大麻二酚在不同溶剂中的热力学研究

赵晓俊[1]，段嘉婧[1]，李 杨[1*]，王 璞[2]，张云涛[2]，高 伟[1]
（1. 晨光生物科技集团股份有限公司，河北省植物资源综合利用重点实验室，河北曲周 057250；2. 腾冲晨光云麻生物科技有限公司，云南腾冲 679100）

摘要：测定大麻二酚（**1**）在正己烷、正庚烷、80%乙醇和90%乙醇中的溶解度，再利用Apelblat方程对溶解度数据进行拟合，并用van't Hoff方程计算**1**在不同溶剂中的溶解吉布斯自由能ΔG、溶解焓ΔH和溶解熵ΔS，研究了**1**的结晶热力学。结果表明，**1**的溶解度与温度呈正相关，且在上述溶剂中的溶解度从大到小为90%乙醇>80%乙醇>正己烷>正庚烷。Apelblat方程的关联拟合相关性系数R^2均大于0.99，提示相关性良好。**1**在溶解过程中，ΔH与ΔS均大于0，属于吸热、熵增过程。上述结果可为加工过程中**1**的提取和结晶提供一定的指导作用。

关键词：大麻二酚；溶解度；结晶热力学；提取
中图分类号：TQ460.6；R284.2；R971 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-8255(2025)07-0945-06
引用：赵晓俊, 段嘉婧, 李 杨, 等. 大麻二酚在不同溶剂中的热力学研究[J]. 中国医药工业杂志, 2025, **56**(7): 945-950.
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.07.014

Thermodynamics of Cannabidiol in Different Solvents

ZHAO Xiaojun[1], DUAN Jiajing[1], LI Yang[1*], WANG Pu[2], ZHANG Yuntao[2], GAO Wei[1]
(*1. Hebei Key Lab. of Comprehensive Utilization of Plant Resource, Chenguang Biotech Group Co., Quzhou 057250; 2. Tengchong Chenguang Yunma Biotechnology Co., Ltd., Tengchong 679100*)

ABSTRACT: The solubility values of cannabidiol(**1**) in *n*-hexane, *n*-heptane, 80% ethanol, and 90% ethanol were determined, then these solubility data were fitted using the Apelblat equation. After that, the Gibbs free energy change of dissolution(ΔG), the enthalpy change of dissolution(ΔH), and the change of dissolution(ΔS) of **1** were calculated in different solvents using the van't Hoff equation. On this basis, the crystallization thermodynamicsof **1** was studied. The results showed that the solubility of **1** exhibited a positive correlation with temperature, and its solubility in the aforementioned solvents follows the descending order: 90% ethanol>80% ethanol>*n*-hexane>*n*-heptane. The correlation coefficients R^2 of the Apelblat's equations were all greater than 0.99, indicating a good correlation. Both ΔH and ΔS were greater than 0 during the dissolution process of **1**, showing this process was an endothermic and entropy-increasing process. These results could provide certain guidance for the extraction and crystallization of **1** during the processing.

Key Words: cannabidiol; solubility; crystallization thermodynamics; extraction

大麻二酚（cannabidiol，CBD，**1**，图1），化学名称是2-[(1*R*,6*R*)-3-甲基-6-(1-丙烯-2-基)环己-2-烯-1-基]-5-戊基苯-1,3-二醇，属于二酚类化合物，是一种存在于工业大麻花叶中的脂溶性非精神活性的大麻素，与四氢大麻酚（tetrahydrocannabinol，THC，图1）是同分异构体，且不具备成瘾性[1]。

1具有抗痉挛、抗炎、抗抑郁、神经保护、抗肿瘤等多种生物活性，已在临床中广泛应用。2018年，英国GW Pharmaceuticals公司研发的新药Epidiolex（**1**口服溶液）经美国FDA批准用于治疗两

收稿日期：2025-01-01
作者简介：赵晓俊，男，实验员，从事天然植物有效成分提取的研究。
通信作者：李 杨，男，工程师，从事天然植物有效成分提取的研究。
E-mail：liyangcsuft@163.com

类罕见而严重的癫痫。2010 年，ZANELATI 等 [2] 首次报道 **1** 具有潜在的抗抑郁作用。后期大量研究 [3—4] 表明，**1** 在抑郁、焦虑、精神分裂症、癫痫等的治疗中能发挥积极作用。孙姣卓等 [5] 报道，**1** 能够保护大鼠心肌免受心肌缺血再灌注损伤。RIBEIRO 等 [6] 证实单剂量 **1** 对急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome，ARDS）有一定保护作用。此外，**1** 还显示出对皮肤的保护作用，能抑制炎症因子生成，减轻皮肤炎症，改善肌肤敏感状况 [7]。

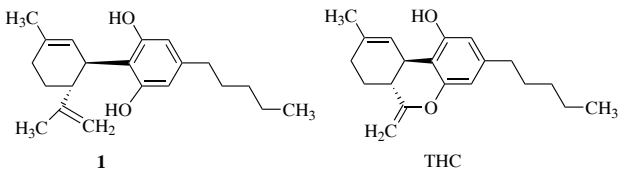


图 1　1 和 THC 的化学结构

Fig.1　Chemical Structures of **1** and THC

药物的溶解度通常会直接影响其在体内的溶出度，进而影响药物活性。**1** 几乎不溶于水，因此选择合适的溶剂溶解，且使其溶液处于稳定状态尤为重要 [8]。

在工业大麻加工过程中，溶解度常作为选择提取、分离和纯化溶剂的指导依据。马永强等 [8] 报道辛癸酸甘油酯（caprylic/capric triglyceride，CCT）、1,2-丙二醇是溶解 **1** 广谱油（指将全谱油中的致幻成分 THC 去除后的油状物质，含 **1** 约 56%）的良好溶剂，调节 **1** 的 CCT 溶液质量浓度为 170 mg/mL，并加入 10% Tween-80，可使 **1** 的稳定性达到最高。根据杨雨等 [9] 研究，**1** 在不同 pH 值水溶液中的饱和溶解度极低，使用 Tween-80 作增溶剂可显著提升溶解度。高哲等 [10] 报道，虽然正己烷能有效地从工业大麻中提取有效成分，但此过程需要大量的溶剂并且在较高的温度下进行。郝红江等 [11] 报道在回流条件下用乙醇提取工业大麻中的有效成分，不仅能达到较好的提取效果，还能减少溶剂使用量。当前多采用正交试验筛选提取工艺参数，不仅耗时、费力，而且由于不同品种、来源、批次原料间的成分含量存在较大差异，导致筛选出的提取工艺适用性不高。因此，研究 **1** 在不同溶剂中的热力学性质显得尤为重要。

本研究通过测定 **1** 在不同溶剂中的溶解度，采用 Apelblat 方程对所得溶解度数据进行关联拟合，通过 van't Hoff 方程计算其在不同溶剂中的热力学数据，更好地阐释 1 的溶解过程。此外，还进行了 **1** 溶解度的应用研究，旨在为工业大麻的生产加工提供理论依据。

1　仪器与试药

E2695 型高效液相色谱仪（美国沃特世科技有限公司）；AUY220 分析天平（日本 Shimadzu 公司）；R214B 型旋转蒸发仪（上海申生科技有限公司）；CF41 型紧凑型加热制冷循环器（德国优莱博公司）；PL6505LL-SC 型激光发射接收器（上海磐川光电科技有限公司）；Eclipse E100 型颗粒分析仪（日本 Nikon）；Apreo C 型扫描电镜（美国赛默飞公司）；D8 Advance 型 X 射线衍射仪（德国 Bruker 公司）；e2695 型高效液相色谱仪（美国 Waters 公司）。

1 标准品（腾冲晨光云麻生物科技有限公司，批号 3-3222-230526，含量 99%）；工业大麻花叶（云南省农科院）；甲醇为色谱纯，正己烷、正庚烷、无水乙醇为分析纯。

2　方法与结果

2.1　1 的物性表征

用颗粒分析仪、扫描电镜对 **1** 进行微观结构表征，结果如图 2、图 3 所示。显微镜下放大 50 倍，**1** 呈现出块状结构。

1 的 X 射线衍射分析（工作参数：Cu 靶，扫描

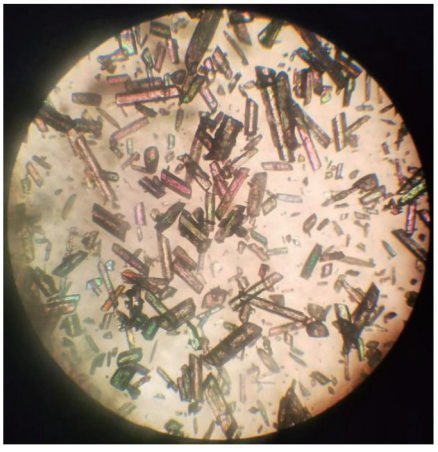


图 2　1 颗粒的微观形貌

Fig.2　Micromorphology of **1** Particles

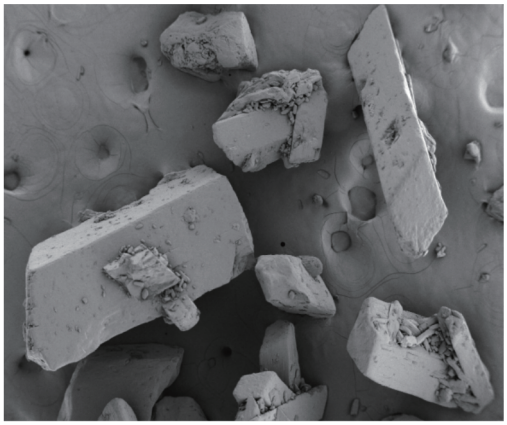


图 3 1 的 SEM 照片（×50 000）
Fig.3 SEM Image of **1**（×50 000）

范围：0.2° ～ 120°）结果如图 4 所示，可见 **1** 属于晶型物质。

2.2 溶解度的测定

采用动态法[8]测定 **1** 溶解度。精密称定一定质量的 **1**，加至 50 mL 结晶器中，加入正己烷 20 mL 为溶剂，确保 **1** 能完全溶解。设定温度为 25 ℃，以 200 r/min 的速度持续搅拌。用激光检测系统监测 **1** 的溶解情况。该仪器通过测定穿过结晶器的激光实现监测。起初溶液完全溶解，光强值达到最大值。随着 **1** 溶解度的逐步降低，达到饱和状态后发生析晶，导致光强值发生突变，这一突变点所对应的溶解度为饱和溶解度。

通过改变试验温度（273.15 ～ 318.15 K）和所用溶剂（正己烷、正庚烷、80％乙醇和 90％乙醇）类型，重复上述步骤，可测得不同条件下 **1** 的溶解度。每种条件平行试验 3 次，以 3 次测量结果的均值作为最终结果。溶解度数据采用相对偏差（relative deviation，RD）和平均相对偏差（average relative deviation，ARD）进行拟合；应确保试验结果之间的最大偏差小于 2%，从而保证数据的可靠性和准确性。所得结果如表 1、2 所示。

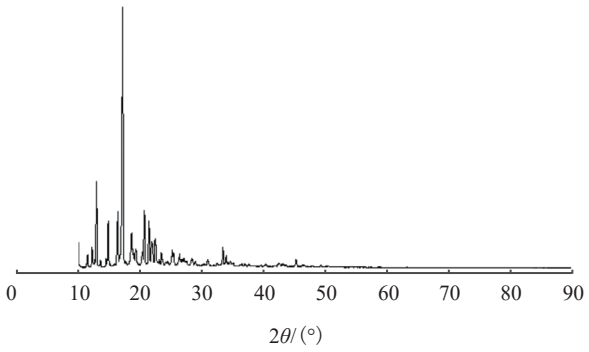


图 4 1 的 XRD 图谱
Fig.4 XRD Pattern of **1**

表 1 298.15 ～ 318.15 K 时 1 在正己烷和正庚烷中的溶解度 /（mg·mL^{-1}）（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.1 Solubility Values of **1** in *n*-Hexane and *n*-Heptane from 298.15 K to 318.15 K/（mg·mL^{-1}）（$\bar{x}\pm s$, n=3）

T/K	正己烷	正庚烷
298.15	192.40±1.84	85.40±0.67
303.15	370.10±0.86	155.13±1.11
308.15	699.73±0.97	282.00±1.14
313.15	1 419.93±0.17	516.13±0.87
318.15	2 620.23±1.27	2 034.20±0.62

表 2 273.15 ～ 293.15 K 时 1 在 80％乙醇和 90％乙醇中的溶解度 /（mg·mL^{-1}）（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.2 Solubility Values of **1** in 80％ Ethanol and 90％ Ethanol from 273.15 K to 293.15 K/（mg·mL^{-1}）（$\bar{x}\pm s$, n=3）

T/K	80％乙醇	90％乙醇
273.15	282.43±1.39	1 048.30±0.57
278.15	441.73±0.74	1 404.93±0.95
283.15	681.00±0.54	1 819.63±0.61
288.15	1 045.20±1.20	2 358.43±0.69
293.15	1 880.33±0.19	3 548.13±0.46

2.3 1 在不同溶剂中的溶解度 - 温度关联

采用 Apelblat 方程[12]（表达式如式①所示）拟合 **1** 在不同溶剂中的溶解度曲线。

$$\ln x=A+\frac{B}{T}+C\ln T \qquad ①$$

式中：x 为 **1** 的溶解摩尔分数；A、B、C 为模型参数；T 为温度。

结果如表 3 所示。不同溶剂拟合结果的相关性系数 R^2 均大于 0.99，表明 Apelblat 方程的拟合效果良好。

2.4 热力学性质计算

文献[13]报道，在一定温度范围内，溶质在溶剂中的溶解度与温度的关系应遵循 van't Hoff 方程。图

表 3　不同溶剂中 1 溶解度与温度的关联结果

Tab.3　The Correlation Results of Solubility of **1** with temperature in Different Solvents

溶剂	模型参数			R^2
	A	B	C	
正己烷	1 532.13	－78 144.10	－223.37	0.998 8
正庚烷	－2 550.06	106 492.80	384.31	0.997 0
80%乙醇	－1 070.94	39 144.44	164.38	0.993 8
90%乙醇	－750.08	27 994.59	114.80	0.992 0

5 为 **1** 在不同溶剂中溶解度与温度的线性拟合结果。由 van't Hoff 方程（表达式如式②所示），计算得 **1** 在不同溶剂中的溶解吉布斯自由能 ΔG、溶解焓 ΔH 和溶解熵 ΔS，具体如表 4 所示。

$$\ln x = -\frac{\Delta H}{RT} + \frac{\Delta S}{R} \qquad ②$$

表 4　1 在不同溶剂中的热力学数据

Tab.4　Thermodynamic Data of **1** in Different Solvents

溶剂	ΔS/R	－ΔH/R	ΔH/(J·mol^{-1})	ΔS/(J·mol^{-1}·K^{-1})	R^2
正己烷	28.87	－9 668.10	77 886.38	240.00	0.994 4
正庚烷	36.37	－11 840.00	98 437.79	302.36	0.989 4
80%乙醇	21.42	－7 356.40	61 161.11	178.07	0.994 1
90%乙醇	12.81	－4 481.40	37 255.03	106.53	0.990 3

式中：R 为理想气体常数。

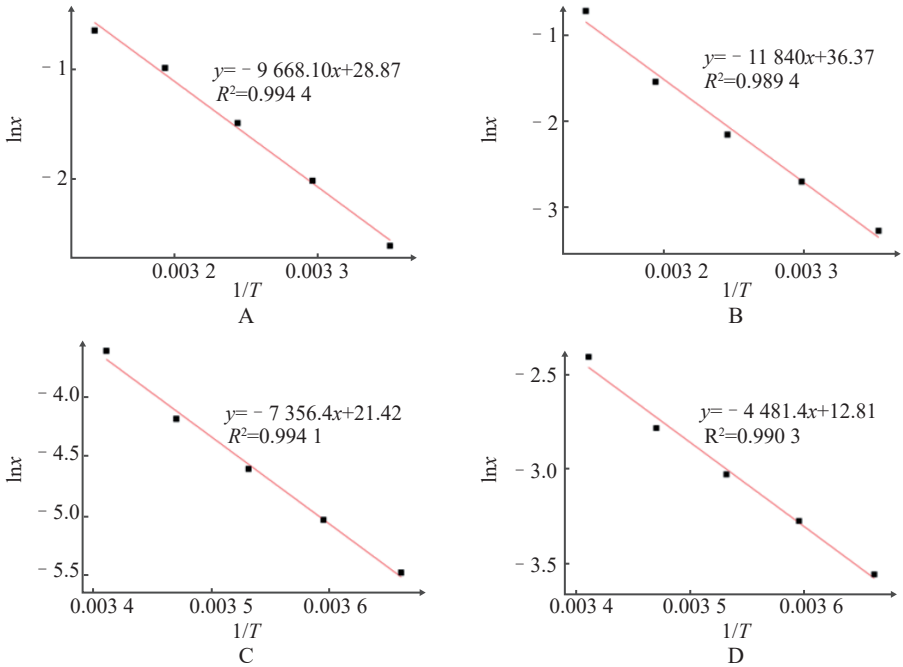
2.5　1 含量的测定方法

取一定量的 **1** 标准品，置 100 mL 量瓶中，用甲醇溶解并定容，充分混匀后得 **1** 标准溶液。用甲醇将上述标准溶液稀释成标准曲线系列工作液。经 HPLC 法检测，绘制标准曲线。色谱条件[14—15]：色谱柱 ZORBAX SB-C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 乙腈和水（体积比 7:3）；检测波长 220 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 40 ℃；进样量 10 μL。结果显示，**1** 的质量浓度 c 在 0.000 3 ～ 0.04 mg/mL 与峰面积 A 具有良好线性关系，线性相关系数 R^2 为 0.999 9。

浸膏中 **1** 含量的测定：称取一定量浸膏于量瓶中，加入甲醇超声处理，确保其充分溶解、混匀，冷至室温，定容，摇匀；经 0.45 μm 有机滤膜过滤，取滤液进行 HPLC 分析。

2.6　不同溶剂对 1 提取的影响

取工业大麻花叶 200 g，共 4 份，分别粉碎后过 20 目筛（孔径 0.85 mm），135 ℃脱羧处理 1 h。随后分别加入 800 mL 的正己烷、正庚烷、80%乙醇和



A—正己烷；B—正庚烷；C—80%乙醇；D—90%乙醇。

图 5　不同溶剂中 1 的热力学参数拟合曲线

Fig.5　Fitting Curves of Thermodynamic Parameters in Different Solvents

90%乙醇，在 45 ℃条件下提取 1 h。提取液过滤并浓缩，得浸膏。通过比较各溶剂的提取得率及浸膏中的 **1** 含量[14]，评估不同溶剂的提取效果。平行试验 3 次，最终结果采用 3 次测量的均值。结果如图 6 所示。

结果显示，使用正己烷和正庚烷作为溶剂提取得到的浸膏中 **1** 的含量高于使用 80%乙醇和 90%乙醇，收率由高到低依次为 90%乙醇、80%乙醇、正己烷、正庚烷，与 **1** 在这 4 种溶剂中溶解度排序一致，表明极性小的溶剂提取收率低。

2.7 不同溶剂对 **1** 结晶的影响

称取含量 76%的 **1** 浸膏 100 g，共 4 份，分别用正己烷、正庚烷、80%乙醇和 90%乙醇为结晶溶剂，按料液比为 1 ∶ 1.5 进行结晶，结晶起始温度为 25 ℃，终点温度为 0 ℃。完成结晶后过滤得到 **1**。通过比较各溶剂的结晶得率及含量，评估不同溶剂对 **1** 结晶效果的影响。平行试验 3 次，最终结果采用 3 次测量的均值。结果显示，仅正己烷、正庚烷获得了结晶，收率分别为 50.81%、49.72%，且所得 **1** 的含量分别达到了 98.10%、98.30%。而以 80%、90%乙醇作为结晶溶剂，未能得到晶体。

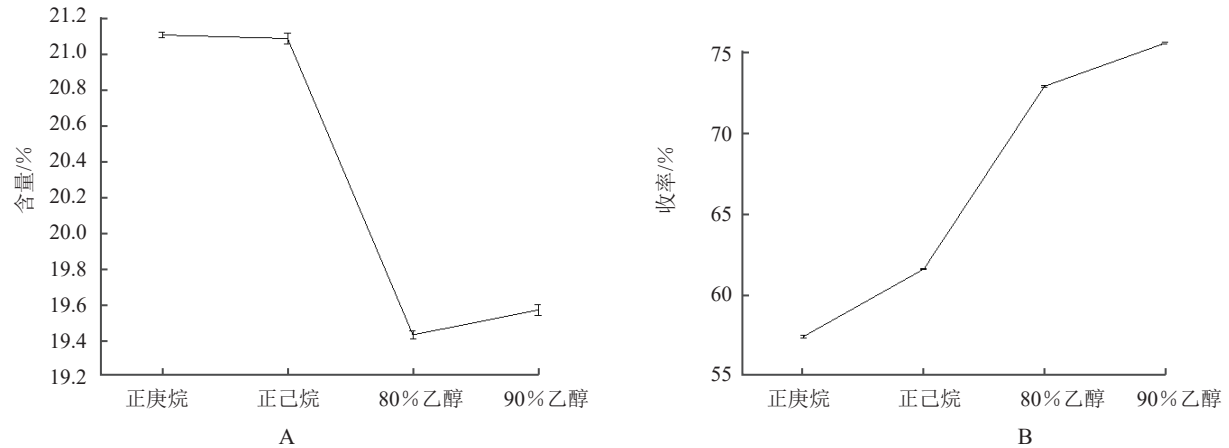
3 讨论

严江涛等[16]考察了不同提取溶剂［乙醇、甲醇、正己烷与乙酸乙酯（体积比为 9 ∶ 1）的混合溶液］对 **1** 含量的影响，观察到混合溶液组的提取效果略优于甲醇。高哲等[10]考察了正己烷、石油醚和无水乙醇对浸膏得率及 **1** 含量的影响。结果显示，无水乙醇提取时浸膏得率最高，而正己烷和石油醚提取时的浸膏得率无显著差异，但正己烷提取的浸膏中 **1** 含量明显高于石油醚。

本研究表明，**1** 在 80%乙醇或 90%乙醇中溶解度大于在正己烷或正庚烷中，推测是 **1** 结构中含有 2 个酚羟基所致；根据相似相容原理，**1** 在乙醇中表现出较高的溶解度。进一步对溶解度热力学进行分析表明，**1** 的溶解过程是一个吸热、熵增的过程。溶解度与 ΔH 和 ΔS 之间成负相关，即溶解度越大，所需要热量越小，体系混乱程度越低，溶液就越稳定。例如，**1** 在乙醇溶液中的 ΔS 值较小，溶液稳定。对工业大麻原料进行提取时，可采用乙醇体系，因为能在温和条件下快速提取出原料中的有效成分，且比正己烷、正庚烷提取效率更高；而在后续结晶纯化过程中，可用正己烷、正庚烷作为结晶溶剂。

参考文献：

[1] 祝 冬，范 蓓，孙玉凤，等. 大麻二酚检测方法的研究进展 [J]. 食品安全质量检测学报，2022, **13**(3): 852-858.



A—含量；B—收率。

图 6 不同溶剂提取后浸膏含量及不同溶剂提取收率（*n*=3）

Fig.6 Extract Contents and Extraction Yields with Different Solvents (*n*=3)

[2] ZANELATI T V, BIOJONE C, MOREIRA F A, *et al*. Antidepressantlike effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT1A receptors [J]. *Br J Pharmacol*, 2010, **159**(1): 122-128.

[3] 吴　军, 于海波. 大麻二酚在神经精神疾病中的作用与分子机制研究进展 [J]. 药学学报, 2020, **55**(12): 2800-2810.

[4] DEVINSKY O, MARSH E, FRIEDMAN D, *et al*. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial [J]. *Lancet Neurol*, 2016, **15**(3): 270-278.

[5] 孙姣卓, 王　雄, 张　萍. 大麻二酚对大鼠心肌缺血 / 再灌注损伤的保护作用和机制 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, **14**(2): 133-137.

[6] RIBEIRO A, FERRAZ-DE-PAULA V, PINHEIRO M L, *et al*. Cannabidiol, a non-psychotropic plant-derived cannabinoid, decreases inflammation in a murine model of acute lung injury: role for the adenosine A(2A) receptor [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, **678**(1-3): 78-85.

[7] 蒋鸿雁, 张瑞林, 曹　艳, 等. 大麻二酚在医学上的应用前景 [J]. 昆明医科大学学报, 2021, **42**(2): 147-152.

[8] 马永强, 唐可欣, 王　鑫, 等. 溶剂对大麻二酚广谱油溶解性和抗聚并稳定性的影响 [J]. 食品与机械, 2022, **38**(2): 10-15.

[9] 杨　雨, 刘　超, 邢俊波. HPLC 法测定大麻二酚的饱和溶解度 [J]. 海峡药学, 2020, **32**(9): 58-60.

[10] 高　哲, 张志军, 李晓君, 等. 火麻叶中大麻二酚的热回流法提取工艺研究 [J]. 中国油脂, 2019, **44**(3): 107-111.

[11] 郝红江, 孙武兴, 邢俊波, 等. 工业大麻叶提取大麻二酚工艺研究 [J]. 绿色科技, 2019, (20): 149-150.

[12] APELBLAT A, MANZUROLA E. Solubilities of magnesium, calcium, barium, cobalt, nickel, copper, and zinc acetates in water from *T*=(278.15 to 348.15) K [J]. *J Chem Thermodyn*, 1999, **31**: 1347-1357.

[13] 张　笛, 肖清贵, 张炳烛, 等 . 氯氧化铋在盐酸溶液中溶解度的测定和关联 [J]. 化工学报, 2014, **65**(6): 1987-1992.

[14] 朱敏航, 周　靖, 徐云辉, 等. HPLC 法测定国内工业大麻花叶原料中四氢大麻酚, 大麻二酚和大麻二酚酸的含量 [J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(1): 95-100.

[15] 焦民茹, 黄子依, 彭新艳, 等. 大麻二酚的合成工艺优化 [J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(11): 1460-1463.

[16] 严江涛, 常　丽, 张江江, 等. 工业大麻中大麻二酚提取工艺优化和生物活性分析 [J]. 中国麻业科学, 2020, **42**(2): 61-69.