

阴离子-非离子混合模板剂法制备有序介孔硅胶微球及其性能研究

刘辉¹, 狄斌^{1,2*}, 郝卫强³, 杭太俊^{1,2}, 严方¹, 苏梦翔¹

(中国药科大学¹ 药物分析教研室; ² 药物质量与安全预警教育部重点实验室, 南京 210009

³ 南京大学常州高新技术研究院, 常州 213164)

摘要 以正硅酸乙酯 (TEOS) 为硅源, 插入三嵌段聚合物, 十二烷基磺酸钠 (SDS) 为助模板剂, 乙醇为助溶剂, 在弱酸性条件下合成有序介孔氧化硅微球 (OMSs), 并对其进行表征, 研究其性能。结果表明, OMSs 具有大的比表面积 ($700 \text{ m}^2/\text{g}$)、有序的孔结构、窄的孔径分布及表面光滑的单分散球形形貌, 其对苦参素具有强的吸附性能。将此 OMSs 匀浆装柱, 在高流速流动相条件下具有较低的柱压降, 能够有效分离芳香族化合物苯和硝基苯。作为色谱填料, OMSs 有较好的应用前景。

关键词 有序介孔; 十二烷基磺酸钠; 固定相; 吸附; 微球

中图分类号 O657 文献标识码 A 文章编号 1000-5048(2010)03-0263-05

Synthesis and characterization of ordered mesoporous silica spheres using mixed nonionic and anionic mixed surfactants as templates

LIU Hu¹, DI Bin^{1,2}, HAO Wei-qiang³, HANG Tai-jun^{1,2}, YAN Fang¹, SU Meng-xiang¹

¹ Department of Pharmaceutical Analysis, ² Key Laboratory of Drug Quality Control and Pharmacovigilance, Ministry of Education, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009; ³ High Technology Research Institute of Nanjing University, Changzhou 213164, China

Abstract The ordered mesoporous silica spheres (OMSs) were synthesized under low acidic conditions using triblock copolymer EO₂₀PO₇₀EO₂₀ (P123) as the template, tetraethyl orthosilicate as silica source, sodium dodecyl sulfate (SDS) as cosurfactant and ethanol as co-solvent. The characteristics of OMSs was investigated. Results showed that the OMSs had high surface area ($700 \text{ m}^2/\text{g}$), ordered pore structure, narrow pore-size distribution, monodisperse spherical morphology and strong adsorption capacity for oxymatrine. The column with OMSs showed low pressure at high flow rate and could be used to separate the mixture of benzene and nitrobenzene. OMSs has a bright future as the chromatographic packing material.

Key words ordered mesoporous; SDS; stationary phase; adsorption; microspheres

This study was supported by the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No. BK2009301)

自 1992 年 Kresge 等^[1]报道了 MCM-41 有序介孔材料, 特别是球形形貌有序介孔硅胶的出现^[2-3], 使得有序介孔材料在分离科学^[4-5], 尤其是色谱填料的开发方面^[2-3, 6-8]备受关注。与常规商品化硅胶填料相比, 有序介孔硅胶具有更大的比表面积和孔体积、较窄的孔径分布、有序并且可调的孔道结构等, 这些特性使其显示出了独特的性

能, 例如更好的分离选择性, 低的传质阻力和柱压。

色谱用有序介孔硅胶的合成方法主要有两种, 一是以阳离子表面活性剂为模板, 通过“假形态合成法”^[9]制备得到的 MCM-41 和 MCM-48 这种微球可以单独控制颗粒外形和内部结构, 但是以商品化球形多孔硅胶颗粒为原料, 价格昂贵, 不能用于工业化生产; 二是以嵌段聚合物型非离子表面活性

* 收稿日期 2009-12-11 * 通讯作者 Tel: 025-83271269 E-mail: ddw888@vip.sina.com

基金项目 江苏省自然科学基金资助项目 (No. BK2009301)

剂和阳离子表面活性剂为混合模板制备得到的 SBA-n 系列^[2,8]。相对于阳离子表面活性剂,阴离子与非离子表面活性剂在工业领域应用更加广泛,它们的合成、纯化技术更为成熟,因此使用阴离子-非离子混合表面活性剂作为模板剂来合成介孔材料,有望降低材料生产成本,实现该类材料的实际应用。Chen 等^[10]已经以阴离子-非离子表面活性剂为混合模板合成了高度有序介孔材料,但是宏观形貌为花瓣状和珊瑚状;刘会洲等^[11]以类似方法制备了有序介孔空心球,机械强度差,限制了其在色谱填料方面的应用。

本文以阴离子表面活性剂十二烷基磺酸钠和非离子表面活性剂 P123 为混合模板,在弱酸性条件下制备了粒径和孔径可控的实心氧化硅微球(OMs),微球粒径均一,单分散性好,具有较大的比表面积和孔体积。和商品化硅胶进行比较,具有较好的吸附性能;匀浆装柱,有序的贯穿孔使其在高流速流动相下保持较低的柱压降,并且机械强度高,适用于作为色谱填料。

1 材料

1.1 试剂

正硅酸乙酯(TEOS 纯度 98%)和聚氧乙烯醚-聚氧丙烯醚聚氧乙烯醚三嵌段共聚物(EO₂₀PO₇₀EO₂₀, P123)购于美国 Aldrich 公司;十二烷基磺酸钠(SDS 纯度 99%, 美国 Tedia 公司);商品硅胶(粒径 5 μm, 青岛海洋化工厂);实验用水为自制去离子水;其他试剂均为国产分析纯。

1.2 仪器

氮气吸附-脱附仪(美国 ASAP 公司);透射电子显微镜、扫描电子显微镜(日本日立公司);X 射线衍射仪、红外光谱仪(美国 Thermo 公司);BS 21S 十万分之一分析天平(德国 Satorius 公司);LC-20A 高效液相色谱仪、紫外可见分光光度计(日本岛津公司);磁力搅拌器(常州国华电器有限公司)。

2 方法

2.1 有序介孔硅胶微球(OMs)的合成

称取 P123 0.93 g 和 SDS 0.2 g 置于 50 mL 圆底烧瓶中,加入去离子水 28 mL,室温搅拌。完全溶解后,加入乙醇 7.5 mL 和 4 mol/L HCl 1.25 mL,搅拌至室温,逐滴加入 TEOS 3 mL 持续

搅拌 10 h 至溶液透明,转移入反应釜中,90 ℃ 水热处理 24 h。过滤,得到的白色固体用大量去离子水洗涤,60 ℃ 干燥 24 h。反应体系中,各反应物的物质的量比为 $n(\text{TEOS}):n(\text{P123}):n(\text{SDS}):n(\text{CH}_3\text{CHOH}):n(\text{HCl}):n(\text{H}_2\text{O}) = 1:0.012:0.06:9.80:0.38:123$ 。产物在马弗炉中煅烧,除去模板分子(升温程序:室温至 200 ℃, 3 ℃/min; 200 ℃ 保持 6 h; 200 ℃ 至 550 ℃, 3 ℃/min; 550 ℃, 保持 6 h)。

2.2 吸附性能的考察

精密称定苦参素适量,配制成系列浓度分别为 6.25, 12.5, 25, 40, 50 μg/mL 标准品溶液,220 nm 处测定吸收度。以样品浓度为横坐标,吸收度为纵坐标,得到标准曲线。

精密称取 OMs 和商品硅胶各 5 份,每份 20 mg 置于 50 mL 锥形瓶中,加入苦参素样品溶液(50 μg/mL) 10 mL,室温下分别振荡 0.2, 0.5, 2, 4 h。将待测溶液转移入离心管中,12 000 r/min 离心 10 min,取上清液测定其吸光度,由标准曲线得到不同时间样品溶液的浓度 c_t 。根据吸附前后样品浓度的变化,由方程 $Q_t = (c_0 - c_t) \times V/m$ 计算出硅胶的吸附量 Q_t 。

2.3 色谱分离性能的评价

以异丙醇为匀浆剂,将除去模板剂的 OMs 装填入不锈钢柱中(50 mm × 4.6 mm)。检测波长为 254 nm,在正相和反相两种流动相系统下,分析苯和硝基苯的混合物,测定不同流速条件下色谱柱的柱压降。

3 结果

3.1 有序介孔硅胶微球(OMs)的表征

利用 XRD 对微球的晶形结构进行表征,采用 Cu K α 靶($\lambda = 1.542 \text{ \AA}$),扫描范围为 $0.5^\circ \sim 8^\circ$,扫描速度为 $1^\circ/\text{min}$ 。利用 SEM 观测微球的外部形貌,低压加速电压为 15 kV。TEM 可以直观的观测微球内部孔结构,高压加速电压为 80 kV,由于 OMs 为实心的微球,需要通过树脂包埋切片处理后进行观测;利用氮气吸附-脱附仪测定微球的比表面积和孔径分布,测定前样品需 100 ℃ 脱气处理 10 h。根据 Brunauer-Emmett-Teller(BET)方法计算微球的比表面积,根据 Barrett-Joyner-Halenda(BJH)模型由脱吸附曲线计算得到微球的孔径分

布; 红外漫反射光谱仪用来判断模板剂是否煅烧完全。

由 OMSs 的扫描电镜照片 (图 1) 可见, OMSs 为单分散的实心球形颗粒, 表面光滑, 粒径分布均匀, 约为 5 μm, 适用于常规液相色谱, 方便填充并且不会产生较高的柱压降。

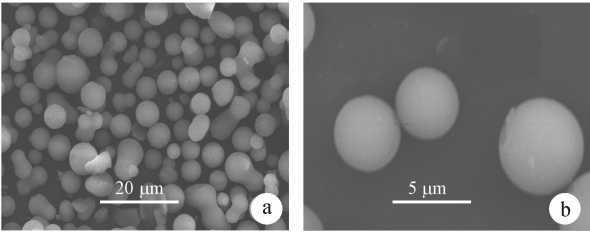


Figure 1 SEM images at low (a) and high (b) magnification of ordered mesoporous silica spheres (OMSs)

由 X 射线衍射结果 (图 2) 可见, 在 $2\theta = 1.02^\circ$ 左右出现 (100) 晶面特征衍射峰, 说明其具有有序的介孔结构。

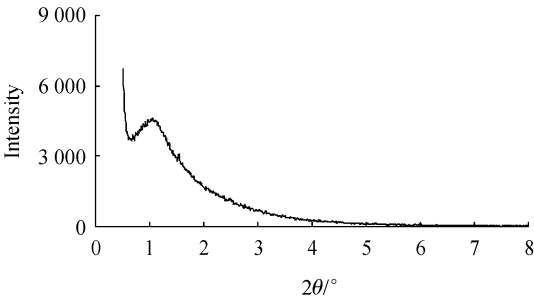


Figure 2 XRD patterns of OMSs

图 3、图 4 分别为 OMSs 的 N_2 吸附/脱附等温线和 B、H 模型孔径分布曲线。由图可看出, OMSs 具有典型的 IV 型等温线, 并且在 $P/P_0 = 0.4 \sim 0.6$ 区间出现明显的毛细凝聚现象, 说明其具有均一的介孔结构。孔径分布曲线进一步证明 OMSs 具有较窄的孔径分布, 主要集中在 3.5 nm 左右。采用 BET 方法计算得到 OMSs 的比表面积为 $700.84 \text{ m}^2/\text{g}$ 用 B、H 模型得到的吸附孔径为 2.74 nm, 总孔容为 $0.4437 \text{ cm}^3/\text{g}$ 孔壁厚度为 7.28 nm。OMSs 的比表面积是普通商品化色谱填料的 2~3 倍, 因而具有更多的活性吸附位点, 用于色谱柱填料会有更好的分离效果。

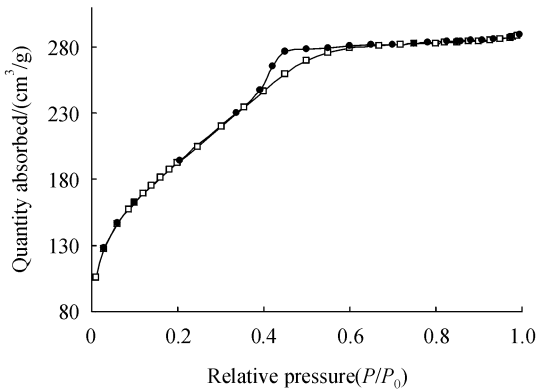


Figure 3 N_2 adsorption-desorption isotherms of OMSs

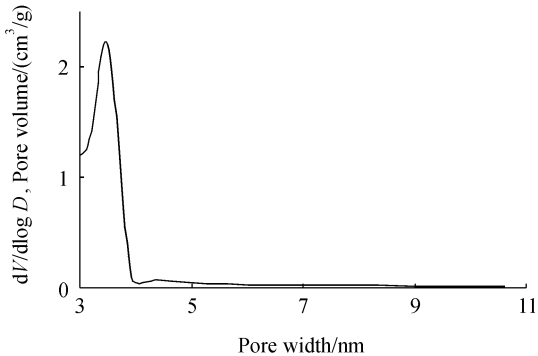


Figure 4 Pore size distribution curves from the desorption branch of OM Ss

图 5 为脱除模板剂前后 OMSs 的红外漫反射表征结果。由图可见, 模板剂脱除后, OMSs 中 P123 和 SDS 的特征吸收峰 (1461 cm^{-1} , 1380 cm^{-1} , 2974 cm^{-1} , 2879 cm^{-1}) 消失或减弱, 说明通过煅烧材料中的模板剂基本被脱除。除模板后, 游离硅羟基特征吸收峰 (3741 cm^{-1}) 显著增强, 说明除模板后硅胶表面的游离硅羟基增多, 活性吸附位点增多。

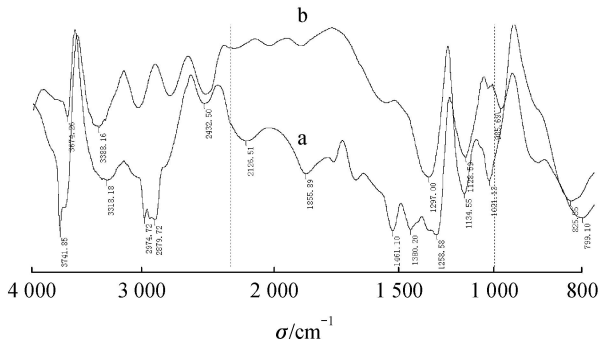


Figure 5 FT-R spectra of OMSs (a) and calcined OMSs (b)

3.2 吸附性能

图 6 给出了 OMSs 和商品硅胶对苦参素的吸附速率、吸附量与吸附时间的关系图, 从图中可以看出, 相对于商品硅胶, OMSs 对苦参素的吸附速率和吸附量都显著增大, 0.5 h 已达到吸附平衡, 吸附量为样品总量的 85%, 而商品硅胶对苦参素的最大吸附量只有 40%。这是因为 OMSs 具有较大的比表面积, 并且孔结构有序, 降低了传质阻力, 有利于样品分子快速进入孔道内部, 达到吸附平衡。

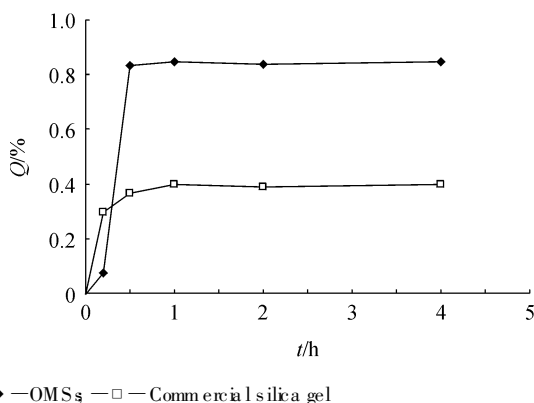


Figure 6 Adsorption curves of OMSs and commercial silica gel for oxymatrine

3.3 色谱分离性能

考察了甲醇、正己烷、甲醇-水 (80:20) 3 种流动相条件下, 不同流速对 OMSs 色谱柱的柱压降影响。从图 7 可以看出, 当流速为 5 mL/min 时, 3 种流动相的柱压降分别为 1.4 MPa、2.6 MPa 和 4.4 MPa, 远远低于一般商品化硅胶色谱柱的柱压降。这可能是因为 OMSs 的孔道为二维有序的贯穿孔, 大大增加了颗粒内部的孔隙率, 即使是高流速的流动相亦不会导致高的柱压降。

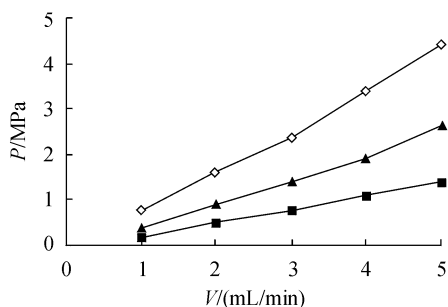


Figure 7 Pressure curves of OMSs under different velocity

和硝基苯的分离色谱图。从图中可以看到苯和硝基苯实现了基线分离, 并且峰形对称。但是在反相条件下, OMSs 对芳香族化合物基本没有保留, 两者均在死时间出峰。

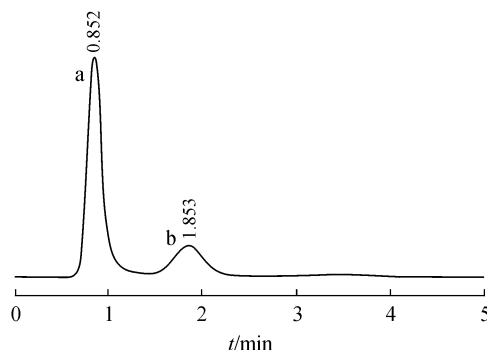


Figure 8 HPLC chromatogram of benzene (a) and nitrobenzene (b)

4 讨论

4.1 尚待改进的合成条件

从上述表征结果可以看出, OMSs 具有有序的介孔结构, 但是在 X 衍射图中, (110) 和 (200) 两个二级衍射峰不显著, 说明孔道不具备较好的长程有序性, 因此, 可以通过引入不同的添加剂, 例如无机盐、水溶性聚合物、助溶剂等等, 进一步改善样品的长程有序性。

4.2 展望和应用

本文以阴离子-非离子混合表面活性剂作为模板剂合成介孔氧化硅微球 (OMSs), 高的比表面积和有序的贯穿孔使微球表面和孔道内部存在大量的游离硅羟基, 可以通过硅烷化反应, 在硅胶表面键合其它活性官能团, 例如长链烷基、苯基、氨基、磺酸基等等, 样品负载量大, 可用于不同极性的化合物、重金属^[12]和生物大分子如蛋白质^[13]的吸附和富集制备。此外, OMSs 具有二维贯穿孔和较厚的孔壁, 在高流速条件下亦不会产生较高的柱压降, 并且机械强度好, 因此可以通过改变合成条件制备粒径为 1~2 μm 的 OMSs 在普通的高压泵条件下即可实现超高效液相色谱的高效和高通量分析。

参考文献

- [1] Kresge CT, Leonowicz ME, Roth WJ *et al.* Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid crystal template mechanism [J]. *Nature*. 1992; 359(6397): 710-712.

图 8 为在正相条件下, 以正己烷为流动相, 苯

- [2] Mesa M, Sierra L, Lòpez B, *et al.* Preparation of micron-sized spherical particles of mesoporous silica from a triblock copolymer surfactant usable as a stationary phase for liquid chromatography [J]. *Solid State Sci.* 2003, **5**(9): 1 303– 1 308.
- [3] Boissière C, Kümmerle M, Persin M, *et al.* Spherical MCM-41 mesoporous silica particles tuned for HPLC [J]. *Adv Funct Mater.* 2001, **11**(2): 129– 135.
- [4] Miyake Y, Hanaeda M, Asada M. Separation of organic compounds by spherical mesoporous silica prepared from W/O microemulsions of tetrabutoxysilane [J]. *Ind Eng Chem Res.* 2007, **46**(24): 8 152– 8 157.
- [5] Rockmann R, Kalies G. Characterization and adsorptive application of ordered mesoporous silicas [J]. *Appl Surf Sci.* 2007, **253**(13): 5 666– 5 670.
- [6] Liu XB, Li LS, Du Y, *et al.* Synthesis of large pore diameter SBA-15 mesostructured spherical silica and its application in ultra-high-performance liquid chromatography [J]. *J Chromatogr A.* 2009, **1 216**(45): 7 767– 7 773.
- [7] Vishal M, Abdi SHR, Kureshy RI, *et al.* Synthesis and characterization of mesoporous silica modified with chiral auxiliaries for their potential application as chiral stationary phase [J]. *J Chromatogr A.* 2008, **1 191**(1-2): 223– 230.
- [8] Li YY, Cheng SY, Dai PC, *et al.* Large-pore monodispersed mesoporous silica spheres synthesis and application in HPLC [J]. *Chem Comm.* 2009, **7**(9): 1 085– 1 087.
- [9] Liu XB, Du Y, Guo Z, *et al.* Monodispersed MCM-41 large particles by modified pseudomorphic transformation diamine functionalization and application in protein bioseparation [J]. *Mesoporous Mesoporous Mater.* 2009, **122**(1-3): 114– 120.
- [10] Chen DH, Li Z, Yu CZ, *et al.* Nonionic block copolymer and anionic mixed surfactants directed synthesis of highly ordered mesoporous silica with bicontinuous cubic structure [J]. *Chem Mater.* 2005, **17**(12): 3 228– 3 234.
- [11] 刘会洲 (Liu HZ), 羊 彬 (Yang B), 郭 晨 (Guo C). 十二烷基磺酸钠调控合成具有介孔孔道的二氧化硅空心球的方法: 中国, CN101143724 [P]. 2008-03-19.
- [12] Chen D, Hu B, Huang CZ. Chitosan modified ordered mesoporous silica as microcolumn packing materials for on-line flow injection-inductively coupled plasma optical emission spectrometry determination of trace heavy metals in environmental water samples [J]. *Talanta.* 2009, **78**(2): 491– 497.
- [13] Katiyar A, Yadav S, Smimiotis PG, *et al.* Synthesis of ordered large pore SBA-15 spherical particles for adsorption of biomolecules [J]. *J Chromatogr A.* 2006, **1 122**(1-2): 13– 20.

• 新趋势 •

中国糖尿病药物市场分析

中国目前已有 3 980 万糖尿病病人,位居全球第二。据预测,到 2025 年,中国糖尿病患者将达到 5 900 万人。中国目前每年约有 100 多万新增病例。

据 MS 数据显示,2009 年,中国口服糖尿病用药的市场销售额已达 3.24 亿美元;2010 年将增长 17.2%,达到 3.8 亿美元;未来 5 年内,中国口服糖尿病用药的市场销售额将超过 6 亿美元,到 2018 年将达到 7 亿美元。

中国巨大的糖尿病药物市场,也吸引了众多跨国公司的竞争。MS 数据显示,在 2009 年第四季度,拜耳公司的拜唐苹(阿卡波糖)占据中国口服糖尿病药物市场第一位(市场份额 28.16%),诺和诺德的诺和龙(瑞格列奈)第二位(11.92%);紧随其后的是百时美施贵宝的格华止(盐酸二甲双胍)(7.52%)。

礼来公司于 2008 年 9 月在中国推出了百泌达(艾塞那肽)。该公司已经在中国市场上市了胰岛素制剂优泌林和优泌乐。

以糖尿病药物为中心的诺和诺德公司在 2009 年宣布,在中国市场推出长效地特胰岛素制剂诺和平,将中国视为重点增长市场。

诺和诺德的 Victoza (liraglutide) 2010 年 1 月刚在美国获准用于 2 型糖尿病治疗,预期今年年底或 2011 年年初将在中国审核通过并上市。该公司预测,到 2012 年,中国的糖尿病药物市场将是目前市场规模的 3 倍。

2010 年 3 月 21 日,默沙东公司对外宣布,已在中国市场推出改善 2 型糖尿病患者的血糖控制剂——捷诺维(磷酸西格列汀)。

值得关注的是,中国本土制药企业江苏恒瑞制药已经加入了与这些跨国公司的竞争。该公司的 Retaglipitin 被认为是捷诺维的更新换代产品,已在美国被审批通过进行 I 期临床试验。

(医药经济网)