶剂系统的黏度降低, 因此聚合物对溶解度的影响增大。



**Figure 4** Molecular structure of PEG(A), EC(B), PVP(C), EE(D)

每一条拟合曲线对应的拟合方程以及计算得到的溶度积( $K_{sp}$ )和络合常数( $K_{11}$ )见表1~3。由相关系数可知,拟合曲线和实验数据具有良好的吻

合性,这说明 AD 和 SAC 在各种溶液体系中均存在络合效应。293 K 条件下,AD-SAC 共晶在各聚合物乙醇溶液中的  $K_{sp}$  均显著高于不含聚合物的乙醇中的  $K_{sp}$  ( $P < 0.05$ ); 298 K 和 303 K 条件下,AD-SAC 共晶在含 PVP 和 EE 的乙醇溶液中的  $K_{sp}$  显著高于不含聚合物的乙醇中的  $K_{sp}$  ( $P < 0.05$ ),而在含 PEG 和 EC 的乙醇溶液中的  $K_{sp}$  与不含聚合物的乙醇中的  $K_{sp}$  无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。在 3 种温度条件下,AD-SAC 共晶在各聚合物乙醇溶液中的  $K_{11}$  均显著低于不含聚合物的乙醇中的  $K_{11}$  数据 ( $P < 0.05$ ),表明聚合物的加入使 AD 和 SAC 的络合能力变弱,这体现了聚合物对共晶生成的抑制作用。随着温度的升高,虽然 AD-SAC 共晶在含 PEG 和 EC 的乙醇溶液中的  $K_{sp}$  没有显著性的变化,但是  $K_{11}$  显著性降低,因此各聚合物加入均在一定程度上降低了 AD 与 SAC 络合形成共晶的能力,宏观上表现为 AD-SAC 共晶的溶解能力提高<sup>[11]</sup>。随着温度的降低,各聚合物存在的溶剂系统中 AD-SAC 共晶的  $K_{sp}$  均显著减小,而  $K_{11}$  均显著增大,AD 和 SAC 络合作用增强,越容易络合成共晶分子。由此可见,温度是影响共晶形成热力学的重要因素,聚合物并不能明显削弱这种影响。

**Table 1** Solubility product ( $K_{sp}$ ) and complexation constant ( $K_{11}$ ) of AD-SAC cocrystal at 293 K calculated by non-linear regression analysis

| Solvent       | Fitted curve   | $K_{sp}/(\text{mol}^2/\text{L}^2)$ | $K_{11}/(\text{L}/\text{mol})$ |
|---------------|--|------------------------------------|--------------------------------|
| Ethanol       | $[\text{AD}] = 1.00 \times 10^{-4}/([\text{SAC}] - 1.13 \times 10^{-2}) + 1.13 \times 10^{-2}, r=0.99$ | $1.00 \times 10^{-4}$              | 112.85                         |
| Ethanol (PEG) | $[\text{AD}] = 1.51 \times 10^{-4}/([\text{SAC}] - 9.37 \times 10^{-3}) + 9.37 \times 10^{-3}, r=0.99$ | $1.51 \times 10^{-4} *$            | 62.13 *                        |
| Ethanol (EG)  | $[\text{AD}] = 1.42 \times 10^{-4}/([\text{SAC}] - 1.11 \times 10^{-2}) + 1.11 \times 10^{-2}, r=0.99$ | $1.42 \times 10^{-4} *$            | 78.07 *                        |
| Ethanol (PVP) | $[\text{AD}] = 1.65 \times 10^{-4}/([\text{SAC}] - 1.03 \times 10^{-2}) + 1.03 \times 10^{-2}, r=0.98$ | $1.65 \times 10^{-4} *$            | 62.22 *                        |
| Ethanol (EE)  | $[\text{AD}] = 1.53 \times 10^{-4}/([\text{SAC}] - 8.35 \times 10^{-3}) + 8.35 \times 10^{-3}, r=0.99$ | $1.53 \times 10^{-4} *$            | 54.64 *                        |

<sup>\*</sup>  $P < 0.05$  vs ethanol group

**Table 2** Solubility product ( $K_{sp}$ ) and complexation constant ( $K_{11}$ ) of AD-SAC cocrystal at 298 K calculated by non-linear regression analysis

| Solvent       | Fitted curve   | $K_{sp}/(\text{mol}^2/\text{L}^2)$ | $K_{11}/(\text{L}/\text{mol})$ |
|---------------|--|------------------------------------|--------------------------------|
| Ethanol       | $[\text{AD}] = 2.36 \times 10^{-4}/([\text{SAC}] - 1.19 \times 10^{-2}) + 1.19 \times 10^{-2}, r = 0.98$ | $2.36 \times 10^{-4}$              | 50.53                          |
| Ethanol (PEG) | $[\text{AD}] = 2.61 \times 10^{-4}/([\text{SAC}] - 1.23 \times 10^{-2}) + 1.23 \times 10^{-2}, r = 0.99$ | $2.61 \times 10^{-4} *$            | 47.24 *                        |
| Ethanol (EC)  | $[\text{AD}] = 2.34 \times 10^{-4}/([\text{SAC}] - 1.05 \times 10^{-2}) + 1.05 \times 10^{-2}, r = 0.99$ | $2.34 \times 10^{-4} *$            | 44.97 *                        |
| Ethanol (PVP) | $[\text{AD}] = 2.89 \times 10^{-4}/([\text{SAC}] - 1.02 \times 10^{-2}) + 1.02 \times 10^{-2}, r = 0.98$ | $2.89 \times 10^{-4} *$            | 35.22 *                        |
| Ethanol (EE)  | $[\text{AD}] = 3.01 \times 10^{-4}/([\text{SAC}] - 1.09 \times 10^{-2}) + 1.09 \times 10^{-2}, r = 0.99$ | $3.01 \times 10^{-4} *$            | 36.10 *                        |

<sup>\*</sup>  $P < 0.05$ , <sup>\*\*</sup>  $P > 0.05$  vs ethanol group

**Table 3** Solubility product ( $K_{sp}$ ) and complexation constant ( $K_{11}$ ) of AD-SAC cocrystal at 303 K calculated by non-linear regression analysis

| Solvent       | Fitted curve   | $K_{sp}/(\text{mol}^2/\text{L}^2)$ | $K_{11}/(\text{L}/\text{mol})$ |
|---------------|--|------------------------------------|--------------------------------|
| Ethanol       | $[\text{AD}] = 3.98 \times 10^{-4}/([\text{SAC}] - 1.62 \times 10^{-2}) + 1.62 \times 10^{-2}, r = 0.99$ | $3.98 \times 10^{-4}$              | 40.64                          |
| Ethanol (PEG) | $[\text{AD}] = 3.88 \times 10^{-4}/([\text{SAC}] - 9.46 \times 10^{-3}) + 9.46 \times 10^{-3}, r = 0.99$ | $3.88 \times 10^{-4} *$            | 24.41 *                        |
| Ethanol (EC)  | $[\text{AD}] = 4.07 \times 10^{-4}/([\text{SAC}] - 1.23 \times 10^{-2}) + 1.23 \times 10^{-2}, r = 0.99$ | $4.07 \times 10^{-4} *$            | 30.20 *                        |
| Ethanol (PVP) | $[\text{AD}] = 4.54 \times 10^{-4}/([\text{SAC}] - 1.17 \times 10^{-2}) + 1.17 \times 10^{-2}, r = 0.98$ | $4.54 \times 10^{-4} *$            | 25.85 *                        |
| Ethanol (EE)  | $[\text{AD}] = 5.46 \times 10^{-4}/([\text{SAC}] - 1.17 \times 10^{-2}) + 1.17 \times 10^{-2}, r = 0.99$ | $5.46 \times 10^{-4} *$            | 21.40 *                        |

<sup>\*</sup>  $P < 0.05$ , <sup>\*\*</sup>  $P > 0.05$  vs ethanol group

3.2 AD-SAC 共晶反应自由能 ( $\Delta G^0$ )、反应热 ( $\Delta_r H$ ) 与熵 ( $\Delta_r S$ )

在形成 AD-SAC 共晶的溶液中,形成的共晶体系存在如下平衡<sup>[7,14]</sup>:

$$\text{AD}_{\text{solid}} + \text{SAC}_{\text{solid}} \xrightarrow{\Delta G^0} \text{AD-SAC}_{\text{solid}}$$
$$\Delta G^0 = -RT \ln \frac{S_{\text{AD}} S_{\text{SAC}}}{K_{\text{sp}}} \quad (8)$$

由于共晶生成反应的化学热效应难以直接测定,故反应热 ( $\Delta_r H$ ) 和反应熵 ( $\Delta_r S$ ) 可根据如下吉布斯自由能公式测得:

$$\Delta G^0 = \Delta_r H - T \Delta_r S \quad (9)$$

由式(8),可以根据共晶的溶度积  $K_{\text{sp}}$ ,AD 及 SAC 的溶解度计算得到一定温度下的共晶形成反应的  $\Delta G^0$ 。依据式(9),在同一溶剂系统中,可根据计算得出的吉布斯自由能( $\Delta G^0$ )对温度( $T$ )进行线性回归,由直线的截距斜率可分别求得生成共晶的反应热( $\Delta_r H$ )和反应熵( $\Delta_r S$ )。5 种溶剂系统中,这些热力学参数见表 4。结果表明,在不同温度下,含不同聚合物的乙醇溶液中,共晶生成反应的  $\Delta G^0$ , $\Delta_r H$  和  $\Delta_r S$  均为负值,表明共晶为较稳定的状态,反应向共晶生成的方向移动,为自发过程,体系有利于共晶的生成。且随着温度的升高, $\Delta G^0$  的绝对数值减小,表明反应过程的自发能力减弱,生成共晶变得困难<sup>[6]</sup>。聚合物的加入未改变反应的自发性,但溶剂体系中存在聚合物后, $\Delta G^0$  的绝对数值呈减小趋势,表明聚合物的加入使生成 AD-SAC 共晶的反应不容易进行。由上述分析结果可知,聚

合物的加入使共晶  $K_{\text{sp}}$  表现出增大的趋势,并且降低了共晶形成的  $K_{\text{II}}$ ,AD-SAC 共晶的溶解度增大,从而增加了共晶成核所需最低浓度,即同种浓度条件下,含聚合物的溶液过饱和度低于无聚合物溶液的过饱和度,结晶的驱动力减弱,因此共晶从溶液中析出的速度变慢<sup>[15]</sup>。进一步分析其原因,聚合物的加入使溶剂系统的黏度略有增大,溶质分子在溶液中的迁移速度减缓,AD 和 SAC 分子络合的速度减小,共晶分子达到晶核表面的时间延长,从而影响了共晶晶核的生长以及共晶的进一步沉淀析出<sup>[16]</sup>。此外,聚合物高分子链也可以通过氢键等相互作用吸附在 AD 或 SAC 分子表面,增加了空间位阻,且占据 AD 或 SAC 的氢键基团,妨碍 AD 与 SAC 分子通过氢键络合成共晶分子从溶液中析出,抑制了共晶的形成,降低共晶生成反应的自发性。尤其是聚丙烯酸树脂(EE),相比于其他 3 种聚合物,EE 是共聚物,由丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸二甲胺乙酯三单元共聚而成,其具有较多的支链,并且每个聚合单元内具有的氢键基团数目也较多。因而容易与 AD、SAC 以及共晶分子通过氢键产生相互作用,较多支链结构的聚合物吸附在溶质分子和晶核表面可能更易形成网状结构,形成一层屏障<sup>[17]</sup>,不利于 AD 和 SAC 的络合,妨碍共晶分子迁移到共晶晶核表面,影响了共晶晶核的生长,从而对 AD-SAC 共晶的生成产生最强的抑制作用, $\Delta G^0$ , $\Delta_r H$  和  $\Delta_r S$  表现出了最低的绝对数值。

**Table 4** Reaction Gibbs free energy ( $\Delta G^0$ ),enthalpy ( $\Delta_r H$ ) and entropy ( $\Delta_r S$ ) of cocrystal formation in ethanol without or containing polymers at different temperatures

| Solvent       | $\Delta G^0 / (\text{kJ/mol})$ |        |        | Fitted curve                        | $\Delta_r H / (\text{kJ/mol})$ | $\Delta_r S / (\text{kJ}/(\text{mol} \cdot \text{K}))$ |
|---------------|--------------------------------|--------|--------|-------------------------------------|--------------------------------|--|
|               | 293 K                          | 298 K  | 303 K  |                                     |                                |  |
| Ethanol       | -15.08                         | -14.74 | -14.24 | $G^0 = -39.72 - (-0.08)T, r = 0.99$ | -39.72                         | -0.08  |
| Ethanol (PEG) | -14.72                         | -14.39 | -14.14 | $G^0 = -31.70 - (-0.06)T, r = 0.99$ | -31.70                         | -0.06  |
| Ethanol (EC)  | -15.00                         | -14.39 | -14.19 | $G^0 = -38.67 - (-0.08)T, r = 0.99$ | -38.67                         | -0.08  |
| Ethanol (PVP) | -15.02                         | -14.39 | -13.96 | $G^0 = -50.56 - (-0.12)T, r = 0.99$ | -50.56                         | -0.12  |
| Ethanol (EE)  | -14.14                         | -13.99 | -13.86 | $G^0 = -22.34 - (-0.03)T, r = 0.99$ | -22.34                         | -0.03  |

3.3 聚合物对 AD-SAC 共晶三元相图的影响

由 AD 及 SAC 在含不同聚合物乙醇溶液中的溶解度、AD-SAC 共晶在含不同浓度 SAC 聚合物乙醇溶液中的溶解度,可以绘制得到无聚合物和聚合物存在条件下的 AD-SAC 共晶的三元相图,如图 5。

以 293 K,PEG 存在条件下的三相图为例(图 5-B),三相图中各点、各线段、各区域的含义详见

已有的文献报道<sup>[7]</sup>,其中直线 ef 与曲线 bc 相交于点 j,代表 AD-SAC 共晶在 PEG 乙醇溶液中溶解度的理论值。将未达到饱和浓度的 AD 与 SAC 聚合物乙醇溶液以 1:1 的物质的量比混合,搅拌溶液后生成共晶的浓度达到从溶液中析出所需的过饱和度后,共晶则会从溶液中自动沉淀析出,从而得到 AD-SAC 共晶。如果在 AD 与 SAC 的聚合物乙醇溶

液混合后,共晶的浓度没有达到从溶液中析出的所需的过饱和度,适当挥发溶剂,此时体系组成沿着 fe 曲线向点 e 移动,直到到达固态共晶与其饱和溶液的两相平衡区(区域Ⅳ),共晶析出,当溶剂完全挥干,则到达 e 点,这段过程中得到的固体也为 AD-SAC 共晶。分别连接 f 点和 b 点、c 点,延长直线交于三相图底边于 h 点和 i 点,其对应的 AD 与 SAC 的物质的量比分别近似为 128:1 和 4:37,故在 PEG 存在的条件下,只有 AD 与 SAC 的物质的量比控制在此范围之内才可以通过减少溶剂来得到纯的共晶,此时液相组成沿着 bc 曲线由 b 向 c 移动。

在 293 K 条件下,对 4 种聚合物存在下的 AD-SAC 共晶的三相图分析可知,聚合物的加入使得不饱和溶液单相区域明显增大,表明聚合物的存在不利于共晶物的生成。目前 AD-SAC 共晶的制备方法多采用溶液沉淀法,其效率高、操作方便,但是可析出纯共晶的溶液体系需要控制在三相图的区域Ⅳ内,而聚合物的加入可使区域Ⅳ的面积呈现增

大的趋势,这从理论上拓宽了该法制备纯共晶所需 AD 与 SAC 溶液的浓度范围。如表 5 所示,根据三相图中点 j 的坐标, $j_y$  越小,直线 je 越短,直线 je 长度可用于估算 AD 与 SAC 溶液以 1:1 物质的量比混合后制备所得纯共晶产率的大小。聚合物的加入使得  $j_y$  减小,表明聚合物可降低制备纯共晶的产率。此外,由点 j 的坐标亦可以计算得出无聚合物和聚合物存在条件下 AD-SAC 共晶溶解度的理论值。结果显示,聚合物的加入使得共晶在各溶剂系统中的溶解度增大,这与实际测定的共晶溶解度的变化趋势一致。本文还研究了 298 K 和 303 K 条件下,无聚合物和聚合物存在下 AD-SAC 共晶的三元相图,温度越低,AD、SAC 以及共晶在各溶剂系统中的溶解度越低,不饱和溶液的单相区域越小,表明降温有利于制备得到共晶,这与已有的研究报道一致<sup>[6-7]</sup>。绘制的三元相图在不同聚合物存在条件下随温度变化的趋势基本一致。相图规律的研究为共晶生产工艺的放大提供了数据基础和理论依据。

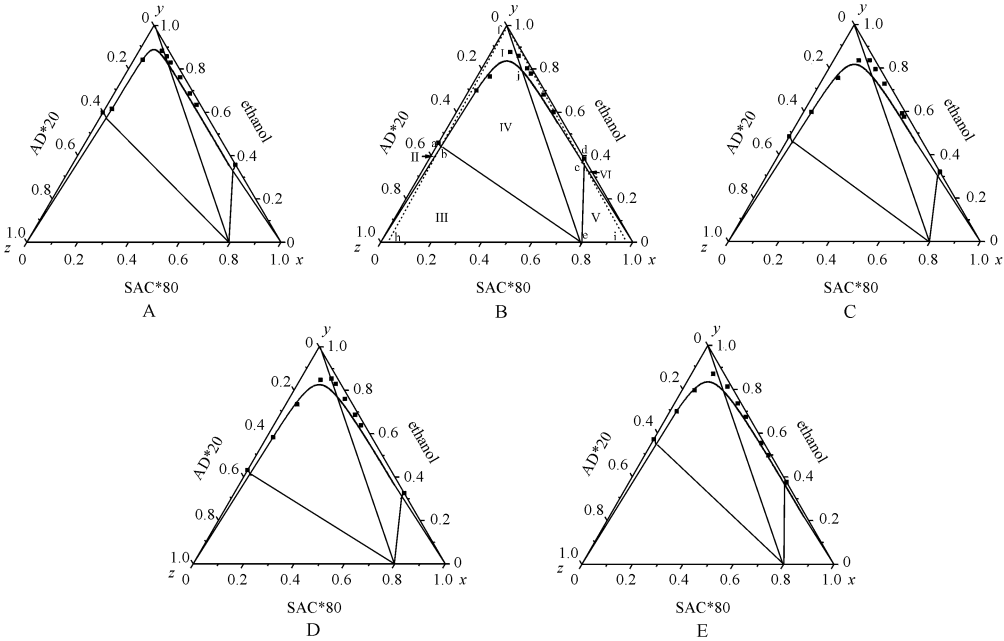


Figure 5 Ternary phase diagrams of AD-SAC cocrystal in ethanol without polymers (A) and containing PEG(B),EC(C),PVP(D),EE(E) at 293 K

Table 5 Comparison of experimental cocrystal solubility and calculated cocrystal solubility according to ternary phase diagrams in the absence and presence of polymers

| Solvent      | $j_x$    | $j_y$    | $j_z$    | $S_a/(\text{mol/L})$ | $S_b/(\text{mol/L})$ |
|--------------|----------|----------|----------|----------------------|----------------------|
| Ethanol      | 0.133 04 | 0.833 53 | 0.033 43 | 0.029 6              | 0.022 5              |
| Ethanol(PEG) | 0.166 17 | 0.790 97 | 0.042 86 | 0.037 0              | 0.031 8              |
| Ethanol(EC)  | 0.194 22 | 0.757 76 | 0.048 02 | 0.041 4              | 0.033 4              |
| Ethanol(PVP) | 0.180 11 | 0.775 20 | 0.044 69 | 0.038 6              | 0.029 5              |
| Ethanol(EE)  | 0.167 04 | 0.791 25 | 0.041 71 | 0.036 0              | 0.026 3              |

$S_a$ : Calculated cocrystal solubility according to ternary phase diagram;  $S_b$ : Experimental cocrystal solubility

## 4 结 论

本文首次研究了聚合物对共晶形成过程中热力学的影响。聚合物虽未改变共晶生成反应的自发性,但是通过影响 AD 与 SAC 分子之间的络合,延缓了共晶的形成并且可降低制备纯共晶的产率。研究聚合物对 AD-SAC 共晶形成过程中热力学行为的影响,拓宽了对 AD-SAC 共晶结晶的认识,为 AD-SAC 共晶控制目标产物提供了理论基础。

## 参 考 文 献

- [1] Miroshnyk I, Mirza S, Sandler N. Pharmaceutical co-crystals—an opportunity for drug product enhancement[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2009, **6**(4):333–341.
- [2] Gao Y, Zu H, Zhang JJ. Pharmaceutical cocrystals[J]. *Prog Chem*(化学进展), 2010, **22**(5):829–836.
- [3] Starrett JE, Tortolani DR, Russell J, *et al.* Synthesis, oral bioavailability determination, and *in vitro* evaluation of prodrugs of the antiviral agent 9-[2-(phosphonomethoxy) ethyl] adenine (PMEA)[J]. *J Med Chem*, 1994, **37**(12):1857–1864.
- [4] Gao Y, Zu H, Zhang JJ. Enhanced dissolution and stability of adefovir dipivoxil by cocrystal formation[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, **63**(4):483–490.
- [5] Gao Y, Gao J, Liu ZL, *et al.* Coformer selection based on degradation pathway of drugs: a case study of adefovir dipivoxil-saccharin and adefovir dipivoxil-nicotinamide cocrystals[J]. *Int J Pharm*, 2012, **438**(1):327–335.
- [6] Ma K, Zhang Y, Kan HL, *et al.* Thermodynamic and kinetic investigation on the crucial factors affecting adefovir dipivoxil-saccharin cocrystallization[J]. *Pharm Res*, 2014, **31**(7):1766–1778.
- [7] Zhang JJ, Zu H, Gao Y. Formation thermodynamics of adefovir dipivoxil-saccharin co-crystals[J]. *Acta Phys Chim Sin*(物理化学学报), 2011, **27**(3):547–552.
- [8] Myerson A. *Handbook of Industrial Crystallization*[M]. Boston: Butterworth-Heinemann, 1993:65–87.
- [9] Lee MK, Lee H, Kim I, *et al.* Novel polymorphic form of adefovir dipivoxil derived from polymer-directed crystallization[J]. *Pharmazie*, 2011, **66**(10):766–770.
- [10] Jung S, Ha JM, Kim IW. Phase Transformation of adefovir dipivoxil/succinic acid cocrystals regulated by polymeric additives[J]. *Polymers*, 2013, **6**(1):1–11.
- [11] Nehm SJ, Rodríguez-Spong B, Rodríguez-Hornedo N. Phase solubility diagrams of cocrystals are explained by solubility product and solution complexation[J]. *Cryst Growth Des*, 2006, **6**(2):592–600.
- [12] Ilevbare GA, Liu H, Edgar KJ, *et al.* Understanding polymer properties important for crystal growth inhibition-impact of chemically diverse polymers on solution crystal growth of ritonavir[J]. *Cryst Growth Des*, 2012, **12**(6):3133–3143.
- [13] Zheng JM. *Medical Polymer Materials*(药用高分子材料学)[M]. 3rd ed. Beijing: Chinese Medical Science Press, 2009:200–211.
- [14] Schartman RR. On the thermodynamics of cocrystal formation[J]. *Int J Pharm*, 2009, **365**(1):77–80.
- [15] Ozaki S, Kushida I, Yamashita T, *et al.* Inhibition of crystal nucleation and growth by water-soluble polymers and its impact on the supersaturation profiles of amorphous drugs[J]. *J Pharm Sci*, 2013, **102**(7):2273–2281.
- [16] Xu S, Dai WG. Drug precipitation inhibitors in supersaturable formulations[J]. *Int J Pharm*, 2013, **453**(1):36–43.
- [17] Raghavan SL, Trividic A, Davis AF, *et al.* Crystallization of hydrocortisone acetate: influence of polymers[J]. *Int J Pharm*, 2001, **212**(2):213–221.