

头孢克肟在纯水和人工肠液中溶解度关联

黎璐平¹, 刘永红², 严少康¹, 肖 芳¹, 刘永琼^{1*}

(1. 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,

新型反应器与绿色化学工艺湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430074;

2. 湖北省襄樊市中心医院, 湖北 襄樊 441021)

摘 要:研究了采用平衡法测定温度在 298.15~333.15 K 时头孢克肟在纯水和人工肠液中的溶解度. 结果表明:头孢克肟在这两种溶剂中的溶解度均随温度升高而增大. 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, 关联效果较为满意. 实验得到的溶解度数据和关联结果对头孢克肟新剂型、新制剂的研究具有指导意义.

关键词:头孢克肟; 溶解度; 理想溶液模型; 经验方程

中图分类号: R978.1

文献标识码: A

doi: 10.3969/j.issn.1674-2869.2011.08.015

0 引 言

头孢克肟(cefixime)是日本藤泽(Fujisawa)公司于 1980 年开发^[1]的第一个口服有效的第三代头孢菌素的抗生素, 对革兰氏阴性菌具有强力抗菌活性. 因其具有抗菌谱广, 半衰期长, 交叉耐药小, 用药剂量小和适应症广等特点, 收载于我国药典^[2], 而广泛应用于临床.

由于头孢克肟属于难溶性药物, 生物利用度低, 因此提高其生物利用度具有很重要的临床意义. 所以头孢克肟的溶解度数据对研究头孢克肟的新剂型、新制剂具有重要的参考价值. 本研究对头孢克肟在水中和人工肠液溶解度数据进行了测定和关联.

1 实验部分

1.1 实验仪器、原料和试剂

实验仪器: AB204-N 分析天平(上海梅特勒公司); DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器(上海东玺制冷仪器设备有限公司); 紫外可见分光光度计(UV-VIS8500 型, 上海天美科学仪器有限公司); SZ-93 自动双重纯水蒸馏器(上海亚荣生化仪器厂); KQ5200DB 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); SHA-B 恒温振荡器(金坛市恒丰仪器厂).

实验原料和试剂: 头孢克肟原料药(浙江丽水

新三和动物保健品厂提供, 批号: 20090408, HPLC 测定质量分数 99.32%); 磷酸二氢钾和氢氧化钠均为分析纯试剂; 蒸馏水, 自制.

1.2 实验方法

测定溶解度的常用方法有平衡法和合成法^[3]. 平衡法是将被测物系在某一温度下恒温搅拌一定时间, 静置后分析上层溶液的组成作为该温度下溶质的溶解度. 合成法是在被待测物系组成已精准测定的条件下, 通过观测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, 而合成法对测定达到溶解平衡较快的物系有独特的优点.

本实验采用平衡法测定头孢克肟的溶解度.

1.2.1 平衡时间的确定^[4] 在具塞锥形瓶中加入一定量的蒸馏水和过量的头孢克肟, 将锥形瓶放入恒温加热磁力搅拌器中, 设定温度(25±1)℃, 分别于 0.5、1、2、4、6、9、12、24、36 吸取上层清液适量, 经 0.45 μm 滤膜过滤, 取续滤液 1 mL, 稀释 100 倍后, 用紫外分光光度计测定其吸光度, 并计算出该温度下头孢克肟的溶解度.

1.2.2 不同温度下头孢克肟在水和人工肠液的溶解度测定 **a.** 不同温度下头孢克肟在水的溶解度测定. 在 6 个具塞锥形瓶加入一定量的蒸馏水和过量的头孢克肟, 分别放入设定温度为(25±1)℃、(30±1)℃、(35±1)℃、(40±1)℃、(45±1)℃、(50±1)℃ 的恒温水浴中, 恒温搅拌一定时间, 静置后分析上层溶液的组成作为该温度下溶质的溶解度.

收稿日期: 2011-05-18

作者简介: 黎璐平(1987-), 女, 湖北孝感人, 硕士研究生. 研究方向: 生物化工.

指导老师: 刘永琼, 女, 教授, 硕士研究生导师. 研究方向: 药物合成、药物制剂与天然药物. * 通信联系人

1) ℃、(50±1) ℃、(60±1) ℃的恒温加热磁力搅拌器中,在 12、24、36 h 吸取上层清液适量,经孔径为 0.45 μm 滤膜过滤,取续滤液 1 mL,稀释 100 倍后,用紫外分光光度仪测定其吸光度,以分析结果不再变化的时间作为体系达到平衡的时间,并计算出各温度下头孢克肟的溶解度.

b. 不同温度下头孢克肟在人工肠液的溶解度测定. 人工肠液的配制:取磷酸二氢钾 6.8 g,加水 500 mL 使溶解,用 0.1 mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 值至 6.8,取胰酶 10 g,加水量使溶解,将两液混合后,加水稀释至 1 000 mL 即得.(中国药典 ChP. 2010 附录 175)

溶解度测定:在 6 个具塞锥形瓶加入一定量的人工肠液和过量的头孢克肟后,其余同 1. 2. 2 (a)法操作测得头孢克肟在不同温度下人工肠液中的溶解度.

2 实验结果和讨论

2.1 头孢克肟的溶解度

2.1.1 平衡时间的确定 以蒸馏水为溶剂,25 ℃不同时间下测得头孢克肟的溶解度如表 1 所示.

表 1 头孢克肟的溶解度与时间的关系
Table 1 Relationship between solubility of cefixime and time

时间/(t/h)	溶解度 ρ/(g · L ⁻¹)
0	0.00
0.5	0.35
1	0.39
2	0.43
4	0.46
6	0.50
9	0.52
12	0.54
24	0.54
36	0.54

由表 1 可知:体系在 12 h 后溶解基本达到平衡,即可认为是头孢克肟在该温度下的溶解度. 因此,溶解平衡时间确定为 12 h. 实验中为确保溶解平衡的建立,均采用恒 12 h 后取样分析,取三次结果的平均值.

2.1.2 不同温度下头孢克肟在水和人工肠液的溶解度 不同温度下测定的头孢克肟在 2 种溶解体系中的溶解度如表 2 所示.

2.2 溶解度数据的关联

对于测得的溶解度数据,采用以下三种方法关联溶解度数据.

表 2 不同温度下头孢克肟在 2 种溶解体系中的溶解度

Table 2 Solubility of cefixime in 2 solvents under different temperature

温度/(T/K)	溶解度 ρ/(g · L ⁻¹)	
	蒸馏水	人工肠液
298.15	0.54	6.57
303.15	0.64	6.62
308.15	0.76	6.72
313.15	0.93	7.33
318.15	1.17	8.76
323.15	1.46	10.77
333.15	2.19	12.17

2.2.1 理想溶液模型 根据固液相平衡的热力学原理^[5],在溶解达到平衡时,固体的溶解度(x)随温度(T)变化的关系可以表示为^[6]:

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

式(1)中: H_m 为熔化热; T 为熔点; R 为气体常数.

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 之间有如下简化方程^[7]:

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

式(2)中: A 、 B 为方程参数.

进一步将溶解度 ρ 转换为 x ,将头孢克肟在水中的溶解度结果对上式进行关联,水和人工肠液溶解体系关联结果如图 1 和图 2 所示. 关联得到 A 、 B 值见表 3 和表 4.

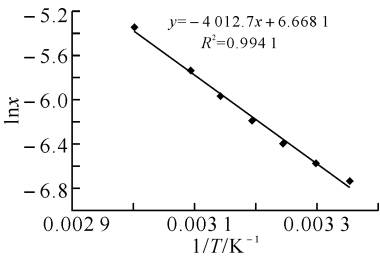


图 1 水中 ln x 与 1/T 的线性关系

Fig. 1 The linearity between ln x and 1/T in water

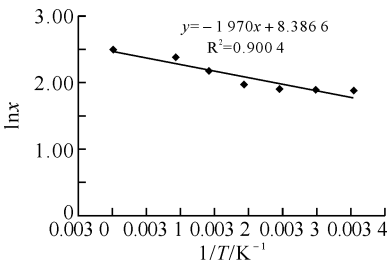


图 2 人工肠液中 ln x 与 1/T 的线性关系

Fig. 2 The linearity between ln x and 1/T in article intestinal juice

表 3 水中关联方程参数

Table 3 Parameters of correlation equations of water

溶解度模型	经验参数			相关系数 R^2
	A	B	C	
理想溶液模型	6.668 1	-4 012.7		0.994 1
经验方程 1	191.95	-1.304	0.002 2	0.999 9
经验方程 2	-318.707 11	162.571	48.182	0.999 9

表 4 人工肠液关联方程参数

Table 4 Parameters of correlation equations of article intestinal juice

溶解度模型	经验参数			相关系数 R^2
	A	B	C	
理想溶液模型	8.386 6	-1 970		0.900 4
经验方程 1	729.38	-4.900 4	0.008 4	0.948 7
经验方程 2	-514.671 22	143.585	76.547	0.946

2.2.2 经验方程 1 徐衡等人^[8]等用方程(3)对三种物系的溶解性进行回归,得到了较好的结果.本文也采用此方法对头孢克肟在水和人工肠液体系的溶解度进行关联.

$$x=A+BT+CT^2$$

(3)

式(3)中: x 为头孢克肟的溶解度(摩尔分数), T 为绝对温度.

表 5 不同温度下水中头孢克肟的溶解度 x (摩尔分数)实验值和计算值及相对误差

Table 5 Experimental value,calculated value and relative error of the solubility of Cefixime in water under different temperature

温度/(T/K)	实验值/ (10 ⁻³ mol/L)	计算值					
		理想溶液/ (10 ⁻³ mol/L)	相对误差/ %	经验方程 1/ (10 ⁻³ mol/L)	相对误差/ %	经验方程 2/ (10 ⁻³ mol/L)	相对误差/ %
298.15	1.19	1.12	-5.58	1.19	-2.07	1.18	-1.28
303.15	1.40	1.40	0.14	1.28	-1.84	1.41	0.79
308.15	1.67	1.74	4.29	1.49	-1.58	1.71	2.47
313.15	2.05	2.14	4.46	1.80	-1.32	2.08	1.53
318.15	2.58	2.62	1.55	2.23	-1.09	2.55	-1.13
323.15	3.22	3.18	-1.08	2.76	-0.91	3.14	-2.40
333.15	4.79	4.62	-3.39	4.16	-0.65	4.84	1.10
平均误差%		0.06		-1.35		0.16	

表 6 不同温度下人工肠液中头孢克肟的溶解度 x (摩尔分数)实验值和计算值及相对误差

Table 6 Experimental value,calculated value and relative error of the solubility of Cefixime in article intestinal juice under different temperature

温度/(T/K)	实验值/ (10 ⁻³ mol/L)	计算值					
		理想溶液/ (10 ⁻³ mol/L)	相对误差/ %	经验方程 1/ (10 ⁻³ mol/L)	相对误差/ %	经验方程 2/ (10 ⁻³ mol/L)	相对误差/ %
298.15	14.49	13.07	-9.81	15.03	3.74	14.02	-3.22
303.15	14.60	14.57	-0.19	15.78	8.11	14.71	0.78C
308.15	14.82	16.19	9.26	16.96	14.42	15.73	6.16
313.15	16.16	17.93	10.93	18.55	14.75	17.12	5.93
318.15	19.31	19.80	2.50	20.56	6.46	18.95	-1.89
323.15	23.75	21.79	-8.27	22.99	-3.19	21.29	-10.34
333.15	26.84	26.16	-2.53	29.12	8.50	28.06	4.56
平均误差%		0.27		7.54		0.28	

由(3)式回归,得到关联结果见图 3 和图 4. 经验参数 A,B,C 的值见表 3 和表 4. 计算得到的头孢克肟在各溶解体系中的溶解度(摩尔分数)及误差如表 5 和表 6 所示.

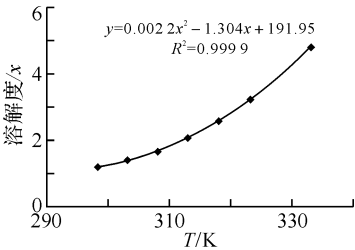


图 3 水中 x 与 T 的线性关系

Fig. 3 Relationship between x and T in water

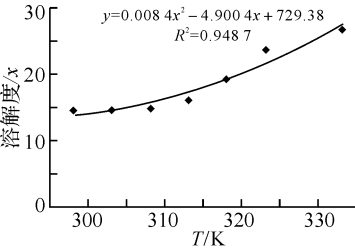


图 4 人工肠液中 x 与 T 的线性关系

Fig. 4 Relationship between x and T in article intestinal juice

2.2.3 经验方程 2 Apelblat 等人^[9]假定溶液的热焓随温度作线性变化,从 Clausius-Clapeyron 方程推得溶解度随温度变化的关系为^[10]:

$$\ln x = A + \frac{B}{T} + C \ln T \tag{4}$$

式(4)中: x 为头孢克肟的溶解度(摩尔分数), T 为绝对温度。

由(4)式回归,得到经验参数 A 、 B 、 C 值,如表 3 和表 4 所示,计算得到的头孢克肟在各溶解体系中的溶解度(摩尔分数)及误差如表 5 和表 6 所示。

3 结 语

- a. 通过平衡实验,确定头孢克肟平衡时间为 12h。在常压和 298.15~333.15 K 下,头孢克肟在纯水溶液和人工肠液中的溶解度均随温度的增加而增大。
- b. 头孢克肟在水溶液中溶解实验数据用理想溶液模型和经验方程进行关联,相关系数 R 值均在 0.999 以上,表明头孢克肟在水溶液中溶解行为可近似为理想溶液。
- c. 头孢克肟在人工肠液中的溶解实验数据分别用理想溶液模型和经验方程进行了关联,关联效果也较好,其中在理想溶液模型中误差为最小,经验方程 2 其次。
- d. 采用经验方程 2 对实验数据进行关联,计算值与实验值吻合良好,溶解度关联结果验证了 Apelblat 等人的假定是合理的。

Correlation of solubilities of cefixime in water and article intestinal juice

LI Lu - ping¹, LIU Yong - hong², YAN Shao - kang¹, XIAO Fang¹, LIU Yong - qiong^{1*}

(1. School of chemical engineering & Pharmacy, Whan Institute of Technotogy;

Key laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education, Hubei key Laboratory of Novel Chemical reacfor &. Green Chemical Technotogy, Whan 430074, China; 2. Xiangfan Central Hospital, Xiangfan 441021, China)

Abstract: The solubilities of cefixime in water and article intestinal juice solutions were determined by the equilibrium method at 298.15—333.15 K, respectively. It was found that all the solubilities in these two solvents increase with the increase of the temperature. And the idea solution model and empirical equation were well applied to correlate the equilibrium data. The experimental results and correlations obtained would be useful for the technological study of cefixime's new formulation and new agents.

Key words: cefixime; solubility; ideal solution model; empirical equation

参考文献:

[1] 丁金富,张诗海. 头孢克肟原料药的生产、应用与市场[J]. 精细与专用化学品,2003(12):10-13.
[2] 国家药典委员会. 中国药典(二部)[M]. 北京化学工业出版社,2010:183-184.
[3] Stephen H,Stephen T. Solubilities of inorganic and organic compounds [M]. Oxford: Pergamon Press, 1963. 444-478.
[4] 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:自然科学版,2004,20(2):79-83.
[5] Prausnitz J M,Lichtenthaler R N,de Azevedo E G. Molecular Thermodynamics of Fluid-Phase Equilibria [M]. 2nd ed. Englewood Cliffs: Prentice-Hall Inc, 1986. 142-150.
[6] 骆健美,金志华,王敏,等. 纳他霉素在不同溶剂中溶解度的测定和关联[J]. 高校化学工程学报,2008,22(5):733-738.
[7] 邹莹,刘永琼,祝宏,等. 替硝唑在水溶液中溶解度的实验测定及关联[J]. 武汉工程大学学报,2008,30(1):7-9.
[8] 徐衡,董奕,马沛生. 顺丁烯二酸酐在邻苯二甲酸酯中溶解度的研究[J]. 石油化工,2000,29(7):501-503.
[9] Apelblat A, Manzurolo E. Solubilities of o-acetylaslicylic,3,5-dinitrosalicyciic,and p-toluic acid, and magnesium-DL-aspartate in water from 278K to 348K[J]. J Chem Thermodyn,1999,31:85-91.
[10] 陈连春,姚新鼎,高淑雅. 2,6-二叔丁基对甲酚在甲苯中溶解度的测定及关联[J]. 化工中间体,2009,(8):61-64.