

研究简报

介微称重技术测定药物在超临界流体 和被掺杂聚合物间的分配

马少玲, 陆兆文, 毕二利, 吴有庭, 张志炳, 孟为民
(南京大学化学化工学院, 江苏 南京 210093)

关键词: 石英晶体微天平 (介微称重技术); 超临界流体掺杂; 药物; 聚合物; 分配

中图分类号: TQ 028

文献标识码: A

文章编号: 0438-1157 (2008) 08-2041-05

Sub-microweighing technique for measurement of partitioning of drugs between supercritical fluid and impregnated polymer

MA Shaoling, LU Zhaowen, BI Erli, WU Youting, ZHANG Zhibing, MENG Weimin

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210093, Jiangsu, China)

Abstract: A high-pressure quartz crystal microbalance (QCM) apparatus was developed to investigate the absorption of carbon dioxide in two glassy polymer films—polystyrene (PS) and polyvinylpyrrolidone (PVP) at 40 °C and pressure up to 9.0 MPa. PVP was shown to have better CO₂ absorption and chosen as the representative for supercritical impregnation of two model drugs—*o*-aminobenzoic acid and ibuprofen at 40 °C and pressure up to 8.0 MPa. It was found that the two impregnants were embedded into the polymer with a partition coefficient as high as 10⁴ order of magnitude. Since the sub-microweighing technique established and utilized in this study was simple, convenient and accurate, it was believed that the technique could have wide and effective applications in supercritical impregnation processes.

Key words: quartz crystal microbalance (sub-microweighing); supercritical fluid impregnation; drug; polymer; partitioning

引 言

超临界流体掺杂是近年发展起来的绿色化工高新技术, 诸如超临界 CO₂ 中聚合物染色^[1]、药物缓释体系^[2]或纳米微胶囊^[2]等都属于典型的超临界掺杂过程。常见的药物分子如布洛芬^[3]、酮洛芬^[4]等, 已被证实可随高压 CO₂ 在聚合物中包合。然而, 由于高压等极端条件的限制, 超临界掺杂过程

涉及的基础物性数据如溶解度和分配系数等却无法获得, 大大限制了这些过程的工业化。

石英晶体微天平 (QCM), 作为新型的介微称重装置, 分辨率可达纳米/纳克级, 且具有结构简单、使用方便、表面易于修饰及价格低廉等优点^[5], 是一种高精度的实用分析技术。研究者^[6-10]已将 QCM 成功应用于测定高压/超临界 CO₂ (scCO₂) 在聚合物膜中的吸收, 但是, 关于可溶

2008-01-24 收到初稿, 2008-05-09 收到修改稿。

联系人: 吴有庭。第一作者: 马少玲 (1982—), 女, 博士研究生。

基金项目: 国家自然科学基金项目 (20776065); 江苏省自然科学基金项目 (BK2005077); 本科生能力提高项目 (NFFTBS J0630425)。

Received date: 2008-01-24.

Corresponding author: Prof. WU Youting. E-mail: ytwu@nju.edu.cn

Foundation item: supported by the National Natural Science Foundation of China (20776065) and the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK2005077).

性化合物特别是药物在聚合物中的吸收以及在聚合物与 scCO_2 间的分配情况却鲜有报道, 特别是后者的测定方法尚待建立。

邻氨基苯甲酸和布洛芬都是常用的医药中间体或原料药, 相对其他药物而言, 它们在 scCO_2 中溶解性能较好^[11-12]。本文拟测定两种常见的玻璃态聚合物——聚苯乙烯 (PS) 和聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 在高压下对 CO_2 的吸收行为, 随后考察上述两种药物及萘在 PVP 与 scCO_2 两相间的分配, 建立测定掺杂物在两相中分配系数的标准方法。

1 QCM 测量原理

石英晶片具有压电效应, 当其处在振荡回路中, 振荡频率 F 与晶体的本征频率 F_0 很接近时便会发生共振^[13]。在真空环境且温度一定时, 共振频率变化 ΔF 只受晶片表面质量 M 的影响^[14-15]

$$\Delta F_M = -C_m M = -2nF_0^2 M / (\mu_q \rho_q)^{1/2} \quad (1)$$

式中 C_m 表示 QCM 的质量敏感度, n ($=2$) 代表晶体与流体接触的面数, μ_q ($=2.947 \times 10^{11} \text{ g} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{s}^{-2}$) 和 ρ_q ($=2.648 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$) 分别是石英晶片的剪切模量和密度。实验所用 QCM 晶片 F_0 为 5.0 MHz, 故 1Hz 频率变化相当于 $8.83 \text{ ng} \cdot \text{cm}^{-2}$ 的质量变化。

当聚合物涂层质量为 M_p 的 QCM 处在高压 CO_2 中, 体系的温度、压力、流体的密度和黏度、聚合膜上/中的 CO_2 的吸附/吸收量 M_g 都对 QCM 频率的变化有贡献^[9], 其值分别为 ΔF_T 、 ΔF_p 、 ΔF_r 、 ΔF_η 、 ΔF_{M_g} , 则

$$\Delta F = \Delta F_{M_p} + \Delta F_T + \Delta F_p + \Delta F_r + \Delta F_\eta + \Delta F_{M_g} \quad (2)$$

当体系温度、压力一定时, CO_2 的密度和黏度也不变, 此时温度、压力、密度和黏度等对 ΔF 的贡献恒定, 即 $\Delta F_T + \Delta F_p + \Delta F_r + \Delta F_\eta = C$, 且 C 为常数, ΔF_{M_g} 可按式 (1) 计算。令 $\Delta F_0 = \Delta F - \Delta F_{M_p}$, 则

$$-\frac{\Delta F_0}{C_m} = -\frac{C}{C_m} + M_g = -\frac{C}{C_m} + M_A + M_S = -\frac{C}{C_m} + M_A + S M_p \quad (3)$$

式中 M_A 为气体在聚合物表面的吸附量, M_S 为因气体吸收到聚合物中引起的质量变化, 与涂层质量 M_p 有关, 故 S 为单位质量聚合物吸收的气体质量 ($\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$), 即溶解度。以 $-\Delta F_0/C_m$ 对 M_p 作图, 从斜率可求得 S 。

2 实 验

2.1 实验材料

聚合物聚苯乙烯 (PS, $M_w = 260000$) 和聚乙烯吡咯烷酮 (PVP K30) 分别由南京大学高分子系和上海国药集团提供; 药物邻氨基苯甲酸 (98%) 和布洛芬 (99%) 分别购自德国 Merck 公司和巨化制药厂; 99.99% 高纯 CO_2 , 来自南京特种气体厂; 萘、三氯甲烷、甲苯和乙醚均为国产分析纯。实验用的 QCM 晶片 (双面镀金电极, 晶片直径 12.5 mm, 电极直径 6 mm) 购于北京晨晶公司, 使用前均分别用镀膜溶剂和二次蒸馏水超声两次, 每次 0.5 min, 烘干备用。

2.2 实验装置

图 1 是本课题组自行研制的高压实验装置, 由 CO_2 供气和加压系统、QCM 高压测定池、频率记录系统 3 个主要部分组成。 CO_2 从钢瓶 1 出来, 经加压泵 3 加压进入高压测定池 5, 测定池中的温度由恒温水浴 6 控制, 精度为 $\pm 0.1^\circ\text{C}$, 压力通过传感器 8 数字显示, QCM 晶片 10 的共振频率经振荡电路 11 激发, 在频率仪 12 中显示, 再用计算机 13 记录。

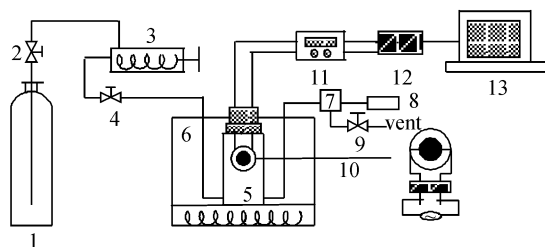


图 1 高压 QCM 实验装置

Fig. 1 Schematic diagram of high pressure QCM system
1— CO_2 cylinder; 2, 4, 9—valve; 3—pump;
5—high pressure cell; 6—water bath; 7—triple valve;
8—pressure transducer; 10—QCM crystal; 11—oscillator;
12—frequency counter; 13—computer

2.3 实验方法和步骤

浸涂法制备聚合物膜: 测定温度为 T 且真空条件下空白 QCM 的本征频率 F_0 后, 将晶片浸入一定浓度 [1%~5% (质量)] 的聚合物溶液 (PS-甲苯, PVP-氯仿) 中保持 5 min, 缓慢匀速地将晶片抽离溶液, 自然晾干后再真空干燥, 测量此时的频率 F_1 , 获得 $\Delta F_{M_p} = F_1 - F_0$, 按式 (1) 算出聚合物膜质量 M_p 。

CO_2 在聚合物中的吸收: 将镀膜后的晶片置

于高压池中,充注 CO_2 至实验压力,待频率稳定时(20 min 内频率变化 $\leq 1\text{Hz}$),记录压力 p 和频率 F_2 , 获得 $\Delta F = F_2 - F_0$; 如此逐步升压测定不同压力(0~9.0 MPa)下的 ΔF ; 清洗晶片并重新镀膜后,重复上述过程,得到一组不同聚合物膜质量(4~6个)和 CO_2 压力下的 ΔF 值。所有数据利用式(3)处理,获得定温下 CO_2 吸收量随压力的变化关系。

药物在聚合物中的分配:步骤与 CO_2 吸收过程类似,区别在于:在充注 CO_2 前需移取微量的掺杂物溶液至测定池中,待溶剂完全挥发,缓慢通入低压 CO_2 赶走溶剂和空气,再升至实验压力以测定 F_2 值。值得注意的是,此时以 $-\Delta F_0/C_m$ 对 M_p 作图得到的是掺杂物和 CO_2 在 PVP 膜中的总吸收量,必须扣减纯 CO_2 在 PVP 膜中的吸收量,才能获得掺杂物在 PVP 膜中的溶解度。

3 结果与讨论

3.1 高压 CO_2 在聚合物膜中的吸收

图2是 40°C 、不同压力下不同膜厚的 PVP 吸收 CO_2 后产生的频率变化 ΔF_0 ($=F_2 - F_1$)。由图可见,当 PVP 膜质量一定时, ΔF_0 随压力的变化较复杂,临界压力以下, ΔF_0 变化较平缓;临界压力以上, ΔF_0 急剧下降,这是由于 CO_2 压力、密度、黏度以及气体吸收/吸附等作用同时影响频率变化的结果。相反,当压力一定时, ΔF_0 总是随着聚合物膜厚的增加而有规律地减小。

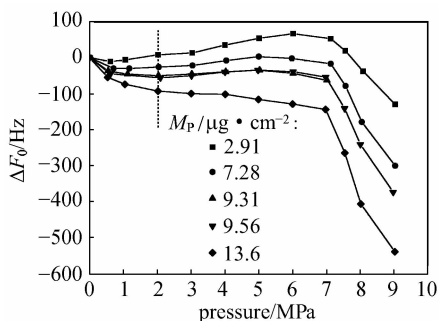


图2 40°C 下 QCM 频率随 CO_2 压力和 PVP 膜质量的变化

Fig. 2 Plots of frequency change ΔF_0 ($=F_2 - F_1$) at 40°C as a function of CO_2 pressure and PVP mass

将相同压力下、不同聚合物膜质量的频率变化对膜质量作图可得一直线,其斜率即为该压力下 CO_2 在 PVP 膜中的溶解度。图3即为将图2中虚

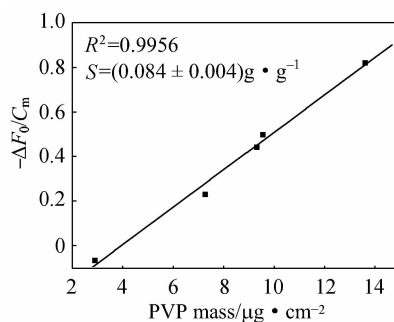


图3 2.0 MPa 时频率变化与 PVP 膜质量间的关系

Fig. 3 Plot of frequency change at 2.0 MPa as a function of mass of PVP films

线上的实验点对 PVP 膜质量作图的结果,数据点的线性相关系数 $R^2 > 0.99$,溶解度数据的误差在 5% 以内。

图4是 40°C 时不同压力下 CO_2 在 PVP 和 PS 中的吸收量。将本文测定的 CO_2 在 PS 中的吸收量与文献值^[16-17]作比较,数据一致性好,表明本研究建立的高压 CO_2 -聚合物二元相平衡测定方法可靠,数据准确有效。图4的结果还表明,随着压力的增加, CO_2 在聚合物中的吸收量缓慢近似线性增大,符合亨利定律的吸收情况;当到达临界压力附近后,由于 CO_2 的流体特性(密度、黏度等)迅速改变,聚合物膨胀并塑化^[18-19],分子内自由体积增大,导致 CO_2 吸收量明显提高。此时 CO_2 在聚合物中的溶解是由亨利定律吸收与 Langmuir 吸附两种机理共同作用所引起。另外,由于 PVP 与 CO_2 分子间存在较强的 Lewis 酸-Lewis 碱相互作用^[3],使 CO_2 在 PVP 膜中的溶解度远大于 PS。下文将以 PVP 为代表,探讨药物在 PVP 和 scCO_2 两相间的分配行为。

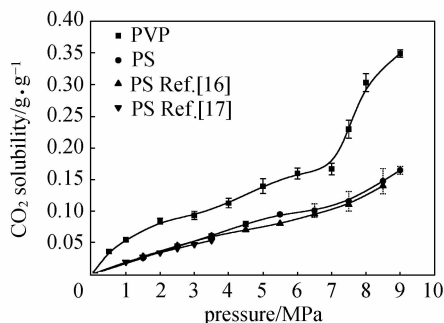


图4 40°C 时,不同压力下 CO_2 在 PS 和 PVP 中的吸收量

Fig. 4 CO_2 absorption in PS and PVP at 40°C and pressures up to 9.0 MPa

3.2 药物在 PVP 和 scCO₂ 两相间的分配

实验中掺杂物的加入量极少 (仅 0.2 μmol), 既保证其能完全溶解于 CO₂ 中, 又不会影响 QCM 所处周围环境的密度和黏度。此时体系可视为无限稀释条件下的超临界掺杂过程, 掺杂物在 PVP 和 CO₂ 两相间的分配行为可用无限稀释条件下的平衡分配系数定义^[20]

$$K = \frac{g_{\text{impregnant}} / g_{\text{polymer}}}{g_{\text{impregnant}} / g_{\text{CO}_2}} \quad (4)$$

它表示在无限稀释条件下, 三元体系达到分配平衡时, 掺杂物在 PVP 膜中吸收量与在超临界 CO₂ 中浓度之比。掺杂物在聚合物中的浓度用 QCM 直接测量, 而其在超临界相的浓度可通过初始加入的掺杂物质量和测定池中的 CO₂ 质量计算获得。原因在于 QCM 上涂覆的 PVP 膜极薄 (≤100 nm), 药物分子在 PVP 中吸收量不超过加入量的 5%, 直接计算造成的误差在实验误差范围之内。

40℃, 6.5~8.0 MPa 时, 邻氨基苯甲酸和布洛芬在 PVP 和 scCO₂ 间的分配情况可见表 1。如表所示, 虽然掺杂物在 CO₂ 中的浓度很低 (1 μg·g⁻¹ 数量级), 但是它们在 PVP 中的平衡浓度却高达 0.1~0.4 g·g⁻¹, 导致分配系数达 10⁴ 数量级, 充分体现了超临界掺杂药物过程的优势和可行性。由于药物在 PVP 中的平衡浓度是通过药物和 CO₂ 的总吸收量与纯 CO₂ 的吸收量相减得到, 误差的累积导致平衡分配系数的测量误差增大, 但平均误差依然小于 10%。另外, 掺杂物在两相间的分配系数随着压力的增大先增后降, 并在下临界 (7.0MPa) 达到最大值, 这是由于当流体接近临界状态时, 其密度、黏度有很大的改变, 从而影响了掺杂物在聚合物和 CO₂ 两相间的分配; 随着超临界状态趋于稳定, CO₂ 密度不断增大, 掺杂物浓度大大降低, 影响了它们在 PVP 膜中的吸收, 导致分配系数也逐渐降低。

比较邻氨基苯甲酸和布洛芬的掺杂过程, 当 CO₂ 压力较低时, 它们的分配行为区别不大, 不过随着压力的升高差异渐趋明显, 表明 PVP 膜对掺杂物的摄取具有一定的选择性。为了进一步确定这种选择性的存在, 实验中还测定了模型化合物萘在 PVP 和 CO₂ 两相间的分配以作对比。结果表明, 当萘的加入量与之前两组药物相同 (0.2 μmol) 时, 并没有在 PVP 膜上发现明显的吸收; 当加入量提高一倍后, 仅在压力为 7.0 MPa 时检

测出萘在 PVP 中的浓度约为 0.007 g·g⁻¹, 处在检出限的边缘, 这可能由于萘是非极性物质, 与 PVP 的亲性和性差, 吸收选择性低, 使得萘在 PVP 和 CO₂ 两相间的分配系数 < 900。不过由于该方面的研究和报道甚少, 具体的选择性机理尚需进一步研究。

表 1 掺杂物在 40℃, 6.5~8.0 MPa 时在 PVP 和 CO₂ 两相间的平衡浓度和分配系数 K

Table 1 Equilibrium concentrations and partition coefficients(K) of impregnants at 40℃ and pressures from 6.5 to 8.0 MPa

Impregnant	Pressure /MPa	Concentration in CO ₂ /μg·g ⁻¹	Solubility in PVP /g·g ⁻¹	K×10 ⁻⁴
o-amino benzoic acid	6.5	4.45	0.24±0.01	5.4±0.2
	7.0	3.86	0.24±0.02	6.2±0.5
	7.5	3.30	0.17±0.03	5.4±0.9
	8.0	2.75	0.09±0.01	3.2±0.4
ibuprofen	6.5	6.93	0.36±0.01	5.1±0.1
	7.0	6.00	0.39±0.01	6.6±0.2
	7.5	5.13	0.27±0.01	5.2±0.2
	8.0	4.26	0.18±0.01	4.5±0.2
naphthalene	7.0	7.39	<0.007	<0.09

4 结 论

通过测定高压 CO₂ 在 PS 和 PVP 中的吸收情况, 证实了所采用的高压 QCM 实验装置以及 CO₂ 吸收量测定方法的可靠性和准确性。其后将 QCM 装置成功用于聚合物中超临界掺杂药物的分配行为测定, 结果表明掺杂物邻氨基苯甲酸和布洛芬在 PVP 和 CO₂ 间的分配系数达到 10⁴ 数量级。本文建立的利用 QCM 介微称重技术测定掺杂物分配系数的方法简单方便, 检测限低, 精度高, 可有效用于超临界掺杂过程特性的研究。本测试装置和测定方法的成功应用, 有望为超临界掺杂过程提供宝贵的基础物化数据, 有效地促进超临界掺杂技术走向工业化。

References

- [1] West B L, Kazarian S G, *et al.* Supercritical fluid dyeing of PMMA films with azo-dyes. *J. Applied Polymer Science*, 1998, **69**: 911-919
- [2] Duarte A R C, Costa M S, *et al.* Preparation of controlled release microspheres using supercritical fluid technology for delivery of anti-inflammatory drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 2006, **308**: 168-174

- [3] Kazarian S G, Martirosyan G G. Spectroscopy of polymer/drug formulations processed with supercritical fluids; *in situ* ATR-IR and Raman study of impregnation of ibuprofen in PVP. *International Journal of Pharmaceutics*, 2002, **232**: 81-90
- [4] Manna L, Banchero M, *et al.* Impregnation of PVP microparticles with ketoprofen in the presence of supercritical CO₂. *J. Supercritical Fluids*, 2007, **42**: 378-384
- [5] Park K, Koh M, *et al.* The behavior of quartz crystal microbalance in high pressure CO₂. *J. Supercritical Fluids*, 2004, **29**: 203-212
- [6] Miura K I, Otake K, Kurosawa S, *et al.* Solubility and adsorption of high pressure carbon dioxide to poly(styrene). *Fluid Phase Equilibria*, 1998, **144**: 181-189
- [7] Vito C, Wang K, Yazan H, *et al.* Nonequilibrium model for sorption and swelling of bulk glassy polymer films with supercritical carbon dioxide. *Macromolecules*, 2005, **38**: 10299-10313
- [8] Pantoula M, Panayiotou C. Sorption and swelling in glassy polymer/carbon dioxide systems (I): Sorption. *J. Supercritical Fluids*, 2006, **37**: 254-262
- [9] Oliveira N S, Oliveira J, Gomesb T. Gas sorption in poly(lactic acid) and packaging materials. *Fluid Phase Equilibria*, 2004, **222/223**: 317-324
- [10] Abbott A P, Brooks N, Eltringham W, *et al.* Polymer modification using difluoromethane (HFC32) and carbon dioxide. *J. Polymer Science B: Polymer Physics*, 2006, **44**: 1072-1083
- [11] Coimbra P, Duarte C M M, *et al.* Cubic equation-of-state correlation of the solubility of some anti-inflammatory drugs in supercritical carbon dioxide. *Fluid Phase Equilibria*, 2006, **239**: 188
- [12] Tian G T, Jin J S, *et al.* Solubility of mixed solids in supercritical carbon dioxide. *Fluid Phase Equilibria*, 2007, **251**: 47-51
- [13] Lu C, Czanderna A W. Applications of Piezoelectric Quartz Crystal Microbalances: Methods and Phenomena, Their Applications in Science and Technology. New York: Elsevier, 1984
- [14] Sauerbrey G. Use of quartz vibration for weighing thin films of a microbalance. *G. Z. Phys.*, 1959, **155**: 206-222
- [15] Wu Y T, Akoto-Ampaw P, *et al.* Quartz crystal microbalance (QCM) in high-pressure carbon dioxide (CO₂): experimental aspects of QCM theory and CO₂ adsorption. *Langmuir*, 2004, **20**: 3665-3673
- [16] Aubert J H. Solubility of carbon dioxide in polymers by the quartz crystal microbalance technique. *J. Supercritical Fluids*, 1998, **11**: 163-172
- [17] Sada E, Kumazawa H, *et al.* Sorption and diffusion of gases in glassy polymers. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 1987, **26**: 433-438
- [18] Kikic I, Alessi V P, *et al.* Polymer plasticization using supercritical carbon dioxide; experiment and modeling. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2003, **42**: 3022-3029
- [19] Zhang Z, Handa Y P. An *in situ* study of plasticization of polymers by high-pressure gases. *J. Polymer Science B: Polymer Physics*, 1998, **36**: 977-982
- [20] von Schnitzler J, Eggers R. Mass transfer in polymers in a supercritical CO₂-atmosphere. *J. Supercritical Fluids*, 1999, **16**: 81-92