



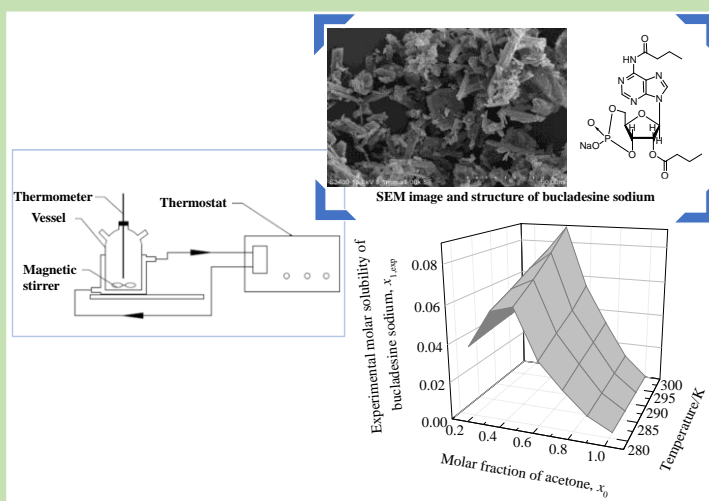
Measurement and correlation of solubility of bucladesine sodium in water–acetone mixed solvent

Binghui WEI¹, Jiucheng WANG², Feng GAO^{1*}

1. School of Pharmacy, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China

2. Xi'an Libang Pharmaceutical Co., Ltd., Xi'an, Shaanxi 710075, China

Abstract: The molar solubility of bucladesine sodium in water–acetone mixed solvent was measured by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) at atmospheric pressure and temperature of 278.15~298.15 K. Moreover, the modified Apelblat, λh and C/R–K models were used to correlate and analyze the experimental solubility data of bucladesine sodium. The thermodynamic properties of bucladesine sodium dissolution process, including the changes of enthalpy, entropy and Gibbs free energy, were calculated based on modified Apelblat model. Furthermore, the molar solubility difference between bucladesine sodium



and two related impurities (sodium N⁶-butyryladenine-3',5'-cyclic phosphate and sodium 2'-O-butryladenine-3',5'-cyclic phosphate) in mixed solvent was determined as the molar fraction of acetone was 0.7110~1.0000. The results showed that the molar solubility of bucladesine sodium in mixed solvent increased as the temperature increased. With increasing molar fraction of acetone, the molar solubility of bucladesine sodium increased to the maximum and then decreased, which could be explained by cosolvent phenomenon. When the molar fraction of acetone was 0.4220, the molar solubility of bucladesine sodium was the largest. It was found that the three models showed good correlation effect with low relative average deviation (RAD) and root-mean-square deviation (RMSD) values which demonstrated that the correlated values were in good agreement with the experimental values throughout the entire range of temperature and tested molar fraction of acetone. The change of enthalpy of dissolution process was positive while the change of Gibbs free energy was negative, which indicated that the dissolution process of bucladesine sodium in mixed solvent was a spontaneous endothermic process. The molar solubilities of bucladesine sodium and two related impurities increased with increasing temperature and decreased with increasing molar fraction of acetone, but there was a significant difference between the molar solubility of bucladesine sodium and two related impurities as the molar fraction of acetone increased from 0.7110 to 0.8538. The above solubility characteristics of bucladesine sodium and two related impurities could be used as the basic data for further study in bucladesine sodium crystallization process.

Key words: bucladesine sodium; solubility; correlation; thermodynamic parameter; impurity

收稿: 2019-05-15, 修回: 2019-06-24, 网络发表: 2019-07-04, Received: 2019-05-15, Revised: 2019-06-24, Published online: 2019-07-04

基金项目: 上海市自然科学基金资助项目(编号: 17ZR1406600)

作者简介: 魏兵惠(1994-), 女, 河南省洛阳市人, 硕士研究生, 药学专业, Tel: 18818206513, E-mail: w18818206513@163.com; 高峰, 通讯联系人, Tel: 021-64252447, E-mail: fgao@ecust.edu.cn.

引用格式: 魏兵惠, 王九成, 高峰. 二丁酰环磷腺苷钠在水–丙酮混合溶剂中溶解度的测定与关联. 过程工程学报, 2020, 20(2): 213–221.
Wei B H, Wang J C, Gao F. Measurement and correlation of solubility of bucladesine sodium in water–acetone mixed solvent (in Chinese). Chin. J. Process Eng., 2020, 20(2): 213–221, DOI: 10.12034/j.issn.1009-606X.219206.

二丁酰环磷腺苷钠在水-丙酮混合溶剂中溶解度的测定与关联

魏兵惠¹, 王九成², 高峰^{1*}

1. 华东理工大学药学院, 上海 200237

2. 西安力邦制药有限公司, 陕西 西安 710075

摘要: 通过高效液相色谱法(HPLC)测定了二丁酰环磷腺苷钠在水-丙酮混合溶剂中的溶解度, 利用修正的 Apelblat 模型、 λh 模型和 C/R-K 模型关联溶解度数据并计算模型参数, 计算了二丁酰环磷腺苷钠在水-丙酮混合溶剂中溶解过程的热力学参数, 测定了二丁酰环磷腺苷钠与 2 种相关杂质的溶解度。结果表明, 在 278.15~298.15 K 温度范围内, 二丁酰环磷腺苷钠的溶解度随温度升高而增大, 随丙酮摩尔分数增加先增大后减小, 可能是共溶剂现象所致。丙酮摩尔分数为 0.4220 时, 二丁酰环磷腺苷钠的溶解度最大。实验数据与模型拟合良好。标准溶解焓大于零、标准溶解吉布斯自由能小于零, 表明该溶解过程为自发进行的吸热过程。丙酮摩尔分数为 0.7110~0.8538 时, 二丁酰环磷腺苷钠、杂质 N⁶-单丁酰基腺苷-3',5'-环磷酸酯钠和 2'-O-单丁酰基腺苷-3',5'-环磷酸酯钠的溶解度有显著差异, 为其结晶分离提供了理论依据。

关键词: 二丁酰环磷腺苷钠; 溶解度; 关联; 热力学参数; 杂质

中图分类号: TQ460.6+4

文献标识码: A

文章编号: 1009-606X(2020)02-0213-09

1 前言

二丁酰环磷腺苷钠(Bucladesine sodium)是环磷腺苷衍生物, 分子式为 $C_{18}H_{23}N_5NaO_8P$, 相对分子质量为 491.37^[1,2]。日本于 1984 年上市二丁酰环磷腺苷钠注射剂, 用于心源性休克、心力衰竭的治疗, 并于 1999 年开发了二丁酰环磷腺苷钠软膏, 用于治疗皮肤感染、皮肤溃疡^[3-5]。目前国内同类药品上市种类极少, 不能满足日益增长的临床需求^[6]。受限于合成方法、纯化方法和制剂工艺, 二丁酰环磷腺苷盐原料和制剂在有效期内易分解, 导致药物含量降低和杂质超标^[7,8]。

二丁酰环磷腺苷钠制备、纯化、储存过程中产生的主要杂质有环磷腺苷(3',5'-cyclic phosphate, 杂质 I)、N⁶-单丁酰基腺苷-3',5'-环磷酸酯钠(Sodium N⁶-butyryladenine-3',5'-cyclic phosphate, 杂质 II)和 2'-O-单丁酰基腺苷-3',5'-环磷酸酯钠(Sodium 2'-O-butyryladenine-3',5'-cyclic phosphate, 杂质 III), 二丁酰环磷腺苷及其杂质的结构式如图 1 所示。其中, 杂质 II 和杂质 III 是二丁酰环磷腺苷钠合成过程中的中间体, 也是影响该药质量的关键杂质, 对其性质进行研究具有理论意义和实际应用价值。

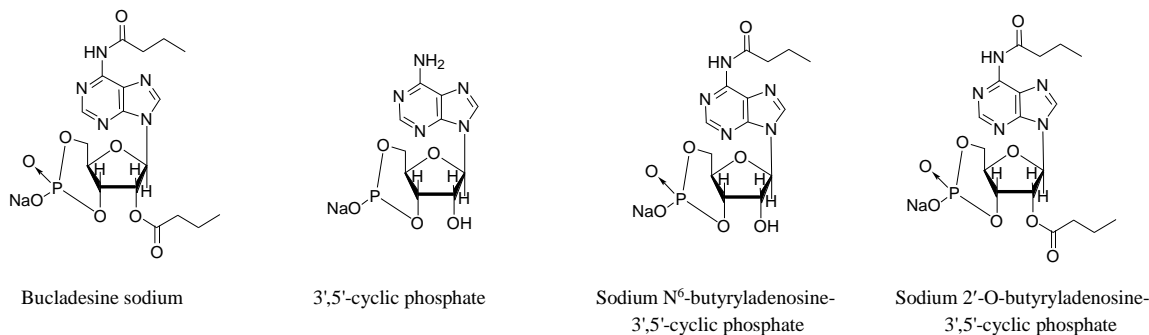


图 1 二丁酰环磷腺苷钠及其主要杂质的结构式

Fig.1 Structures of bucladesine sodium and main relative impurities

二丁酰环磷腺苷盐的纯化精制方法主要有树脂/色谱分离法和混合溶剂结晶法^[9-12], 其中树脂/色谱分离法的分离效果好, 但处理量小、设备昂贵。结晶法耗能低、

操作简单, 广泛应用于化工和制药过程。水为二丁酰环磷腺苷钠的优良溶剂, 丙酮作为溶析剂可使二丁酰环磷腺苷钠溶析结晶, 纯化分离效果较好^[12]。溶析结晶过程

中溶解度尤为重要^[13-16],但目前未见二丁酰环磷腺苷钠在水-丙酮混合溶剂中溶解度的报道。

常用的溶解度测定方法有平衡法、量热法及动态法。平衡法具有实验装置简单、精确度高的优点。本研究采用平衡法得到二丁酰环磷腺苷钠在水-丙酮混合溶剂中的饱和溶液,采用高效液相色谱法(HPLC)测定二丁酰环磷腺苷钠的溶解度,采用修正的 Apelblat 模型、 λh 模型和 C/R-K (Combined nearly ideal binary solvent/Redlich-Kister)模型对溶解度进行拟合,计算溶解过程的相关热力学参数,并进一步测定了丙酮摩尔分数为 0.7110~1.0000 时水-丙酮混合溶剂中二丁酰环磷腺苷钠、杂质 II 和 III 的溶解度,为二丁酰环磷腺苷钠结晶分离、提高其纯度提供了理论依据。

2 实验

2.1 材料与试剂

二丁酰环磷腺苷钠、N⁶-单丁酰基腺苷-3',5'-环磷酸酯钠、2'-O-单丁酰基腺苷-3',5'-环磷酸酯钠均为西安力邦制药有限公司产品,纯度 $\geq 97.0\%$,丙酮、乙腈、磷酸二氢钾、四丁基溴化铵均为分析纯,纯度 $\geq 99.6\%$,均为上海国药集团产品。

2.2 实验设备与分析仪器

GDH-0506 低温恒温槽(上海医疗器械集团有限公司),GL-18B 低温冷冻离心机(上海医疗器械集团有限公司),HD2004W 磁力搅拌装置(上海弗鲁克机电设备有限公司),DZF-6030A 真空干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司),SHA-CA 数显水浴恒温振荡器(江苏省金坛友联仪器研究所),SHZ-D III 循环水式真空泵(上海豫华仪器有限公司),水银温度计(普瑞奇公司),AL104 电子天平(梅特勒-托利多仪器有限公司),1260 Infinity 高效液相色谱仪(HPLC,美国安捷伦公司),

2.3 实验方法

2.3.1 二丁酰环磷腺苷钠及杂质溶解度的高效液相色谱检测

二丁酰环磷腺苷钠及杂质的摩尔溶解度用高效液相色谱仪(HPLC)检测,色谱条件: Diamonsil[®]C18 色谱柱(250 mm \times 4.6 mm, 5 μ m),检测波长 273 nm,流动相为乙腈/磷酸二氢钾-四丁基溴化铵缓冲液(体积比 35:65),柱温 25 $^{\circ}$ C,进样体积 20 μ L。缓冲液中含磷酸二氢钾 6.8 g/L、四丁基溴化铵 3.2 g/L。

配制浓度 2 mg/mL 的二丁酰环磷腺苷钠标准储备液,用流动相稀释至浓度分别为 5.0, 10.0, 25.0, 50.0, 100.0 和 250.0 μ g/mL。分别取各浓度溶液 20 μ L 注入液

相色谱仪中检测,记录峰面积,测定 3 次($n=3$)。结果表明,二丁酰环磷腺苷钠浓度为 5.0~100.0 μ g/mL 时,峰面积 y 与浓度 x 的线性回归方程为 $y=39.27x+5.840$, $R^2=0.999$ 。

2.3.2 二丁酰环磷腺苷钠及杂质摩尔溶解度测定

二丁酰环磷腺苷钠摩尔溶解度测定:向 100 mL 夹套反应瓶内准确加入一定丙酮摩尔分数的水-丙酮混合溶剂,总体积约为 60 mL。称取并加入过量二丁酰环磷腺苷钠,用低温恒温槽控制实验温度分别为 278.15, 283.15, 288.15, 293.15 和 298.15 K。开启磁力搅拌装置,250 r/min 转速下充分搅拌 12 h 以确保溶液达到平衡。恒温放置 2 h,置于温度可控的低温冷冻离心机中,在实验温度下以 5000 r/min 转速离心 5 min。移取适量上清液,经 0.45 μ m 水系滤膜过滤,取 5 μ L 用流动相稀释至标准曲线浓度范围内,采用 HPLC 法测定并计算其浓度,每个实验点分别测量 3 次,取平均值。杂质 II 和 III 的溶解度测定方法相同。

摩尔溶解度 x_1 计算如下:

$$x_1 = \frac{m_1/M_1}{m_0/M_0 + m_1/M_1 + m_2/M_2}$$

式中, m 为上清液中各物质的质量(g), M 为相应物质的相对分子质量。下标 0 代表丙酮, 1 代表溶质, 2 代表水。

2.3.3 二丁酰环磷腺苷钠溶解度模型建立与数据拟合

采用 Apelblat 模型、 λh 模型和 C/R-K 模型进行数据关联与拟合。

Apelblat 方程基于溶质与溶液分子形成复合物的假设,广泛用于溶解度计算^[17-19],表示如下:

$$\ln x_1 = A + B/T + C \ln T$$

式中, T 为绝对温度(K), A , B 和 C 为经验常数,由实验数据拟合获得。

λh 模型是 Buchowski 等^[22]基于溶解度、溶剂活度、温度之间的关系提出的,广泛用于固液相平衡研究^[23]。表示如下:

$$\ln[1 + \lambda(1 - x_1)/x_1] = \lambda h(T^{-1} - T_m^{-1})$$

式中, $T_m=240$ K 为二丁酰环磷腺苷钠的熔点^[2], λ 和 h 为拟合参数,通过实验数据拟合获得。

由 Acree^[20]提出的 C/R-K 模型基于等温溶解度与二元溶剂组成之间的联系,是广泛使用的溶解度模型之一^[21],表示如下:

$$\ln x_1 = B_0 + B_1x_0 + B_2x_0^2 + B_3x_0^3 + B_4x_0^4$$

式中, x_0 为无溶质时水-丙酮混合溶剂中丙酮的摩尔分数, $B_0 \sim B_4$ 为拟合参数, 通过最小二乘法拟合获得。

使用 Origin 8.0 软件计算关联参数及溶解度, 并进行曲线拟合。用相对平均偏差(Relative average deviation, RAD)和均方根偏差(Root-mean-square deviation, RMSD)表征拟合效果:

$$RAD = \sum_{i=1}^n \frac{|x_{1,cal} - x_{1,exp}|}{x_{1,exp}} / n$$

$$RMSD = \left[\sum_{i=1}^n (x_{1,cal} - x_{1,exp})^2 / n \right]^{1/2}$$

式中, 下标 cal 和 exp 分别代表计算和实验。

表 1 二丁酰环磷腺苷钠在水-丙酮混合溶剂中的摩尔溶解度
Table 1 Molar solubility of bucladesine sodium in water-acetone mixed solvent

Temperature/K	x_0	$x_{1,exp}$	$x_{1,C}$	$x_{1,A}$	$x_{1,i}$
278.15	0.0000	0.0214	0.0219	0.0214	0.0214
	0.1085	0.0332	0.0319	0.0331	0.0331
	0.2674	0.0497	0.0511	0.0496	0.0497
	0.4220	0.0504	0.0487	0.0503	0.0502
	0.5489	0.0264	0.0281	0.0266	0.0266
	0.6301	0.0160	0.0157	0.0159	0.0159
	0.7598	0.0057	0.0048	0.0057	0.0057
	1.0000	0.0003	0.0006	0.0003	0.0003
283.15	0.0000	0.0226	0.0232	0.0225	0.0225
	0.1085	0.0353	0.0337	0.0353	0.0353
	0.2674	0.0551	0.0566	0.0552	0.0552
	0.4220	0.0586	0.0568	0.0584	0.0587
	0.5489	0.0321	0.0336	0.0321	0.0321
	0.6301	0.0186	0.0187	0.0191	0.0191
	0.7598	0.0069	0.0056	0.0069	0.0069
	1.0000	0.0003	0.0007	0.0003	0.0003
288.15	0.0000	0.0235	0.0241	0.0236	0.0236
	0.1085	0.0374	0.0360	0.0376	0.0375
	0.2674	0.0611	0.0626	0.0612	0.0612
	0.4220	0.0671	0.0655	0.0674	0.0675
	0.5489	0.0390	0.0404	0.0384	0.0384
	0.6301	0.0233	0.0233	0.0229	0.0229
	0.7598	0.0085	0.0073	0.0084	0.0084
	1.0000	0.0003	0.0009	0.0003	0.0003
293.15	0.0000	0.0248	0.0254	0.0248	0.0248
	0.1085	0.0392	0.0398	0.0394	0.0395
	0.2674	0.0680	0.0697	0.0675	0.0675
	0.4220	0.0774	0.0754	0.0775	0.0776
	0.5489	0.0452	0.0470	0.0456	0.0457
	0.6301	0.0274	0.0271	0.0272	0.0272
	0.7598	0.0102	0.0087	0.0101	0.0101
	1.0000	0.0003	0.0013	0.0003	0.0003
298.15	0.0000	0.0262	0.0270	0.0261	0.0261
	0.1085	0.0411	0.0412	0.0402	0.0420
	0.2674	0.0741	0.0761	0.0743	0.0743
	0.4220	0.0890	0.0868	0.0888	0.0887
	0.5489	0.0540	0.0556	0.0539	0.0539
	0.6301	0.0320	0.0322	0.0322	0.0322
	0.7598	0.0120	0.0102	0.0121	0.0121
	1.0000	0.0004	0.0014	0.0004	0.0004

Note: x_0 is the molar fraction of acetone in the mixed solvent without solute, $x_{1,exp}$ is the experimental solubility of bucladesine sodium; $x_{1,C}$, $x_{1,A}$ and $x_{1,i}$ are the calculated solubilities by C/R-K model, modified Apelblat model and the λh model, respectively.

2.3.4 二丁酰环磷腺苷钠溶解过程热力学参数计算

研究非理想溶液溶质在单溶剂或二元溶剂中的混合热力学性质具有重要意义^[24-26]。采用修正的 Apelblat 模型计算溶解过程热力学参数, 包含标准溶解焓变($\Delta_{\text{sol}}H^0$)、标准溶解吉布斯自由能变($\Delta_{\text{sol}}G^0$)和标准溶解熵变($\Delta_{\text{sol}}S^0$), 计算公式如下:

$$\begin{aligned}\Delta_{\text{sol}}H^0 &= RT(C-B/T) \\ \Delta_{\text{sol}}S^0 &= R(A+C+\text{Cln}T) \\ \Delta_{\text{sol}}G^0 &= -RT(A+B/T+\text{Cln}T)\end{aligned}$$

式中, $R=8.314\text{ kJ}/(\text{mol}\cdot\text{K})$ 为理想气体常数。

3 结果与讨论

3.1 二丁酰环磷腺苷钠在水-丙酮混合溶剂中的溶解度

二丁酰环磷腺苷钠在水-丙酮混合溶剂中溶解度的实验值和模型计算值见表 1, 溶解度实验值如图 2 所示。可见二丁酰环磷腺苷钠的溶解度随温度升高而增大, 随丙酮摩尔分数在 0.0000~0.4220 范围内增大而增大, 随丙酮摩尔分数在 0.4220~1.0000 范围内增大而减小, 可能是共溶剂现象所致。溶质二丁酰环磷腺苷钠具有较稳定的分子内氢键, 可形成分子内聚力。当水与丙酮 2 种溶剂达到某一特定比例时, 混合溶剂与溶质接触时分子间产生相互作用力, 大于溶质分子的内聚力, 使溶质分

子分离并溶于混合溶剂中, 溶解度最大^[27,28]。

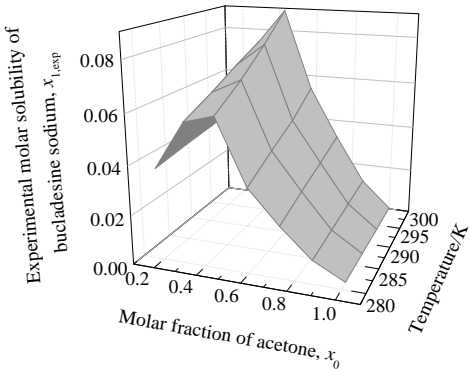


图 2 二丁酰环磷腺苷钠在水-丙酮混合溶剂中摩尔溶解度实验值

Fig.2 Experimental molar solubility of bucladesine sodium in water-acetone mixed solvent

3.2 二丁酰环磷腺苷钠溶解度模型

分别采用修正的 Apelblat 模型、 λh 模型和 C/R-K 模型拟合二丁酰环磷腺苷钠在水-丙酮混合溶剂中的溶解度数据, 相关参数见表 2, 3 和 4。修正的 Apelblat 模型、 λh 模型和 C/R-K 模型的相对平均偏差 RAD 分别小于 0.0160, 0.0220 和 0.0199, 均方根偏差 RMSD 分别小于 0.005 10, 0.009 67 和 0.003 99, 表明实验所测溶解度与模型计算数据偏差较小, 拟合度良好。

表 2 二丁酰环磷腺苷钠在水-丙酮混合溶剂中摩尔溶解度修正的 Apelblat 模型关联参数
Table 2 Correlation parameters of the modified Apelblat model for molar solubility of bucladesine sodium in water-acetone mixed solvent

x_0	Empirical constant			Correlation coefficient, R^2	Relative average deviation, RAD	Root-mean-square deviation, RMSD
	A	B	C			
0.1085	-11.56	-504	1.77	0.999	0.0115	0.00238
0.2674	-138.20	4443	21.20	0.994	0.0100	0.00510
0.4220	-1.45	-2055	1.04	0.999	0.0022	0.00413
0.5489	10.52	-3080	-0.55	0.997	0.0072	0.00274
0.6301	14.37	-3279	-1.20	0.994	0.0141	0.00097
0.7598	24.73	-3930	-2.80	0.996	0.0160	0.00006
1.0000	-95.85	3435	13.40	0.996	0.0092	0.00023

表 3 二丁酰环磷腺苷钠在水-丙酮混合溶剂中摩尔溶解度 λh 模型关联参数
Table 3 Correlation parameters of the λh model for molar solubility of bucladesine sodium in water-acetone mixed solvent

x_0	Fitting parameter		Correlation coefficient, R^2	Relative average deviation, RAD	Root-mean-square deviation, RMSD
	λ	h			
0.0000	0.02	20624	0.996	0.0168	0.00141
0.1085	0.07	9641	0.999	0.0076	0.00357
0.2674	0.71	2285	0.999	0.0094	0.00967
0.4220	3.03	814	0.999	0.0034	0.00122
0.5489	3.87	777	0.998	0.0052	0.00410
0.6301	2.13	1392	0.996	0.0129	0.00146
0.7598	0.96	3219	0.997	0.0104	0.00020
1.0000	-196	3	0.993	0.0220	0.00001

表 4 二丁酰环磷腺苷钠在水-丙酮混合溶剂中摩尔溶解度 C/R-K 模型关联参数

Table 4 Correlation parameters of the C/R-K model for molar solubility of bucladesine sodium in water-acetone mixed solvent

Temperature/K	Fitting parameter					Correlation coefficient, R^2	Relative average deviation, RAD	Root-mean-square deviation, RMSD
	B_0	B_1	B_2	B_3	B_4			
278.15	-3.85	2.85	9.55	-36.8	20.7	0.989	0.0076	0.00151
283.15	-3.76	2.60	12.0	-40.6	22.5	0.991	0.0096	0.00193
288.15	-3.72	2.93	11.2	-38.8	21.4	0.993	0.0123	0.00246
293.15	-3.67	2.84	13.2	-42.8	23.8	0.992	0.0157	0.00314
298.15	-3.61	2.48	15.9	-46.8	25.4	0.992	0.0199	0.00399

表 5 二丁酰环磷腺苷钠在水-丙酮混合溶剂中溶解的标准焓变、标准熵变和标准吉布斯自由能变

Table 5 The changes of standard enthalpy, entropy and Gibbs free energy of bucladesine sodium dissolved in water-acetone mixed solvent

Temperature/K	x_0	Change of standard enthalpy,	Change of standard entropy,	Change of standard Gibbs free energy,
		$\Delta_{\text{sol}}H^0/(\text{kJ/mol})$	$\Delta_{\text{sol}}S^0/[\text{J}/(\text{K}\cdot\text{mol})]$	$\Delta_{\text{sol}}G^0/(\text{kJ/mol})$
278.15	0.0000	6.513	-9.313	-9.096
	0.1085	8.280	1.4220	-7.881
	0.2674	12.040	18.160	-6.984
	0.4220	19.480	45.210	-6.915
	0.5489	24.340	57.360	-8.385
	0.6300	24.490	53.610	-9.582
	0.7598	26.190	51.140	-11.960
	1.0000	2.451	-57.910	-18.560
283.15	0.0000	6.692	-8.682	-9.090
	0.1085	8.351	1.690	-7.957
	0.2674	12.920	21.290	-6.227
	0.4220	19.530	45.37	-6.993
	0.5489	24.320	57.280	-8.564
	0.6300	24.440	53.440	-9.801
	0.7598	26.070	50.720	-12.290
	1.0000	3.014	-55.930	-18.330
288.15	0.0000	6.870	-8.066	-9.191
	0.1085	8.432	1.944	-7.861
	0.2674	13.800	24.380	-6.777
	0.4220	19.570	45.520	-6.454
	0.5489	24.290	57.200	-7.818
	0.6300	24.390	53.260	-9.040
	0.7598	25.950	50.310	-11.450
	1.0000	3.562	-53.980	-19.120
293.15	0.0000	7.042	-7.455	-9.231
	0.1085	8.507	2.208	-7.855
	0.2674	14.680	27.410	-6.646
	0.4220	19.610	45.670	-6.222
	0.5489	24.270	57.120	-7.523
	0.6300	24.340	53.090	-8.789
	0.7598	25.840	49.910	-11.200
	1.0000	4.122	-52.060	-19.380
298.15	0.0000	7.221	-6.861	-9.271
	0.1085	8.136	1.022	-8.492
	0.2674	8.579	2.458	-7.848
	0.4220	15.560	30.380	-6.506
	0.5489	19.660	45.810	-6.001
	0.6300	24.250	57.040	-7.246
	0.7598	24.290	52.930	-8.512
	1.0000	25.720	-49.520	-10.960

3.3 二丁酰环磷腺苷钠溶解过程的热力学参数

根据修正的 Apelblat 模型参数计算二丁酰环磷腺苷钠溶解过程中的热力学参数, 结果如表 5 所示。二丁酰环磷腺苷钠在水-丙酮混合溶剂中溶解过程的 $\Delta_{\text{sol}}H^0>0$, 表明在二丁酰环磷腺苷钠溶解过程中, 体系需从外界吸收热量, 表现为焓增加; $\Delta_{\text{sol}}G^0<0$, 表明二丁酰环磷腺苷钠溶解过程是自发过程; 丙酮摩尔分数为 0.1085~0.7598 的水-丙酮混合溶剂中 $\Delta_{\text{sol}}S^0>0$, 表明在该丙酮摩尔分数范围内, 加入二丁酰环磷腺苷钠分子使体系的有序度降低, 混乱度增大, 溶解过程主要由熵驱动; 在丙酮摩尔分数为 0.0000 或 1.0000 的溶液中, $\Delta_{\text{sol}}S^0<0$, 表明在纯水或纯丙酮中, 二丁酰环磷腺苷钠的溶解过程主要由焓驱动。

3.4 混合溶剂中二丁酰环磷腺苷钠和杂质的溶解度

如表 1 所示, 在温度 298.15 K、丙酮摩尔分数 0.7598 时, 二丁酰环磷腺苷钠的摩尔溶解度仍高达 0.0120, 在重结晶过程中产率不高。因此, 进一步考察丙酮摩尔分数为 0.7110~1.0000 的水-丙酮溶剂中二丁酰环磷腺苷钠的溶解度, 同时测定杂质 II 和 III 的溶解度, 为提高产品产率和纯度打下基础。

在各温度不同比例的水-丙酮混合溶剂中, 二丁酰环磷腺苷钠的溶解度、杂质 II 和 III 的溶解度见表 6。随丙酮摩尔分数增大或温度降低, 二丁酰环磷腺苷钠、杂质 II 和 III 的摩尔溶解度下降。温度 298.15 K 时, 随丙酮摩尔分数增大, 二丁酰环磷腺苷钠摩尔溶解度显著下降, 杂质 III 的摩尔溶解度同样呈现下降趋势, 杂质

表 6 水-丙酮混合溶剂中二丁酰环磷腺苷钠、杂质 II 和 III 的摩尔溶解度
Table 6 Molar solubility of bucladesine sodium, impurities II and III in water-acetone mixture solvent

Temperature/K	x_0	$x_{\text{I,exp}}$	$x_{\text{I,II}}$	$x_{\text{I,III}}$
288.15	0.7110	0.0127	0.0046	0.0084
	0.7367	0.0121	0.0043	0.0079
	0.7638	0.0111	0.0040	0.0071
	0.7922	0.0097	0.0037	0.0062
	0.8222	0.0080	0.0035	0.0049
	0.8538	0.0056	0.0034	0.0037
	0.8872	0.0026	0.0032	0.0030
	0.9226	0.0011	0.0032	0.0018
	0.9601	0.0006	0.0032	0.0009
	1.0000	0.0003	0.0032	0.0004
Relative average deviation, RAD		0.0219	0.0177	0.0094
293.15	0.7110	0.0131	0.0052	0.0086
	0.7367	0.0125	0.0049	0.0080
	0.7638	0.0115	0.0046	0.0073
	0.7922	0.0100	0.0044	0.0065
	0.8222	0.0085	0.0041	0.0051
	0.8538	0.0064	0.0038	0.0039
	0.8872	0.0035	0.0036	0.0031
	0.9226	0.0021	0.0034	0.0020
	0.9601	0.0013	0.0034	0.0010
	1.0000	0.0003	0.0034	0.0005
Relative average deviation, RAD		0.0203	0.0190	0.0123
298.15	0.7110	0.0137	0.0057	0.0087
	0.7367	0.0131	0.0054	0.0082
	0.7638	0.0120	0.0051	0.0075
	0.7922	0.0103	0.0047	0.0068
	0.8222	0.0087	0.0043	0.0056
	0.8538	0.0066	0.0040	0.0042
	0.8872	0.0035	0.0037	0.0035
	0.9226	0.0021	0.0036	0.0022
	0.9601	0.0012	0.0035	0.0012
	1.0000	0.0003	0.0035	0.0005
Relative average deviation, RAD		0.0158	0.0133	0.0167

Note: $x_{\text{I,II}}$ and $x_{\text{I,III}}$ are the experimental solubility of impurities II and III, respectively.

II 的溶解度随丙酮摩尔分数变化幅度小,但在较高丙酮摩尔分数下溶解度仍相对较大。丙酮摩尔分数为 0.7110~0.8538 时,三者的溶解度存在显著差异。因此,可采用溶析结晶工艺,通过调控丙酮摩尔分数、温度等因素,使二丁酰环磷腺苷钠充分结晶析出,而 2 种杂质仍留在母液中。经单次溶析结晶实验,二丁酰环磷腺苷钠纯度由 82.0% 提升至约 92.7%。

4 结 论

采用平衡法测定了二丁酰环磷腺苷钠及 2 种杂质(N^6 -单丁酰基腺苷-3',5'-环磷酸酯钠和 2'-O-单丁酰基腺苷-3',5'-环磷酸酯钠)在水-丙酮混合溶剂中的溶解度,利用修正的 Apelblat 模型、 λh 模型和 C/R-K 模型关联溶解度数据,计算了溶解过程的热力学参数,得到如下结论:

(1) 二丁酰环磷腺苷钠在水-丙酮混合溶剂中的溶解度随温度升高而增大,随丙酮摩尔分数增大先增大后减小,可能是共溶剂现象所致,与水/丙酮的摩尔比密切相关。

(2) 修正的 Apelblat 模型、 λh 模型和 C/R-K 模型均能很好地关联二丁酰环磷腺苷钠溶解度的实验数据,表明测定结果较准确可靠。

(3) 采用修正的 Apelblat 模型计算溶解过程热力学参数,表明二丁酰环磷腺苷钠在水-丙酮混合溶剂中的溶解过程为自发进行的吸热过程。

(4) 在不同温度和不同摩尔比的水-丙酮混合溶剂中,二丁酰环磷腺苷钠与 2 种主要杂质的溶解度存在显著差异,可通过结晶分离。

参考文献

- [1] 张俊. 一种二丁酰环磷腺苷钠的制备方法: CN 2016111222 51.2 [P]. 2016-04-26.
Zhang J. A method for preparing bucladesine sodium: CN 2016111222 51.2 [P]. 2016-04-26.
- [2] 叶惠珍. 二丁酰环磷腺苷钠 [J]. 世界临床药物, 1986, (5): 309.
Ye H Z. Bucladesine sodium [J]. World Clinical Medicine, 1986, (5): 309.
- [3] Nagase H, Osamu N, Atsushi F, et al. Process for preparing adenosine phosphoric acid derivatives: JP 51113896 [P]. 1976-10-07.
- [4] Nobuyuki Y, Kyoko T, Motohiko K. Process for producing N^6 , $O^{2'}$ -O-dibutyl-adenosine-3',5'-cyclic monophosphate ester alkali metal salts: JP 4458067 [P]. 1984-07-03.
- [5] Junji I, Eiko M. 3',5'-camp derivatives for treatment of certain types of skin ulcers: JP 4873227 [P]. 1989-10-10.
- [6] 黄臻辉, 杨柳青, 江锡铭, 等. 2'-O-单丁酰环磷腺苷的制备方法: CN 201610780590.3 [P]. 2017-03-08.
Huang Z H, Yang L Q, Jiang X M, et al. A method for preparing sodium 2'-O-butyryl-adenosine 3',5'-cyclic phosphate: CN 201610780590.3 [P]. 2017-03-08.
- [7] 袁璐. 含有二丁酰环磷腺苷钙的注射用组合物: CN 103417474 A [P]. 2013-12-04.
Yuan L. An injection composition containing bucladesine calcium: CN 103417474 A [P]. 2013-12-04.
- [8] 黄臻辉, 陈辰, 杨柳青, 等. 无结晶水二丁酰环磷腺苷钙晶型冻干粉针及其制备方法: CN 104490798 A [P]. 2017-04-08.
Huang Z H, Chen C, Yang L Q, et al. A freeze-dried powder needle of bucladesine calcium crystal without crystallizing water and its preparation method: CN 104490798 A [P]. 2017-04-08.
- [9] Takashi N, Goro M, Motio S, et al. Crystalline monosodium N^6 , $O^{2'}$ -O-dibutyl-adenosine-3',5'-cyclic monophosphate and production thereof: US 4015066 A [P]. 1977-03-29.
- [10] 黄臻辉, 张志刚. 二丁酰环磷腺苷钙制剂及制备方法: CN 1554358 A [P]. 2004-12-25.
Huang Z H, Zhang Z G. Bucladesine calcium preparations and preparation method: CN 1554358 A [P]. 2004-12-25.
- [11] 黄臻辉, 陈辰, 杨柳青, 等. 一种无结晶水二丁酰环磷腺苷钙晶型及其制备方法和应用: CN 104478979 A [P]. 2015-04-08.
Huang Z H, Chen C, Yang L Q, et al. A crystalline form of bucladesine calcium without crystal water, preparation method and application: CN 104478979 A [P]. 2015-04-08.
- [12] 关屹, 闫冬. 无定型二丁酰环磷腺苷钙无菌粉末: CN 104262436 A [P]. 2015-01-07.
Guan Y, Yan D. Sterile amorphous powder of bucladesine calcium: CN 104262436 A [P]. 2015-01-07.
- [13] Bustamante P, Escalera B, Martin A. Modification of the extended Hildebrand approach to predict the solubility of structurally related drugs in solvent mixtures [J]. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2011, 45(4): 253-257.
- [14] Google S, Rathi P B, Deshpande K V. Extended Hildebrand approach: an empirical model for solubility prediction of etodolac in 1,4-dioxane and water mixtures [J]. Journal of Solution Chemistry, 2014, 43(11): 1886-1903.
- [15] Tang G M, Wang Y T. Two voriconazole salts: syntheses, crystal structures, solubility and bioactivities [J]. Journal of Molecular Structure, 2018, 1152(1): 287-293.
- [16] Jouyban A, Nozohouri S, Martinez F. Solubility of celecoxib in 2-propanol (1)+water (2) mixtures at various temperatures: experimental data and thermodynamic analysis [J]. Journal of Molecular Liquids, 2018, 254(15): 1-7.
- [17] Wang Y N, Jia Y X, Qian C, et al. Solubilities of 4,4'-dichlorodiphenyl disulfide in six organic solvents between 303.15 and 333.15 K [J]. Journal of Chemical & Engineering Data, 2013, 58(3): 660-662.
- [18] Xiao H Z, Wang Q, Wang Z Z. Solubility of N-chloro-4-toluenesulfonamide sodium and N-chlorobenzenesulfonamide sodium in ethanol, water, 1-propanol, and butan-2-ol [J]. Journal of Chemical & Engineering Data, 2012, 57(10): 2718-2722.
- [19] Tang Z L, Wang D D, Wang Q L, et al. Experimental study on the solubility of fluorene in different solvents [J]. Transactions of Tianjin University, 2019, 25(1): 76-79.
- [20] Acree W E. Derivation of the combined nearly ideal binary solvent (NIBS) Redlich-Kister mathematical representation from a two-body and three-body interactional mixing model [J].

- Thermochimica Acta, 1992, 198(1): 71–79.
- [21] Lou Y, Wang Y, Li Y, et al. Thermodynamic equilibrium and cosolvency of florfenicol in binary solvent system [J]. Journal of Molecular Liquids, 2018, 251(1): 83–91.
- [22] Buchowski H, Ksiazczak A, Pietrzyk S. Solvent activity along a saturation line and solubility of hydrogenbonding solids [J]. The Journal of Physical Chemistry, 1980, 84(9): 975–979.
- [23] Li D Y, Hao H X, Fang B B, et al. Solubility and mixing thermodynamic properties of (2,4,6-trimethylbenzoyl) diphenylphosphine oxide in pure and binary solvents [J]. Fluid Phase Equilibria, 2018, 461: 57–69.
- [24] Holguin A R, Rodriguez G A, Cristancho D M, et al. Solution thermodynamics of indomethacin in propylene glycol+water mixtures [J]. Fluid Phase Equilibria, 2012, 314(1): 134–139.
- [25] Qin J H, Zeng Z X, Xue W L. Experimental measurement and correlation of solubility of pentachloropyridine and tetrachloropyridine in methanol, ethanol, and 2-propanol [J]. Journal of Chemical & Engineering Data, 2006, 51(1): 145–147.
- [26] Luan Y, Li J, Musika K, et al. Solution thermodynamics of benzotriazole in different pure solvents [J]. Journal of Chemical & Engineering Data, 2018, 63(5): 1546–1555.
- [27] Yeh M K, Chang L C, Chiou A H. Improving tenoxicam solubility and bioavailability by cosolvent system [J]. AAPS PharmSciTech, 2009, 10(1): 166–171.
- [28] Miyako Y, Khalef N, Matsuzaki K, et al. Solubility enhancement of hydrophobic compounds by cosolvents: role of solute hydrophobicity on the solubilization effect [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2010, 393(1/2): 48–54.