静态质量法测定超临界 CO_2 中恩杂鲁胺的溶解度

方之岸[1]，范欣欣[1]，林德远[2]，李庆国[2*]

（1. 广州中医药大学第一附属医院深圳龙华医院（深圳市龙华区中医院），广东深圳 518110；2. 广州中医药大学中药学院，广东广州 510006）

摘要：采用静态质量法测定温度 313 ～ 328 K 和压力 8 ～ 14 MPa 条件下恩杂鲁胺在超临界 CO_2（SC-CO_2）中的溶解度，并用 Chrastil、Bartle 半经验模型进行数据拟合。结果表明，在该研究范围内恩杂鲁胺溶解度为 0.910×10^{-5} ～ 2.973×10^{-3} g/L；溶解度随压力升高而增大、随温度升高而降低，与 SC-CO_2 密度呈指数相关。上述 2 种模型均能较好地拟合实测数据，其中 Bartle 模型的拟合效果（平均绝对相对偏差 =14.24%，R^2=0.986 0）优于 Chrastil 模型（平均绝对相对偏差 =17.98%，R^2=0.983 8）。低压下，恩杂鲁胺在 SC-CO_2 中的溶解度低，满足采用超临界反溶剂技术制备超细粒子的应用要求。该研究结果可为其他难溶性药物超细粒子的制备提供参考。

关键词：恩杂鲁胺；超临界反溶剂；溶解度；静态质量法；测定

中图分类号：O645.12；R979.1$^+$9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)08-0978-05

引用：方之岸, 范欣欣, 林德远, 等. 静态质量法测定超临界CO_2中恩杂鲁胺的溶解度[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(8): 978-982. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.08.012

Determination of Solubility of Enzalutamide in Supercritical CO_2 by Static Gravimetric Method

FANG Zhian, FAN Xinxin, LIN Deyuan, LI Qingguo*

(*1. Shenzhen Longhua Hospital of The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518110; 2. School of Chinese Materia Medica, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006*)

ABSTRACT: The solubility of enzalutamide in supercritical carbon dioxide (SC-CO_2) was measured by the static gravimetric method under temperatures ranging from 313 to 328 K and pressures ranging from 8 to 14 MPa. Then, the experimental data were fitted using two semi-empirical models, namely the Chrastil and Bartle models. The results showed that the solubility of enzalutamide ranged from 0.910×10^{-5} to 2.973×10^{-3} g/L within the investigated experimental conditions. The solubility increased with the increasing of pressure but decreased with the increasing of temperature, showing an exponential positive correlation with the density of SC-CO_2. Both models were capable of fitting the experimental data satisfactorily, but the Bartle model delivered better fitting performance, with an average absolute relative deviation (AARD) of 14.24% and a coefficient of determination (R^2) of 0.986 0, outperforming the Chrastil model (AARD=17.98%, R^2=0.983 8). At low pressure, enzalutamide exhibited low solubility in SC-CO_2, which met the application requirements for preparing ultrafine particles via the supercritical antisolvent technique. The findings of this work can serve as a reference for the fabrication of ultrafine particles of other poorly water-soluble pharmaceuticals.

Key Words: enzalutamide; supercritical antisolvent; solubility; static gravimetric method; determination

多种超临界流体技术可用于制备难溶性药物的超细粒子，具体应用时应根据药物溶解度进行选择。例如，超临界反溶剂（supercritical antisolvent，SAS）

收稿日期：2025-09-01

作者简介：方之岸，硕士研究生，专业方向：难溶性药物递送。

通信作者：李庆国，教授，从事超临界反溶剂技术的研究。

技术要求药物在超临界流体中溶解度极低，以便反溶剂快速萃取有机溶剂，促使药物析出[1]；而超临界快速膨胀技术则需要药物具备较高溶解度[2]。因此，药物在超临界流体中的溶解度参数是应用超临界流体技术的重要参数。目前，超临界流体中药物溶解度的测定方法主要分为静态法和动态法[3-4]。静态质量法是在密闭高压釜中使药物与超临界二氧化碳（supercritical carbon dioxide，SC-CO_2）达到饱和平衡，然后通过精密称量来计算溶解度。此方法操作简便、数据准确，已成功应用于咖啡因[5]、西罗莫司[6]、对硝基苯酚[7]等药物的溶解度测定，尤其适用于低溶解度药物。

恩杂鲁胺（enzalutamide，**1**）作为治疗前列腺癌的第二代非甾体雄激素受体拮抗药，可显著提高患者的生存率[7]。然而，**1** 作为 BCS Ⅱ类药物，存在溶解度低（水中仅 1 ～ 3 μg/mL）[8-9]、溶解速度慢和口服生物利用度低（大鼠口服生物利用度为 27%[3]）等问题。利用 SAS 技术实现 **1** 纳米化，可有效提高其溶解速率，改善临床应用中的生物利用度问题。

本文采用静态质量法，系统测定不同温度和压力条件下 **1** 在 SC-CO_2 中的溶解度，并运用半经验公式进行数据关联，以期为利用 SAS 技术制备 **1** 超细粒子提供数据基础。

1 仪器与试药

超临界溶解度测定釜（中国华安超临界萃取有限公司）；EP 225SM-DR 型电子天平（瑞士梅特勒 - 托利多公司）。

1 原料药（武汉柔博医药化工有限公司，含量为 98.5%，批号 13907152521）；二氧化碳（纯度 >99.8%，广州盈信气体有限公司）。

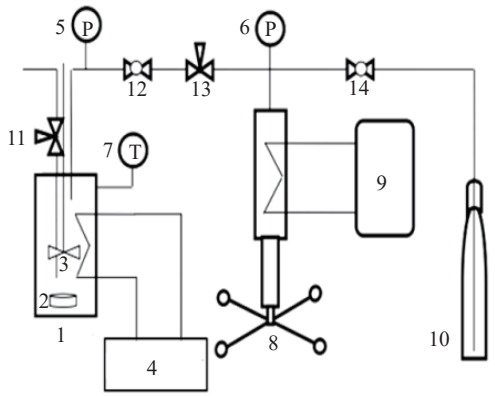
2 方法与结果

2.1 实验装置与方法

溶解度测定实验装置由温度表、压力表、二氧化碳气瓶、反应釜、反应容器等组成（图 1）。其中，反应釜的体积（V）为 0.55 L。

称取固体药品适量，置玻璃容器中，精密称定，记为 M_1；用一个两侧开孔的不锈钢罩覆盖在容器上方，再放入反应釜中。反应釜密封后缓慢升压，直至达到所需温度和压力。待温度和压力稳定后，打开电磁搅拌器，设置转速为 120 r/min，将 SC-CO_2 泵入反应釜中，搅拌至药物在 SC-CO_2 中达到溶解平衡，关闭搅拌器并泄压至 0。取出剩余的药物和容器，精密称定，记为 M_2。试验中，控温精度为 ±0.1 ℃，控压精度为 ±0.5 MPa。先测定药物质量变化（ΔM），再按式①计算该温度和压力下的溶解度（S）。

$$S=\Delta M/V=(M_1-M_2)/V \quad ①$$



1—反应釜；2—反应容器；3—电磁搅拌器；4—加热套；5、6—压力表；7—温度表；8—加压泵；9—制冷机；10—二氧化碳气瓶；11—进气阀；12—粗调阀；13—微调阀；14—放气阀。

图 1 溶解度测定实验装置示意图

Fig.1 Schematic Drawing of Experimental Apparatus

设定操作压力为 8、10、12、14 MPa，温度为 313、318、323、328 K，考察上述超临界条件下 **1** 在 SC-CO_2 中的溶解度。

2.2 溶解度平衡时间的确定

溶解度平衡时间是采用静态质量法测定药物溶解度的关键。在 323 K 和 12 MPa 条件下，测定 **1** 在 SC-CO_2 中平衡 2 ～ 5 h 的溶解量。结果（图 2）表明，**1** 在 SC-CO_2 中的溶解量在 2 ～ 4 h 随着时间延长而增加，随后逐渐达到平衡。因此，最终确定 **1** 在该系统中的溶解平衡时间为 4 h。

2.3 温度、压力和密度对 **1** 溶解度的影响

分别在温度 313 ～ 328 K 和压力 8 ～ 14 MPa 条件下，测定 **1** 的平衡溶解度，结果如图 3 所示。在该温度和压力范围内，**1** 于 SC-CO_2 中的溶解度为 0.910×10^{-5} ～ 2.973×10^{-3} g/L，溶解度数值随温度和压力的变化而变化。

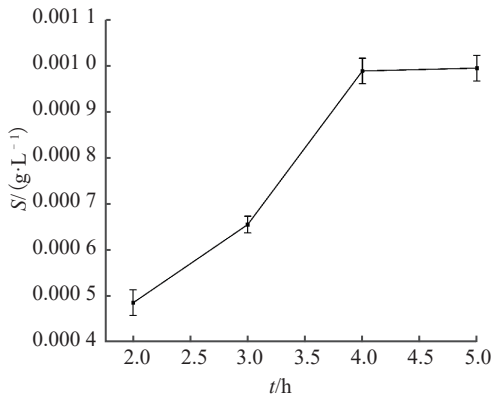


图 2　323 K 和 12 MPa 条件下 1 的溶解量 - 时间曲线（*n*=3）

Fig.2　Dissolved Amount-time Curve of **1** at 323 K and 12 MPa (*n*=3)

由图 3A 可见，当温度不变时，压力处于 8 ～ 14 MPa，**1** 在 SC-CO_2 中的溶解度随压力升高呈递增趋势；且温度越高，相同压力下的溶解度越低。在 8 MPa 的压力条件下，不同温度对应的溶解度都近乎为 0。这表明在低压的超临界区域，**1** 的溶解度低，符合 SAS 技术制备超细粒子的应用要求。图 3A 中未观察到常见的溶解度交叉点，出现这种情况的原因可能是测试压力范围有限。由图 3B 可知，在 10 ～ 14 MPa，**1** 的溶解度随温度升高而降低；但在 8 MPa 压力下，各温度对应的溶解度无明显变化。综上所述，在温度一定时，随着压力增加，CO_2 密度增加，**1** 溶解度增加；在压力一定时，随着温度增加，CO_2 密度降低，**1** 溶解度降低。上述结果说明，CO_2 密度是影响 **1** 在 SC-CO_2 中溶解度的主要因素。

为进一步研究 CO_2 密度对 **1** 在 SC-CO_2 中溶解度的影响，绘制 CO_2 密度 -**1** 溶解量曲线。结果（图 3C）显示，**1** 溶解度随 CO_2 密度的增加呈指数增长趋势。然而，在高 SC-CO_2 密度区域的高温测试点，可见 **1** 的溶解度与模型拟合结果的偏差显著［例如，图 3C 中的 *m*（12 MPa、323 K）和 *n*（14 MPa、328 K）点］。结合 Chrastil、Bartle 半经验模型及 De Zordi 等[10]报道的药物溶解度研究可知，低温下的溶解度由流体密度主导，但温度升高后 **1** 的饱和蒸气压大幅提升，成为数据偏离拟合曲线的主要因素。

2.4　溶解度数据的经验方程拟合和关联

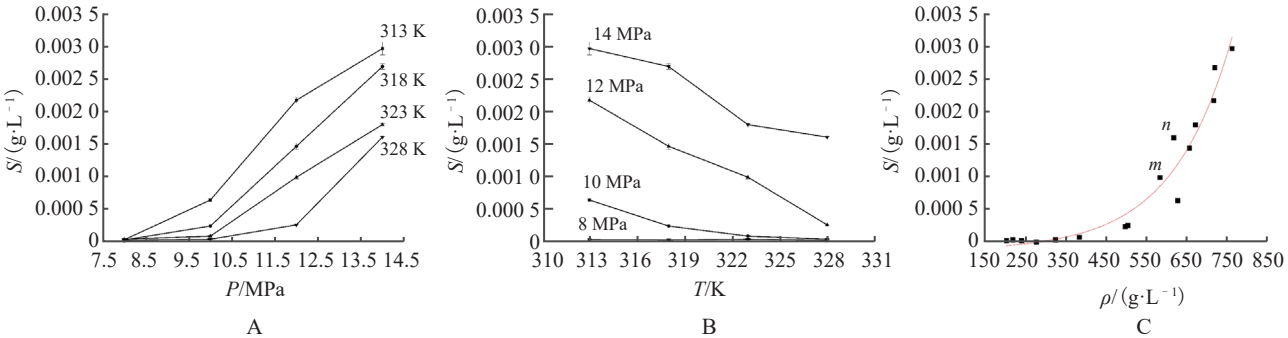
Chrastil 缔合模型指出，溶质分子和超临界流体分子可发生缔合反应，形成溶剂化缔合物[11]。Chrastil 模型（式②）可将溶质溶解度与流体溶剂密度、温度直接关联。基于此，本研究用其拟合分析 **1** 在 SC-CO_2 中的溶解度数据。

$$\ln S=k\ln\rho+a/T+b \qquad ②$$

式中：*S* 为 **1** 在 SC-CO_2 中的溶解度 /(g·L^{-1})；ρ 为 CO_2 密度 /(g·L^{-1})；*T* 为温度 /K；*k*、*a*、*b* 为待拟合参数。

此外，邢军等[7]采用 Bartle 模型拟合，总结了药物溶解度、压力和温度与溶剂密度之间的线性关系，关系式如式③所示。

$$\ln(\gamma P/P_{ref})=C_0+C_1(\rho-\rho_{ref})+C_2/T \qquad ③$$



A—**1** 在不同压力下的溶解度（*n*=3）；B—**1** 在不同温度下的溶解度（*n*=3）；C—CO_2 密度 -**1** 溶解量曲线。

图 3　不同因素与 1 溶解量的关系曲线

Fig.3　The Relationship Curves between Different Factors and Dissolved Amount of **1**

式中：γ 为溶质相对于溶剂的摩尔分数；P 为系统压力 /MPa；P_{ref} 为参考压力（0.1 MPa）；ρ 为对应温度和压力下 CO_2 的密度 /(g·L^{-1})；ρ_{ref} 为 CO_2 的参考密度（700 g/L）；T 为系统温度 /K；C_0、C_1、C_2 为模型常数。

采用平均绝对相对偏差（average absolute relative deviation，AARD）评估多元线性拟合数据与实测数据的吻合程度，计算公式如式④所示。

$$AARD=\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\left|\frac{S_{cal}-S_{exp}}{S_{exp}}\right|\times 100\% \qquad ④$$

式中：S_{cal} 和 S_{exp} 为在 SC-CO_2 中 **1** 溶解度的计算值和实测值（表 1）；n 为实验数据点个数。

Chrastil 模型和 Bartle 模型的数据拟合结果如图 4 所示，可见 2 种模型均能有效关联实测数据，呈现出显著的线性趋势，在对应的温度和压力范围内，**1** 在 SC-CO_2 中的溶解度都处于半经验模型的理论范围内，验证了上述模型对该体系的适用性。

Chrastil 模型构建了 lnρ 与 ln$S$ 的关联。如图 4A 所示，在 313 ～ 328 K，ln$S$ 的实测数据与 Chrastil 模型预测值高度贴合（AARD=17.98%，R^2=0.983 8），说明 Chrastil 模型可有效描述 **1** 在 SC-CO_2 中的溶解行为。当温度恒定时，ln$S$ 随 lnρ 呈线性递增，体现出 CO_2 密度升高对溶质溶解具有促进作用，即 CO_2 密度增大可增强溶剂化缔合作用，为溶质分子提供更多的溶解位点。

表 1　1 在 SC-CO_2 中溶解度的计算值和实测值

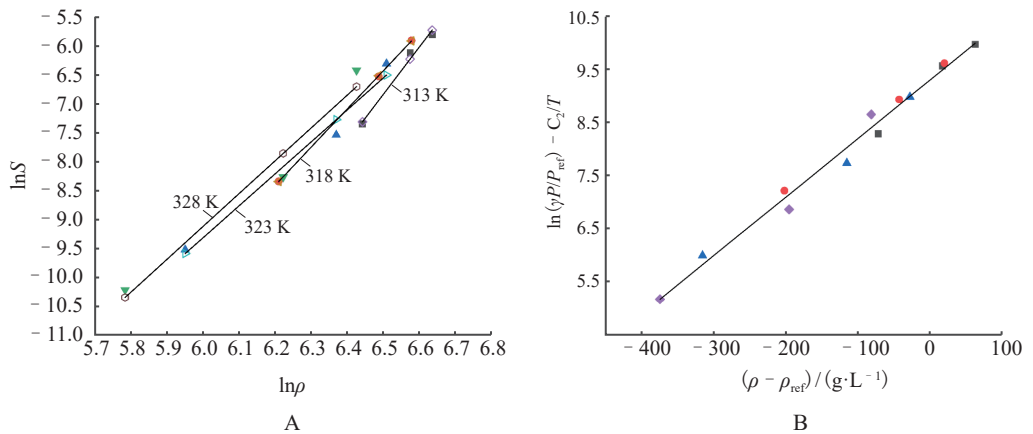
Tab.1　The Calculated and Experimental Values of the Solubility of **1** in SC-CO_2

T/K	P/MPa	Chrastil 模型		Bartle 模型 [1)]	
		S_{exp}/(g·L^{-1})	S_{cal}/(g·L^{-1})	γ_{exp}	γ_{cal}
313	10	0.636×10^{-3}	0.853×10^{-3}	9.600×10^{-8}	1.205×10^{-7}
313	12	2.173×10^{-3}	1.942×10^{-3}	2.871×10^{-7}	2.675×10^{-7}
313	14	2.973×10^{-3}	2.842×10^{-3}	3.693×10^{-7}	3.778×10^{-7}
318	10	0.236×10^{-3}	0.237×10^{-3}	4.500×10^{-8}	3.918×10^{-8}
318	12	1.446×10^{-3}	1.323×10^{-3}	2.084×10^{-7}	1.883×10^{-7}
318	14	2.682×10^{-3}	2.331×10^{-3}	3.530×10^{-7}	3.221×10^{-7}
323	10	0.073×10^{-3}	0.055×10^{-3}	1.795×10^{-8}	1.510×10^{-8}
323	12	0.526×10^{-3}	0.743×10^{-3}	8.535×10^{-8}	1.138×10^{-7}
323	14	1.800×10^{-3}	1.766×10^{-3}	2.539×10^{-7}	2.552×10^{-7}
328	10	0.037×10^{-3}	0.075×10^{-3}	1.061×10^{-8}	1.063×10^{-8}
328	12	0.255×10^{-3}	0.347×10^{-3}	4.784×10^{-8}	6.356×10^{-8}
328	14	1.600×10^{-3}	1.228×10^{-3}	2.453×10^{-7}	1.906×10^{-7}

注：[1)] γ_{cal} 和 γ_{exp} 分别为摩尔分数的计算值和实测值。

Bartle 模型以密度偏差项（$\rho-\rho_{ref}$）为核心变量。如图 4B 所示，不同温度下实测点与模型计算值的重合性较高（AARD=14.24%，R^2=0.986 0）。这反映 **1** 的溶解度随 SC-CO_2 密度的变化而变化，温度恒定时，CO_2 密度偏离参考值越大，溶质溶剂化效应越强，溶解度提高越显著。

由 AARD 的计算结果可见，Bartle 模型的拟合效果优于 Chrastil 模型。



A　　B

A—Chrastil 模型（实心图示表示实测值，空心图示表示预测值）；B—Bartle 模型（实线表示模型预测值，■、●、▲、◆分别表示 313、318、323 和 328 K 时的实测值）。

图 4　实测值与模拟值的关联曲线

Fig.4　The Relationship Curves between the Experimental and Simulated Values

3 结论

在 313 ～ 328 K、8 ～ 14 MPa 条件下，**1** 在 SC-CO_2 中的溶解度为 0.910×10^{-5} ～ 2.973×10^{-3} g/L。采用 Chrastil 模型与 Bartle 模型进行关联验证，结果显示 Bartle 模型对该体系溶解度数据的拟合精度更优。本研究结果可为后续采用 SAS 技术制备 **1** 超细颗粒提供基础数据支撑，所采用的静态质量法也可为同类药物的超临界 CO_2 溶解度测定提供方法参考。

本研究存在以下局限与注意点：①试验仅覆盖限定温度和压力区间，所得溶解度规律与模型参数仅适用于该条件范围，向区间外的直接外推存在不确定性；②静态质量法中相平衡终点的判定存在一定经验性偏差，且溶质初始分散状态会直接影响体系的平衡速率，并且该因素在试验中难以实现精准控制，可能会引入测定结果的小幅波动；③本研究未系统考察夹带剂、原料纯度波动等因素对溶解度的影响，后续实际应用时需补充相关验证。

参考文献：

[1] Zhao Z D, Liu D Y, Ma J L, *et al*. Fluidization of nanoparticle agglomerates assisted by combining vibration and stirring methods [J]. *Chem Eng J*, 2020, **388**: 124213.

[2] 詹世平, 丁仕强, 苗宏雨, 等. 超临界流体快速膨胀过程的建模和模拟[J]. 化学工程, 2021, **49**(2): 50-53.

[3] Ha E S, Park H, Jeong J S, *et al*. Effect of process parameters on nano-microparticle formation during supercritical antisolvent process using mixed solvent: application for enhanced dissolution and oral bioavailability of telmisartan through particle-size control based on experimental design [J]. *Pharmaceutics*, 2024, **16**(12): 1508.

[4] Rad H, Sabet J, Varaminian F. Study of solubility in supercritical fluids: thermodynamic concepts and measurement methods: a review [J]. *Braz J Chem Eng*, 2019, **36**(4): 1367-1392.

[5] LI Q G, PAN P P, LU T J, *et al*. Solubility of azoxystrobin and benflumetol in compressed CO_2 – measured by the static precise mass measuring method [J]. *J Chem Eng Data*, 2019, **64**(1): 9-15.

[6] Chen T, Liu L, Zhang L, *et al*. Optimization of the supercritical fluidized bed process for sirolimus coating and drug release [J]. *Int J Pharm*, 2020, **589**: 119809.

[7] 邢军, 赵宇, 詹世平. 对硝基苯酚在超临界二氧化碳中的溶解度测定及关联[J]. 化学工程, 2018, **46**(12): 33-36.

[8] 马东升, 高溪媛, 丁洁宇, 等. 恩杂鲁胺在治疗转移性去势抵抗性前列腺癌方面的相关研究进展[J]. 海峡药学, 2021, **33**(9): 95-98.

[9] Wilson V R, Lou X, Osterling D J, *et al*. Amorphous solid dispersions of enzalutamide and novel polysaccharide derivatives: investigation of relationships between polymer structure and performance [J]. *Sci Rep*, 2020, **10**(1): 18535.

[10] De Zordi N, Kikic I, Moneghini M, *et al*. Solubility of pharmaceutical compounds in supercritical carbon dioxide [J]. *J Supercrit Fluids*, 2012, **66**: 16-22.

[11] 王振宇, 于驰, 刘蒙蒙, 等. 超临界二氧化碳中头孢羟氨苄溶解度测定[J]. 化学工程, 2022, **50**(6): 50-55.