

文章编号:1671-6833(2011)03-0031-05

## 醋酸可的松在5种溶剂中溶解度的测定与关联

章亚东, 栗丽丽

(郑州大学 化工与能源学院, 河南 郑州 450001)

**摘 要:** 采用合成法测定了醋酸可的松在乙酸乙酯、丙酮、1,4-二氧六环、DMF、乙醇中的溶解度。通过 Apelblat 方程和  $\lambda h$  方程对所测实验数据进行了关联,并取得了较好的关联结果,且 Apelblat 方程优于  $\lambda h$  方程。结果表明,它在五种溶剂中的溶解度都随温度升高而增大,在1,4-二氧六环、丙酮和 DMF 中对温度比较敏感。本研究不仅为醋酸可的松结晶过程中的溶剂选择提供了基础数据,同时也为醋酸可的松的工业生产、回收、提纯以及理论研究提供了重要的固液相平衡数据。

**关键词:** 醋酸可的松; 溶解度; Apelblat 方程;  $\lambda h$  方程

**中图分类号:** TQ013.1; O645.12 **文献标志码:** A

### 0 引言

醋酸可的松,学名 21-乙酰氧基-17 $\alpha$ -羟基孕甾-4-烯-3,11,20-三酮,是泼尼松醋酸酯的中间体。本身为抗炎剂,肾上腺皮质激素类药物,用于治疗肾上腺皮质低功能症、类风湿性关节炎、风湿病、红斑狼疮等病。它是由薯蓣皂素经开环、氧化、水解、环氧化、沃氏氧化、霉菌氧化、铬酸氧化、溴化氢开环,雷尼镍催化脱溴、碘化并乙酰氧基置换制得<sup>[1]</sup>。因合成步骤多,一些反应常常不经分离把反应的副产物带入,造成最终产物醋酸可的松组分复杂。反应后期处理,需要做结晶,多组分混合物给它的结晶带来很多不便。目前只有用紫外分光光度法、高效液相色谱法来测定醋酸可的松的含量,以及利用固定化简单节杆菌用于醋酸可的松脱氢的报道<sup>[2-3]</sup>,但对醋酸可的松溶解度的测定鲜有报道。笔者测定了较宽温度范围内醋酸可的松在乙酸乙酯、丙酮,1,4-二氧六环,DMF,乙醇中的溶解度,同时采用 Apelblat 模型和  $\lambda h$  模型对测定的溶解度数据进行了关联。

### 1 实验部分

#### 1.1 实验原料

实验中所用醋酸可的松购自河南利华制药有限公司,纯度 99.5%; NaCl、乙酸乙酯、丙酮、1,4

-二氧六环、DMF、乙醇均购自天津科密欧化学化工有限公司,纯度 99.5% 以上。水为实验室自制去离子二次蒸馏水。

#### 1.2 溶解度的测定

笔者主要用合成法<sup>[4-6]</sup>测定固液体系的相平衡溶解度。合成法测定溶解度实验装置见图 1<sup>[7]</sup>。溶质及溶剂经精密分析天平(测量精度为 0.1 mg)准确称量后加入溶解釜,开启磁力搅拌使固液两相混合,开启激光监视系统了解固体溶解状况,由晶体管激光产生器产生的激光束从一侧进入溶解釜,从另一侧由光电转换器接受,并转化成电信号由光强数码显示仪显示光强数值。起初,悬浮于液体中的固体颗粒使入射的激光大部分甚至全部被反射和遮蔽,光强显示仪上的读数很低。开启恒温水浴加热后,固体逐渐溶解进入液相,透射光强开始逐渐增加,直到固体物质的最后一粒晶体溶解时,物系变为均匀的液相,光强将达到最大值,该温度即为该物系点的平衡温度。

#### 1.3 实验可靠性的验证

为验证实验装置与方法可靠性,测定了不同温度下氯化钠在水中的溶解度,并与文献值<sup>[8-9]</sup>进行了比较,测定结果如表 1 所示。实验测定值与文献值吻合良好,其实验点的平均相对误差为 0.17%,说明笔者测定溶解度的实验装置和方法是可靠的。

收稿日期:2010-12-17;修订日期:2011-01-16

基金项目:河南省高校科技创新人才支持计划项目(2010HASTIT037)

作者简介:章亚东(1965-),男,河南正阳人,郑州大学教授,博士生导师,主要从事药物制剂、精细有机合成、绿色催化及绿色工艺的研究,E-mail: zhangyadong@zzu.edu.cn.

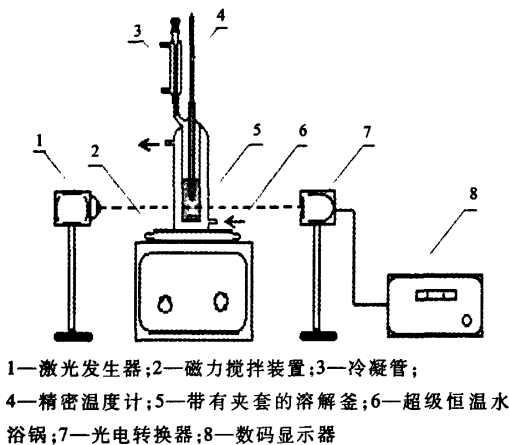


图1 溶解度测定装置  
Fig.1 Sketch of the equipments for solubility measurement

表1 氯化钠在水中的溶解度

Tab.1 Solubilities of sodium chloride in water			
T/K	实验值	文献值	100 × RD
293.15	0.100 1	0.099 9	0.234 7
303.15	0.100 8	0.100 6	0.185 0
313.15	0.101 6	0.101 4	0.235 5
323.15	0.102 5	0.102 4	0.141 3
333.15	0.103 3	0.103 1	0.194 1
343.15	0.104 4	0.104 3	0.060 0
353.15	0.106 0	0.105 8	0.171 5

2 结果与讨论

2.1 实验数据

实验测定了醋酸可的松在乙酸乙酯、丙酮、

表2 醋酸可的松在5种溶剂中的的溶解度

Tab.2 Solubilities of cortisone acetate in five different solvents												
	$T/K$	$x \times 10^3$	$x_e \times 10^3$ (Ape)	100RD	$x_e \times 10^3$ ( $\lambda h$ )	100 RD	$T/K$	$x \times 10^3$	$x_e \times 10^3$ (Ape)	100 RD	$x_e \times 10^3$ ( $\lambda h$ )	100 RD
乙酸乙酯	287.85	2.101	2.123	-1.02	2.070	1.49	310.95	3.225	3.226	-0.01	3.164	1.91
	289.05	2.182	2.171	0.53	2.118	2.94	314.85	3.456	3.452	0.13	3.386	2.04
	293.45	2.318	2.356	-1.63	2.303	0.66	319.25	3.686	3.722	-0.99	3.652	0.93
	296.95	2.462	2.512	-2.02	2.458	0.16	323.15	3.946	3.977	-0.79	3.901	1.13
	300.55	2.644	2.682	-1.42	2.627	0.66	326.55	4.184	4.21	-0.63	4.130	1.28
	304.25	2.849	2.866	-0.59	2.809	1.41	330.75	4.454	4.514	-1.34	4.429	0.58
	307.55	3.027	3.039	-0.39	2.979	1.57	—	—	—	—	—	—
丙酮	279.05	1.188	1.177	0.89	1.053	11.30	305.15	3.046	3.032	0.44	3.066	-0.66
	283.15	1.378	1.367	0.79	1.262	8.41	308.45	3.468	3.414	1.57	3.466	0.06
	287.35	1.549	1.593	-2.85	1.510	2.47	312.15	3.935	3.897	0.95	3.965	-0.77
	290.95	1.698	1.815	-6.89	1.755	-3.32	315.75	4.457	4.431	0.58	4.506	-1.10
	293.85	1.872	2.017	-7.72	1.975	-5.49	318.95	5.043	4.966	1.53	5.038	0.10
	296.45	2.073	2.216	-6.87	2.192	-5.70	322.95	5.802	5.723	1.37	5.774	0.48
	300.55	2.572	2.570	0.10	2.573	-0.06	—	—	—	—	—	—

1,4-二氧六环、DMF、乙醇中的溶解度,并用Apelblat模型和λh模型对实验数据进行了关联.溶解度实验值、Apelblat模型和λh模型回归结果见表2.其中

$$x = \frac{m_1/M_1}{m_1/M_1 + m_2/M_2}$$
 (1)

式中:x为溶质摩尔分数;m<sub>1</sub>、m<sub>2</sub>分别代表溶质和溶剂的质量;M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>分别代表溶质和溶剂的分子质量.

相对误差RD定义为:RD =  $\frac{x - x_e}{x}$  (2)

式中:x为实验值,x<sub>e</sub>为计算值.

2.2 不同模型拟合结果

2.2.1 Apelblat模型

Apelblat溶解度模型是假定溶液的热焓随温度线性变化,式(3)表示溶解度随温度的变化关系<sup>[10]</sup>:

$$\ln x = A + \frac{B}{T} + C \ln T$$
 (3)

式中:x为溶质的摩尔分数;T为绝对温度;A,B,C为参数.

均方差的定义如下:

$$RMSD = \left[ \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_{ei} - x_i)^2 \right]^{1/2}$$
 (4)

式中:N是实验点数;x<sub>ei</sub>为通过Apelblat方程所得溶解度值;x<sub>i</sub>为实验溶解度值.

续表 2

1, 4 - 二氧六环	290.75	7.757	7.933	-2.27	7.86	-1.33	315.05	15.030	15.286	-1.71	14.713	2.11
	294.15	8.372	8.772	-4.78	8.627	-3.05	320.05	16.662	17.210	-3.29	16.572	0.54
	296.65	9.068	9.426	-3.95	9.227	-1.75	323.35	18.212	18.560	-1.91	17.897	1.73
	301.15	10.185	10.687	-4.93	10.39	-2.01	326.75	19.808	20.017	-1.06	19.348	2.32
	304.55	11.249	11.713	-4.12	11.341	-0.81	331.65	21.556	22.237	-3.16	21.602	-0.21
	308.15	12.353	12.868	-4.17	12.42	-0.55	336.05	23.159	24.352	-5.15	23.799	-2.76
	311.45	13.582	13.991	-3.01	13.479	0.76	—	—	—	—	—	—
DMF	292.25	1.052	1.077	-2.36	0.941	10.54	316.45	3.060	3.077	-0.55	3.074	-0.46
	295.35	1.230	1.230	-0.01	1.107	10.00	320.55	3.631	3.682	-1.41	3.691	-1.66
	298.55	1.422	1.412	0.70	1.305	8.26	324.55	4.279	4.388	-2.54	4.392	-2.64
	302.75	1.759	1.694	3.69	1.610	8.47	327.75	4.936	5.050	-2.30	5.033	-1.97
	305.95	1.976	1.946	1.53	1.882	4.78	330.85	5.689	5.787	-1.71	5.729	-0.70
	308.85	2.170	2.208	-1.76	2.162	0.34	334.25	6.631	6.720	-1.34	6.585	0.69
	311.85	2.411	2.516	-4.35	2.489	-3.23	337.55	7.701	7.769	-0.88	7.519	2.36
乙醇	313.85	2.642	2.746	-3.94	2.730	-3.34	—	—	—	—	—	—
	286.85	0.133	0.132	0.40	0.122	8.56	314.15	0.589	0.606	-2.85	0.619	-5.14
	292.65	0.191	0.185	3.31	0.176	7.66	316.65	0.714	0.692	3.01	0.709	0.75
	297.25	0.246	0.239	2.75	0.234	4.83	321.15	0.918	0.880	4.16	0.899	2.08
	301.55	0.313	0.304	2.86	0.303	3.24	324.15	1.082	1.030	4.73	1.049	2.98
	305.35	0.373	0.375	-0.66	0.378	-1.46	327.55	1.260	1.231	2.31	1.247	1.08
	309.25	0.458	0.464	-1.41	0.472	-3.08	330.45	1.424	1.431	-0.51	1.440	-1.12
	310.95	0.507	0.509	-0.55	0.519	-2.47	—	—	—	—	—	—

平均相对偏差定义为:

$$RAD = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left| \frac{x_i - x_{ei}}{x_i} \right| \tag{5}$$

Apelblat 方程参数回归结果见表 3.

2.2.2 λh 模型

Buchowski 等提出了固体在液体中溶解平衡的方程,即为 λh 方程,形式如<sup>[11]</sup>:

$$\ln \left[ 1 + \lambda \left( \frac{1}{x} - 1 \right) \right] = \lambda h \left( \frac{1}{T} - \frac{1}{T_m} \right) \tag{6}$$

式中:  $x$  为溶质的摩尔分数;  $T$  为绝对温度;  $T_m$  为溶质的熔点;  $\lambda, h$  为参数.  $\lambda$  表示饱和溶液的非理想性,对理想缔合体系,可以认为是平均缔合数,  $h$  定义为:

$$h = \Delta_m H_i + \frac{H^E}{x_i} \tag{7}$$

式中:  $\Delta_m H_i$  为溶质的熔化热;  $H^E$  为混合过程的超

额焓.

由于  $\Delta_m H_i$  和  $H^E$  难以找到,方程参数  $\lambda, h$  通常由实验回归. 这样只需知道所测溶质的熔点即可通过上述方程由所测得的对应温度下的溶解度回归出方程参数. 均方差及平均相对偏差定义分别同式(4)、(5),  $\lambda h$  方程参数回归结果见表 4.

2.3 结果讨论

Apelblat 方程对乙酸乙酯,丙酮,1,4 - 二氧六环,DMF,乙醇关联的平均相对偏差 ( $RAD$ ) 分别为 0.883 4%, 2.503 1%, 3.346 2%, 1.939 5%, 2.270 0%. 与此相对应的  $\lambda h$  方程关联的平均相对偏差分别为 1.288 7%, 3.071 7%, 1.532 9%, 3.962 3%, 3.419 1%. 由此可见,Apelblat 方程关联结果优于  $\lambda h$  方程.

表 3 Apelblat 方程参数回归结果  
Tab. 3 Parameters in the Apelblat equation

溶剂	A	B	C	R <sup>2</sup>	10 <sup>3</sup> RMSD	10 <sup>2</sup> RAD
乙酸乙酯	-39.190 0	104.380 0	5.770 0	0.999 0	0.032 8	0.883 4
丙酮	-124.810 0	2 554.490 0	19.340 0	0.997 3	0.078 8	2.503 1
1,4 - 二氧六环	40.590 0	-4 136.850 0	-5.500 0	0.998 3	0.550 6	3.346 2
DMF	-193.030 0	5 035.630 0	29.760 0	0.999 5	0.075 1	1.939 5
乙醇	-131.510 0	1 252.150 0	20.890 0	0.998 1	0.022 3	2.270 0

表4  $\lambda h$  方程参数回归结果  
Tab.4 Parameters in the  $\lambda h$  equation

溶剂	$\lambda$	$h$	$R^2$	$10^3 RMSD$	$10^3 RAD$
乙酸乙酯	0.016 0	88 711.880 0	0.999 4	0.045 6	1.288 7
丙酮	0.306 0	11 341.800 0	0.997 7	0.073 7	3.071 7
1,4-二氧六环	0.229 0	9 954.660 0	0.996 9	0.288 2	1.532 9
DMF	0.733 0	6 166.730 0	0.997 5	0.103 2	3.962 3
乙醇	0.468 0	11 473.930 0	0.998 3	0.017 7	3.419 1

醋酸可的松在不同溶剂中的溶解度和温度关系曲线图如图2所示。可见,醋酸可的松在乙酸乙酯,丙酮,1,4-二氧六环,DMF,乙醇中的溶解度都随温度升高而增大。醋酸可的松在不同溶剂中的溶解度及其温度敏感性存在一定差异,在1,4-二氧六环、丙酮和DMF中对温度比较敏感,溶解能力:1,4-二氧六环>丙酮>DMF>乙醇,与这些溶剂的极性顺序相反,醋酸可的松是弱极性物质,符合相似相容原理。然而,醋酸可的松在乙酸乙酯中的溶解度相对较小,这可能与醋酸可的松的化学结构有关。

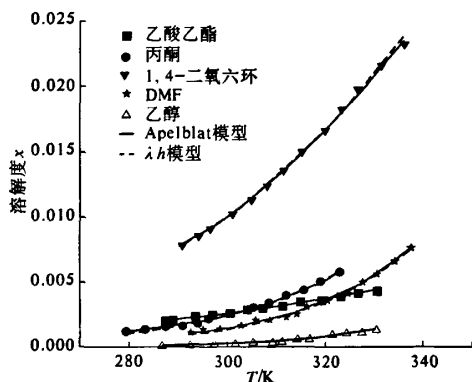


图2 醋酸可的松在5种溶剂中的溶解度曲线图

Fig.2 Solubility curves of cortisone acetate in five different solvents

### 3 结论

(1) 用激光测定装置测定了醋酸可的松在乙酸乙酯,丙酮,1,4-二氧六环,DMF,乙醇中的溶解度数据。

(2) 利用 Apelblat 方程和  $\lambda h$  方程对实验数据进行了关联,取得了较好的关联结果,并得到了相关参数,Apelblat 方程关联结果优于  $\lambda h$  方程。

(3) 本研究结果为醋酸可的松的工业生产和理论研究提供了重要的固液相平衡数据。

### 参考文献:

- [1] 计志忠. 化学制药工艺学[M]. 北京:化学工业出版社,1980.
- [2] 姚传义,张瑛. PVA 复合载体固定化简单节杆菌用于醋酸可的松脱氢[J]. 中国医药工业杂志,1998,29(6):245-247.
- [3] 张瑛,姚传义,王明耀,等. 利用固定化简单节杆菌转化醋酸可的松[J]. 生物工程学报,1998,14(2):176-180.
- [4] 周彩荣,彭国胜,章亚东,等. 顺式-,反式-1,2-环己二醇热力学性质的研究[J]. 高校化学工程学报,2002,16(3):237-241.
- [5] 李殿卿,刘大壮,王福安. 对甲基苯甲酸溶解度的测定及关联[J]. 化工学报,2001,52(6):541-544.
- [6] GAO Yu-guo, ZHOU Lai-rong, SHI Xiao-hua, et al. Solid-Liquid equilibria of the trans-1,2-cyclohexanediol + ethyl acetate + water ternary system [J]. J. Chem. Eng. Data, 2006, 51(2): 412-415.
- [7] 周彩荣,石晓华,冯伟,等. 新戊二醇在溶剂中溶解度的测定及关联[J]. 高校化学工程学报,2010,24(3):365-369.
- [8] 刘光启,马连湘,刘杰. 化学化工物性数据手册(无机卷)[M]. 北京:化学工业出版社,2002.
- [9] LI Hua, GUO Feng, HU Guo-qin. Measurement and correlation for solubility of thiourea in triglycol + water at temperatures from (292.05 to 357.75) K [J]. J. Chem. Eng. Data, 2009, 54(7):2100-2102.
- [10] APELBLAT A, MANZUROLA E. Solubilities of o-acetylsalicylic, 4-aminosalicylic, 3,5-dinitrosalicylic, and p-toluic acid, and magnesium-DL-aspartate in water from T = (278 to 348) K [J]. J. Chem. Thermodyn, 1999, 31(1):85-91.
- [11] KONG Mi-zhi, SHI Xiao-hua, CAO Yv-chun, et al. Solubility of imidacloprid in different solvents [J]. J. Chem. Eng. Data, 2008, 53(3): 615-618.

## Measurement and Correlation of Solubilities of Cortisone Acetate in Five Different Solvents

ZHANG Ya-dong, LI Li-li

(School of Chemical Engineering and Energy, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China)

**Abstract:** The solubilities of cortisone acetate in ethyl acetate, acetone, 1,4-dioxane, DMF and ethanol were determined with the synthetic method. The experimental data were correlated with the Apelblat equation and the  $\lambda h$  equation, which showed good correlation results. And the correlation results of the Apelblat equation were better than those of  $\lambda h$  equation. The results show that the solubility of cortisone acetate in above five solvents increases with the increase of temperature, the temperature sensitivity is high in the 1,4-dioxane, acetone and DMF. This study provides essential data for the solvent selection in the process of cortisone acetate crystallization, as well as the significant solid-liquid equilibrium data for its industrial production, recovering, purifying, and its theoretical studies.

**Key words:** cortisone acetate; solubility; Apelblat equation;  $\lambda h$  equation

(上接第30页)

## Determination of Total Antioxidant Capacity of Red Pigments from Chinese Jujube Peel by the Ferric Reducing/Antioxidant Power Assay

ZHAO Wen-en, LI Qian-qian

(School of Chemical Engineering and Energy, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China)

**Abstract:** The ferric reducing/antioxidant power (FRAP) assay was used to determine the total antioxidant capacity of red pigments from Chinese jujube peel. The results showed that the red pigments from Chinese jujube peel had certain antioxidant activity. Furthermore, there was a positive correlation between the antioxidant capacity of red pigments and its content. Different polarity ingredients were separated from the red pigments in Chinese jujube peel with solvent fractionated extraction. And all of them appeared the concentration dependence with their content. The present study showed that the red pigments from Chinese jujube peel can be considered as a kind of good sources of natural pigments and natural antioxidants.

**Key words:** FRAP assay; antioxidant capacity; Chinese jujube peel; red pigments