

文章编号:1004-4736(2008)01-0007-03

# 替硝唑在水溶液中溶解度的实验测定及关联

邹莹,刘永琼\*,祝宏,王剑

(武汉工程大学化工与制药学院,绿色化工过程省部共建教育部重点实验室,  
湖北省新型反应器与绿色化学工艺重点实验室,湖北 武汉 430074)

**摘要:**通过自制的固-液平衡装置,采用高效液相色谱法分别测定了温度在 278.15~318.15 K 时替硝唑在纯水、5%葡萄糖溶液和 0.9%氯化钠溶液中的溶解度,并对实验数据分别采用理想溶液模型和经验方程进行了关联。对于纯水体系和 0.9%氯化钠溶液体系,实验数据用理想溶液模型关联能较满意地表征实验结果,两种关联方法中,经验方程能较好地关联所测得的溶解度数据,误差较小。

**关键词:**替硝唑;溶解度;固液平衡;高效液相色谱;理想溶液模型;经验方程

中图分类号:R 978.1

文献标识码:A

## 0 引言

替硝唑(Tinidazole, TNZ)是美国 Pfizer 公司在 1969 年开发的第二代 5 硝基咪唑类抗生素,它对大多数厌氧菌具有较强抗菌活性,抗菌谱包括脆弱拟杆菌和其他拟杆菌属、梭状菌属、消化球菌、消化链球菌、韦荣球菌属及加得纳菌<sup>[1]</sup>,比甲硝唑具有更高的体内活性<sup>[2]</sup>。有关替硝唑的合成工艺、降解行为、药理作用和临床应用等方面的研究可参考相关文献<sup>[1~4]</sup>。在许多制剂的应用研究中,急需替硝唑溶解度的精确数据,但国内外文献对替硝唑的溶解度数据仅有粗略报道,且文献报道的数据差异较大,如 Caplar 等报道 TNZ 在纯水中的溶解度为 6.17 mg/mL<sup>[5]</sup>;CA 网络版收录了利用软件 ACD/Labs V8.14 所计算出的 TNZ 溶解度为 1.9 mg/mL,且不随纯水 pH 值的变化而变化;参考文献<sup>[6]</sup>中提到 TNZ 常温下的饱和质量浓度为 4.4 mg/mL,在温度为 80~90℃的注射用水中,其溶解度大于 8 mg/mL,当温度降低至 10~15℃时,其溶解度低于 4 mg/mL。

本研究采用 HPLC 测定了替硝唑在不同温度下在液体制剂的三种常用溶剂(纯水,5%葡萄糖溶液和 0.9%氯化钠溶液)中的溶解度,并对溶解度与相关物理性质的关联进行了探讨,得到替硝唑在这三种溶剂体系中溶解度的经验公式。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器、原料与试剂

AB204-N 分析天平,上海梅特勒公司;

DIONEX 高效液相色谱仪(附 UV170 紫外检测器,CHROMLETEON 6 色谱工作站),美国 DIONEX 公司;Hannan C18 色谱柱(4.6 mm×150 mm×5 μm),江苏汉邦科技有限公司;SZ 93 自动双重纯水蒸馏器,上海亚荣生化仪器厂;SK1200II 超声波清洗器,上海科导超声仪器有限公司;SHA B 恒温振荡器,金坛市恒丰仪器厂。

替硝唑对照品(中国药品生物检定所,批号 100336-200402);替硝唑原料(自制,批号 20060408,含量大于 99.9%);甲醇、氯化钠、磷酸二氢钾、葡萄糖、盐酸、氢氧化钠和磷酸均为分析纯试剂;超纯水,自制。

### 1.2 分析方法

HPLC 分析条件:流动相,甲醇与磷酸二氢钾(0.05 mol/L,用磷酸调节 pH 值至 3.5)体积比为 20:80;检测波长 310 nm;流速 1.0 mL/min;进样量 20 μL;理论塔板数不低于 2 000。检测方法为标准对照法。

### 1.3 实验方法

测定溶解度的常用方法有平衡法和合成法<sup>[7]</sup>,其中,平衡法是将被测物系在某一温度下搅拌一定时间,静置,分析上层清液的组成,即为该温度下溶质的溶解度;合成法是将激光透射原理与化工中溶解度测定方法相结合,通过观察物系中固相的消失来确定溶解度。平衡法测定出的物质的溶解度数据,是指物质溶解达到真实溶解平衡的数据,因此只要选择高灵敏度的分析仪器(如 HPLC),就可以得到可靠的溶解度数据,并且该法对达到溶解平衡的速度没有限制,对溶解速度快

收稿日期:2007-01-23

作者简介:邹莹(1983-),女,湖北钟祥人,硕士研究生。研究方向:药物合成和药物制剂。\* 通讯联系人  
指导老师:刘永琼,教授,硕士生导师,研究方向:药物合成和药物制剂。

和慢的固液体系均适用.合成法对测定达到溶解平衡较快的物系有独特的优点.

采用平衡法测定替硝唑的溶解度:先在超声波促溶下配成 TNZ 过饱和溶液,然后在可控的温度下放置至平衡,再取上层清液用  $0.45\ \mu\text{m}$  的滤头过滤,最后从滤液中取样进行分析.实验过程中体系达到平衡的时间由以下方法确定:固定温度和溶剂组成,每隔一段时间测定一次液相组成,以分析结果不再变化的时间作为体系达到平衡的时间.

## 2 结果与讨论

### 2.1 TNZ 的溶解度

2.1.1 平衡时间的确定 以纯水为溶剂,  $25^\circ\text{C}$  时不同时间下测得的 TNZ 的溶解如表 1 所示.

表 1 TNZ 的溶解度与时间的关系

Table 1 Relationship between solubility of tinidazole and time

| 时间 $t/\text{h}$ | 溶解度 $\rho/\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ |
|-----------------|---------------------------------------|
| 12              | 6.831                                 |
| 24              | 7.012                                 |
| 36              | 7.152                                 |
| 48              | 7.201                                 |
| 60              | 7.230                                 |
| 72              | 7.225                                 |

由表 1 可知:体系在 60 h 后液相组成不再变化,即可认为是 TNZ 在该温度下的溶解度,因此,平衡时间为 60 h.实验中为确保溶解平衡的建立,恒温 60 h 后方可进行取样分析,由于替硝唑的浓度过高,有可能超过 HPLC 的测定范围,所以将滤液在容量瓶中稀释 100 倍,取稀释后的溶液进行分析.取三次结果的平均值,即可计算出替硝唑在该温度下该体系中的溶解度.

2.1.2 TNZ 的溶解度 不同温度下测定的替硝唑在 3 种溶解体系(纯水、5%葡萄糖溶液和 0.9%氯化钠溶液)中的溶解度如表 2 所示.

表 2 不同温度下替硝唑在 3 种溶解体系中的溶解度

Table 2 Solubility of tinidazole in 3 solvents under different temperature

| 温度<br>$T/\text{K}$ | 溶解度 $\rho/\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ |         |           |
|--------------------|---------------------------------------|---------|-----------|
|                    | 纯水                                    | 5%葡萄糖溶液 | 0.9%氯化钠溶液 |
| 278.15             | 3.901                                 | 3.657   | 3.365     |
| 288.15             | 5.011                                 | 4.848   | 5.101     |
| 298.15             | 7.230                                 | 6.110   | 6.930     |
| 308.15             | 10.455                                | 10.847  | 10.264    |
| 318.15             | 15.463                                | 16.184  | 15.081    |

### 2.2 溶解度数据的关联

对于测得的溶解度数据,分别采用理想溶液模型和经验方程两种方法进行关联.

2.2.1 理想溶液模型<sup>[8,9]</sup> 根据固液相平衡的热力学原理,固体溶解度(用溶质摩尔分数  $x$  表示)

随温度  $T$  的变化关系可表示为

$$\ln x = \frac{H_m}{R} \left( \frac{1}{T_m} - \frac{1}{T} \right) \quad (1)$$

式(1)中:  $H_m$  是熔化热;  $T$  是熔点;  $R$  是气体常数.

Prausnitz 等曾指出,在远离临界区域的有限温度范围内真实溶液中的组分的活度系数对温度的依赖是微弱的.据此,在一定温度和溶解度范围内,  $x$  与热力学温度  $T$  间的简化方程见式(2).

$$\ln x = A + \frac{B}{T} \quad (2)$$

式(2)中:  $A$ 、 $B$  为方程参数.

进一步将溶解度  $\rho$  转换为  $x$ ,按上式相互关联,以纯水溶解体系为例,其结果如图 1 所示.关联得到  $A$ 、 $B$  值,如表 3 所示,计算得到的替硝唑在水中的溶解度(摩尔分数)及误差如表 4 所示.

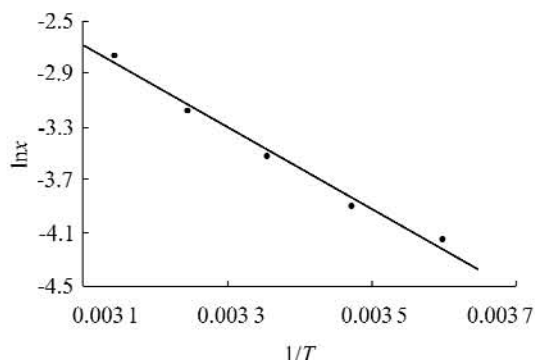


图 1  $\ln x$  和  $1/T$  的线性关系

Fig. 1 The linearity between  $\ln x$  and  $1/T$

2.2.2 经验方程 严国兵<sup>[10]</sup>等用方程(3)对水飞蓟素-水体系的溶解度进行关联,得到了较好的结果.本文据此采用方程(3)对 TNZ 的溶解度进行关联.

$$x = A + BT + CT^2 \quad (3)$$

式(3)中:  $x$  代表替硝唑的溶解度(摩尔分数),  $T$  为绝对温度.

实验结果见图 2.经验参数  $A$ 、 $B$ 、 $C$  的值见表 3.计算得到的替硝唑在各溶解体系中的溶解度(摩尔分数)及误差如表 4 所示.

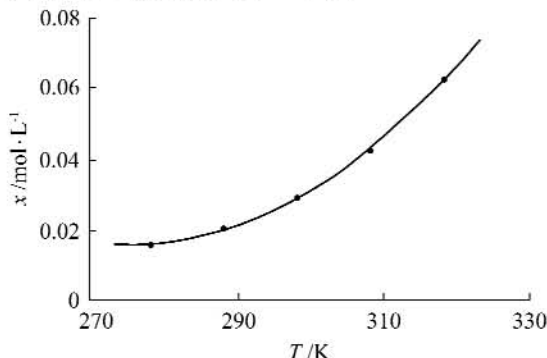


图 2  $x$  和  $T$  的关系

Fig. 2 Relationship between  $x$  and  $T$

表3 关联方程参数  
Table 3 Parameters of correlation equations

| 溶解度模型  | 溶解体系      | 经验参数    |                           |                          | 相关系数 $r^2$ |
|--------|-----------|---------|---------------------------|--------------------------|------------|
|        |           | A       | B                         | C                        |            |
| 理想溶液模型 | 纯水        | 6.810 4 | -3 077.0                  |                          | 0.987 3    |
|        | 5%葡萄糖溶液   | 7.636 7 | 3 324.8                   |                          | 0.963 0    |
|        | 0.9%氯化钠溶液 | 7.446 2 | -3 270.0                  |                          | 0.996 4    |
| 经验方程   | 纯水        | 1.944 8 | $-1.400 7 \times 10^{-2}$ | $2.542 7 \times 10^{-5}$ | 0.999 4    |
|        | 5%葡萄糖溶液   | 2.674 2 | $1.901 4 \times 10^{-2}$  | $3.399 3 \times 10^{-5}$ | 0.994 5    |
|        | 0.9%氯化钠溶液 | 1.652 6 | $-1.205 1 \times 10^{-2}$ | $2.214 8 \times 10^{-5}$ | 0.997 4    |

表4 不同温度下替硝唑的溶解度  $x$ (摩尔分数)实验值和计算值及相对误差

Table 4 Experimental value,calculated value and relative error of the solubility of TNZ under different temperature

| 体系        | 温度 $T/K$ | 实验值<br>$x/10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ | 计算值   |          |   |          |
|-----------|----------|--|---|----------|---|----------|
|           |          |  | 理想溶液模型                                      |          | 经验方程  |          |
|           |          |  | $x/10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ | 相对误差/%   | $x/10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ | 相对误差/%   |
| 纯水        | 278.15   | 1.577 7  | 1.467 0                                     | -7.018 4 | 1.597 4                                     | 1.251 7  |
|           | 288.15   | 2.026 6  | 2.153 5                                     | 6.262 1  | 1.989 8                                     | -1.818 8 |
|           | 298.15   | 2.924 0  | 3.081 0                                     | 5.368 4  | 2.890 6                                     | -1.143 8 |
|           | 308.15   | 4.228 3  | 4.306 7                                     | 1.853 3  | 4.300 0                                     | 1.694 4  |
|           | 318.15   | 6.253 7  | 5.894 6                                     | -5.743 3 | 6.217 9                                     | -0.572 7 |
| 平均误差/%    |          |  | 5.249 1                                     |          | 1.296 3                                     |          |
| 5%葡萄糖溶液   | 278.15   | 1.479 0  | 1.334 6                                     | -9.766 1 | 1.540 7                                     | 4.168 9  |
|           | 288.15   | 1.960 7  | 2.020 7                                     | 3.059 8  | 1.776 9                                     | -9.373 4 |
|           | 298.15   | 2.471 1  | 2.975 62                                    | 0.415 7  | 2.693 0                                     | 8.980 5  |
|           | 308.15   | 4.386 9  | 4.273 0                                     | 2.595 6  | 4.289 0                                     | 2.232 1  |
|           | 318.15   | 6.545 3  | 5.998 2                                     | 8.359 7  | 6.564 8                                     | 0.296 9  |
| 平均误差/%    |          |  | 9.939 4                                     |          | 5.010 4                                     |          |
| 0.9%氯化钠溶液 | 278.15   | 1.360 9  | 1.343 2                                     | 1.304 4  | 1.414 8                                     | 3.959 5  |
|           | 288.15   | 2.063 0  | 2.019 8                                     | -2.092 3 | 1.906 2                                     | -7.600 3 |
|           | 298.15   | 2.802 7  | 2.955 4                                     | 5.449 0  | 2.840 6                                     | 1.351 1  |
|           | 308.15   | 4.151 1  | 4.218 9                                     | 1.632 8  | 4.217 9                                     | 1.609 7  |
|           | 318.15   | 6.099 2  | 5.889 2                                     | -3.444 3 | 6.038 2                                     | -1.000 7 |
| 平均误差/%    |          |  | 2.784 6                                     |          | 3.104 3                                     |          |

### 3 结 语

a. 常压和 278.15~318.15 K 下,替硝唑在纯水,5%葡萄糖溶液和 0.9%氯化钠溶液中的溶解度均随温度的增加而增大。

b. 对于纯水体系和 0.9%氯化钠溶液体系,实验数据用理想溶液模型关联,较满意地表征了实验结果,表明这两种体系可以近似为理想溶液。由于 5%葡萄糖溶液体系和 0.9%氯化钠溶液体系涉及到葡萄糖及氯化钠对替硝唑溶解度的影响,所以笔者也用经验方程进行了关联,给出了方程参数。综合来看,经验方程误差较小。

参考文献:

- [1] Osborne N G. Tinidazole[J]. Journal of Gynecologic Surgery, 2004, 20(2): 71-73.
- [2] Miller M W, Howes H L, English A R. Tinidazole, a potent new antiprotozoal agent[J]. Antimicrobial Agents Chemother, 1969, 9: 257-260.
- [3] 杨艺虹, 杨建设, 张珩, 等. 替硝唑合成路线述评

[J]. 武汉化工学院学报, 2001, 23(1): 31-32.

- [4] 李明杰, 殷卫东, 王立雪. TNZ 的临床应用[J]. 中华当代医药, 2004, 2(9): 82-83.
- [5] Caplar V, Sunjic V, Kajfcz F, et al. Physicochemical properties and identification methods of tinidazole[J]. Acta Pharmaceutica Jugoslavica, 1974, 4(3): 147-151.
- [6] 王启帅. 替硝唑注射液冬季结晶现象的研究[J]. 中国药业, 2005, 14(5): 53-54.
- [7] Stephen II, Stephen T. Solubilities of inorganic and organic compounds[M]. Oxford: Pergamon Press, 1963. 444-478.
- [8] Prausnitz J M, Lichtenthaler R N, de Azevedo E G. Molecular Thermodynamics of Fluid-Phase Equilibria (Second Edition)[M]. Englewood Cliffs: Prentice-Hall Inc, 1986. 142-150.
- [9] 瓦拉斯. 化工相平衡[M]. 韩世钧译. 北京: 中国石油出版社, 1991. 444-460.
- [10] 严国兵, 白同春. 水飞蓟素在水中溶解度的测定及关联[J]. 苏州大学学报, 2004, 20(2): 79-84.

(下转第 16 页)

- [21] Choi S S, Rhce W J, Kim E J, et al. Enhancement of recombinant protein production in Chinese hamster ovary cells through anti-apoptosis engineering using 30Kc6 gene [J]. *Biotechnol Bioeng*, 2006, 95(3): 459~467.
- [22] Mendonca R Z, Palomares L A, Ramirez O T. An insight into insect cell metabolism through selective nutrient manipulation [J]. *J Biotechnol.*, 1999, 72: 61~75.
- [23] Mendonca R Z, Arro'zio S J, Antoniaci M M, et al. Metabolic-active-high-density VERO cell cultures on microcarriers following Apoptosis prevention by galactose/glutamine feeding [J]. *J Biotechnol*, 2002, 97: 13~22.
- [24] Mastrangelo A J, Bctenbaugh M J. Overcoming apoptosis: new methods for improving protein-expression systems [J]. *Tibtech*, 1998, 16(2): 88~95.

## Research advance on insect hemolymph inhibiting apoptosis of cells

**ZHANG Rui, ZHANG You-hong**

(School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology;  
Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education, Hubei Key Lab of  
Novel Reactor and Green Chemical Technology, Wuhan 430074, China)

**Abstract:** Studies on insect hemolymph inhibition cell apoptosis is valuable in theory and practice. The history of studies on insect hemolymph inhibition cell apoptosis were discussed, and cell cultures supplementation with insect hemolymph were investigated, which suggested that there were apoptosis-inhibiting component from insect hemolymph, and they were just different protein. This suggested that the anti apoptotic effect mediated by insect hemolymphs may be performed by different proteins. Insect hemolymph inhibited virus-induced cell apoptosis. From studies, we concluded that the addition of hemolymph could be of substantial importance in cell culture with biotechnological applications, allowing the development of optimized strategies for cell, protein, and virus production on systems.

**Key words:** insect hemolymph; inhibit; Apoptosis; cell culture

本文编辑:陈晓革



(上接第 9 页)

## Measurement and correlation of tinidazole solubilities in water systems

**ZOU Ying, LIU Yong-qiong, ZHU Hong, WANG Jian**

(School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology;  
Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education, Hubei Key Lab of  
Novel Reactor and Green Chemical Technology, Wuhan 430074, China)

**Abstract:** The solubilities of tinidazole in water, 5% glucose and 10% NaCl solutions, were measured by using a solid liquid equilibrium cell at 278.15 ~ 318.15 K, respectively. And the ideal solution model and a empirical equation were applied to correlate the solid-liquid equilibrium data. The solubility data obtained in water and 5% glucose solution systems are correlated with the idea solution model with satisfactory results. And the empirical equation can correlated the solubility data well with a lower error between the two correlated methods.

**Key words:** tinidazole; solubility; solid-liquid equilibrium; HPLC; ideal solution model; empirical equation

本文编辑:陈晓革