

引用格式: 隰硕硕, 王水, 卢广伟, 等. 吡嗪酰胺在两种混合溶剂中的溶解度测定、关联与共溶剂现象[J]. 北京化工大学学报(自然科学版), 2019, 46(2): 12–21.

XI ShuoShuo, WANG Shui, LU GuangWei, et al. Solubility measurement, correlation and cosolvent phenomena for pyrazinamide in two mixed solvents[J]. Journal of Beijing University of Chemical Technology (Natural Science), 2019, 46(2): 12–21.

吡嗪酰胺在两种混合溶剂中的溶解度测定、关联与共溶剂现象

隰硕硕 王水 卢广伟 王际东*

(北京化工大学 化学工程学院, 北京 100029)

摘要: 通过激光动态法测定了常压下吡嗪酰胺在甲醇+水和丙酮+正丙醇两种混合溶剂中、温度范围为 283.15 ~ 323.15 K 间的溶解度, 并使用修正的 Apelblat 方程、 λh 方程、一般共存模型和修正后的 Jouyban–Acree 方程对实验数据进行了关联, 其中 Apelblat 方程的关联效果最好。吡嗪酰胺在两种混合溶剂中的溶解度都随着温度的升高而增大, 并且都出现了共溶剂现象, 即当甲醇或丙酮的初始摩尔分数为 0.6 时, 吡嗪酰胺的溶解度最大。另外使用 van't Hoff 方程计算了溶解过程的热力学性质, 包括 Gibbs 自由能、焓变和熵变, 证明了该溶解过程为吸热过程。通过得到的非线性焓–熵补偿图可知, 溶解过程机理与共溶剂混合物的组成有关。

关键词: 吡嗪酰胺; 溶解度; 共溶剂; 热力学性质

中图分类号: 0642.1 **DOI:** 10.13543/j.bhxbzr.2019.02.003

引言

吡嗪酰胺(PZA)是一种白色或类白色结晶粉末, 是治疗肺结核的一线药物, 也是短程化疗中最有效的抗菌药物, 它与利福平、异烟肼能将结核病治疗疗程从 9~12 个月缩短到 6 个月。受水溶性低的影响, 该药物的生物利用度较低, 因此通过改善溶解性提高其生物利用度具有重要意义。

使用共溶剂是增大水溶性差药物溶解度的常用手段, 广泛应用于制药过程和临床领域^[1–2]。共溶剂现象是指在混合溶液中, 当两种溶剂达到某一特定比例时, 药物溶解度会达到最大值, 此时的溶解度比在任一单溶剂中的溶解度都高^[3–4]。共溶剂系统的原理是达到特定比例的两种溶剂与疏水性药物之间的界面张力会比任意单溶剂与疏水性药物之间的界面张力小, 以此达到增大溶解度的目的^[5]。

虽然吡嗪酰胺在纯溶剂中的溶解度数据已经有

文献给出^[6], 但是其在混合溶剂中的溶解度数据尚未见报道。本文使用激光动态技术测定了吡嗪酰胺在甲醇+水和丙酮+正丙醇两种混合溶剂中的溶解度, 并用热力学模型进行了关联比较, 又进一步对该溶解过程的相关热力学参数进行了计算, 为吡嗪酰胺药物的工业结晶分离、纯度提高提供了理论基础和数据支持。

1 实验部分

1.1 实验原料和仪器

吡嗪酰胺, 分析纯, 北京金瑞林科技发展有限公司; 甲醇、正丙醇、丙酮, 分析纯, 北京化工厂; 实验用水为屈臣氏蒸馏水。

BT423S 型电子分析天平, 德国 Sartorius 公司; 501A 型超级恒温器, 上海实验仪器厂; QHJ756B 型磁力搅拌器, 常州新析仪器厂。

1.2 吡嗪酰胺溶解度的测定

使用激光动态法^[7]测定吡嗪酰胺的溶解度。激光监测系统包括激光发生器、光电变压器和光强显示器; 测定系统包括超级恒温器、磁力搅拌器和水银温度计。测定溶解度时, 在结晶器中加入精准称

收稿日期: 2018–09–10

第一作者: 女, 1994 年生, 硕士生

* 通信联系人

E-mail: jdwang2013@163.com

量的溶剂,记录溶剂质量,结晶器敞口处用带有精密温度计的胶塞密封,记录温度,结晶器用橡胶管连接超级恒温器。打开激光检测仪器,观测并记录自动记录仪上显示的信号信息,此时溶剂内没有溶质,显示的接收信号为最强值。恒温下多次少量地加入 PZA 固体,由于颗粒的遮挡作用,光强会随着溶解过程不断增大,当接收的信号强度在 30 min 内没有回升至最高点,即认为溶液饱和^[8]。此时加入溶质的质量即为对应温度下 PZA 的溶解度。每组实验重复 3 次,取平均值。

吡嗪酰胺的饱和溶解度 x_1 表示为

$$x_1 = \frac{\frac{m_1}{M_1}}{\frac{m_1}{M_1} + \sum_{i=2}^n \frac{m_i}{M_i}} \quad (1)$$

混合溶剂中甲醇或丙酮的初始摩尔分数 x_2^0 表示为

$$x_2^0 = \frac{\frac{m_2}{M_2}}{\frac{m_2}{M_2} + \frac{m_3}{M_3}} \quad (2)$$

式中, m_1 、 m_2 、 m_3 分别表示吡嗪酰胺、甲醇(丙酮)和水(正丙醇)的质量; M_1 、 M_2 、 M_3 分别表示吡嗪酰胺、甲醇(丙酮)和水(正丙醇)的摩尔质量^[9-10]。

1.3 关联模型

1.3.1 Apelblat 方程

该方程是基于固液平衡关系以及溶质分子与溶液分子形成复合物的假设,由 Clausius-Clapeyron 方程^[11]转变得到,表达式为

$$\ln x_1 = A + \frac{B}{T/K} + C \ln (T/K) \quad (3)$$

式中 A 、 B 、 C 均为无因次模型参数; T 为系统的绝对温度。

1.3.2 λh 方程

1980 年, Buchowski 等^[12]研究了溶解度、溶剂活性与温度之间的关系,得到的表达式为

$$\ln \left(1 + \lambda \frac{1 - x_1}{x_1} \right) = \lambda h \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_m} \right) \quad (4)$$

式中 λ 、 h 为两个模型参数,由实验数据回归得到; T 为系统的绝对温度; T_m 为 PZA 的熔点,其值为 463.02 K^[13]。

1.3.3 一般共存模型

结合理想二元混合溶剂模型 Redlich-Kister

(CNIBS/R-K) 方程^[14-15]可知,药物溶解度在恒温条件下与二元混合溶剂的组成有关,表现形式为

$$\ln x_1 = x_2 \ln (x_1)_2 + x_3 \ln (x_1)_3 + x_2 x_3 \sum_{i=0}^n S_i (x_2 - x_3)^i \quad (5)$$

式中 x_2 、 x_3 为混合溶剂的初始摩尔分数; $(x_1)_2$ 、 $(x_1)_3$ 为 PZA 在单溶剂中的饱和溶解度; S_i 为模型参数,其中 i 的值为 0~3。本文中混合溶剂为二元溶剂,此时可用 $(1 - x_2)$ 替代 x_3 ,则有

$$\ln x_1 = \ln (x_1)_3 + [\ln (x_1)_2 - \ln (x_1)_3 + S_0 - S_1 + S_2] x_2 + (-S_0 + 3S_1 - 5S_2) x_2^2 + (-2S_1 + 8S_2) x_2^3 + (-4S_2) x_2^4 \quad (6)$$

方程(6)可简写为

$$\ln x_1 = B_0 + B_1 x_2 + B_2 x_2^2 + B_3 x_2^3 + B_4 x_2^4 \quad (7)$$

式中 B_0 、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 均为模型参数。

1.3.4 Jouyban-Acree (J-A) 模型

J-A 模型充分考虑了温度与混合溶剂组成对溶解度的影响^[16-17],表达式为

$$\ln x_1 = x_2 \ln (x_1)_2 + x_3 \ln (x_1)_3 + x_2 x_3 \sum_{i=0}^n \frac{J_i (x_2 - x_3)^i}{T} \quad (8)$$

式中 J_i 为模型参数, i 的值为 0~3; x_2 、 x_3 、 $(x_1)_2$ 、 $(x_1)_3$ 与上文一致。将其与 Apelblat 方程联立,得到新的混合模型^[16]

$$\ln x_1 = a_2 + \frac{b_2}{T} + c_2 \ln T + (a_1 - a_2) x_2 + (b_1 - b_2 + J_0 - J_1 + J_2) \frac{x_2}{T} + (3J_1 - J_0 - 5J_2) \frac{x_2^2}{T} + (8J_2 - 2J_1) \frac{x_2^3}{T} + (-4J_2) \frac{x_2^4}{T} + (c_1 - c_2) x_2 \ln T \quad (9)$$

式中 a_1 、 b_1 、 c_1 与 a_2 、 b_2 、 c_2 分别为两种纯溶剂代入 Apelblat 方程的模型参数。方程(9)可简写为

$$\ln x_1 = A_1 + \frac{A_2}{T} + A_3 \ln T + A_4 x_2 + A_5 \frac{x_2}{T} + A_6 \frac{x_2^2}{T} + A_7 \frac{x_2^3}{T} + A_8 \frac{x_2^4}{T} + A_9 x_2 \ln T \quad (10)$$

式中 $A_1 \sim A_9$ 均为模型参数。

本文使用相对偏差 D_{RD} 、平均偏差 D_{MD} 、均方根偏差 D_{RMSD} 来表示关联方程的拟合效果

$$D_{RD} = \frac{x_1 - x_1^{cal}}{x_1} \quad (11)$$

$$D_{MD} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left| \frac{x_i - x_i^{cal}}{x_i} \right| \quad (12)$$

$$D_{\text{RMSD}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - x_i^{\text{cal}})^2}{N}}$$

(13)

式中 N 为实验点数量, x_i 为 PZA 的溶解度, x_i^{cal} 为 PZA 的溶解度计算值。

1.4 热力学参数的计算

本文使用 Van't Hoff 模型计算溶解过程的热力学参数。由该模型可知,在理想溶液中溶解过程满足

$$\ln x_1 = -\frac{\Delta H_{\text{sol}}}{RT} + \frac{\Delta S_{\text{sol}}}{R}$$

(14)

式中 R 为理想气体常数, $8.314 \text{ J}/(\text{mol} \cdot \text{K})$; ΔH_{sol} 为标准摩尔溶解焓变; ΔS_{sol} 为标准摩尔溶解熵变。

可以计算出 Gibbs 自由能的表观值,表达式为

$$\Delta G_{\text{sol}} = \Delta H_{\text{sol}} - T_{\text{mean}} \Delta S_{\text{sol}}$$

(15)

式中 T_{mean} 为平均温度,计算式为

$$T_{\text{mean}} = n \bigg/ \sum_{i=1}^n \frac{1}{T_i}$$

(16)

通过对比焓和熵对溶解过程中表观 Gibbs 自由能的贡献能力可以确定溶解过程的溶解原理,焓和熵的相对贡献计算方法分别为

$$\xi_{\text{H}} = \frac{|\Delta H_{\text{sol}}|}{|\Delta H_{\text{sol}}| + |T_{\text{mean}} \Delta S_{\text{sol}}|} \times 100\%$$

(17)

$$\xi_{\text{S}} = \frac{|T_{\text{mean}} \Delta S_{\text{sol}}|}{|\Delta H_{\text{sol}}| + |T_{\text{mean}} \Delta S_{\text{sol}}|} \times 100\%$$

(18)

2 结果与讨论

2.1 实验可靠性验证

本文测量了吡嗪酰胺在水、甲醇、丙酮及正丙醇 4 种溶剂中的溶解度,并与文献[6]中的结果进行比较,对比结果如表 1 所示,其中 x_1^{ref} 为文献值, x_1^{exp} 为实验值。可能由于溶解平衡时间不一致以及系统误差导致两者结果有一定的偏差,但总体具有较好的一致性,证明本文实验数据真实可靠。

2.2 吡嗪酰胺溶解度结果分析

吡嗪酰胺在两种混合溶剂中的实验值和关联模型的计算值以及关联结果的误差值均列于表 2、3,溶解度曲线如图 1、2 所示。由以上结果可知,PZA 的溶解度有很高的温度敏感性,会随着温度的上升而增大。所有数据的平均偏差均小于 3%,均方根偏差均小于 0.02%,可知修正的 Apelblat 方程、 λh 方程、一般共存模型和修正后的 Jouyban – Acree 方程关联溶解度数据均能较好地拟合,相对偏差的最大值分别为 2.702%、9.039%、5.241% 和 17.058%,

Apelblat 方程拟合效果最好;4 种模型的模型参数分别列于表 4 ~ 7。

表 1 PZA 在 4 种溶剂中溶解度的文献值与实验值对比
Table 1 Comparison of literature values and experimental values of the solubility of PZA in four solvents

溶剂	T/K	$x_1^{\text{ref}}/10^{-3}$	$x_1^{\text{exp}}/10^{-3}$	$D_{\text{RD}}/\%$
水	278.15	1.048		
	283.15	1.312	1.336	-1.81
	288.15	1.684	1.598	5.25
	293.15	1.941	1.981	-2.04
	298.15	2.396	2.382	0.60
	303.15	2.839	2.963	-4.30
	308.15	3.622	3.586	1.03
	313.15	4.211	4.407	-4.64
	318.15	5.210	5.357	-2.88
	323.15		6.616	
甲醇	278.15	2.078		
	283.15	2.652	2.716	-2.43
	288.15	3.278	3.218	1.85
	293.15	3.841	3.878	-0.96
	298.15	4.698	4.785	-1.84
	303.15	5.633	5.865	-4.08
	308.15	7.098	7.036	0.89
	313.15	8.278	8.549	-3.26
	318.15	10.028	10.418	-3.87
	323.15		12.509	
丙酮	278.15	2.488		
	283.15	3.040	3.145	-3.36
	288.15	3.574	3.655	-2.23
	293.15	4.239	4.338	-2.34
	298.15	4.948	5.044	-1.94
	303.15	5.744	5.923	-3.13
	308.15	6.738	7.021	-4.29
	313.15	7.840	8.268	-5.61
	318.15	8.967	9.748	-8.88
	323.15		11.481	
正丙醇	278.15	0.775		
	283.15	1.228	1.106	9.77
	288.15	1.451	1.450	0.04
	293.15	1.795	1.905	-5.89
	298.15	2.453	2.454	-0.06
	303.15	2.971	3.123	-5.15
	308.15	3.935	3.953	-0.48
	313.15	5.033	5.082	-1.01
	318.15	6.158	6.470	-5.15
	323.15		8.183	

表 2 PZA 在甲醇 + 水二元混合溶剂中的溶解度数据与
关联结果

Table 2 Experimental mole fraction solubility and correlation
results for PZA (x_1) in methanol + water

T/K	x_2^0	$x_1/10^{-3}$	$D_{RD}/\%$			
			Apelblat 方程	λh 方程	一般共 存模型	J-A 方程
283.15	0.0000	1.336	0.544	8.221	-0.815	16.348
	0.1000	1.468	1.507	9.039	3.745	1.104
	0.2000	1.647	-1.043	-3.933	-5.241	-17.058
	0.2997	2.232	-2.684	-2.576	-0.295	-10.629
	0.3996	2.934	-0.316	2.902	3.806	-1.762
	0.4999	3.297	-0.781	4.708	-0.215	-1.292
	0.5999	3.509	-0.218	6.745	0.066	1.894
	0.7001	3.297	-0.153	5.018	-2.787	-0.148
	0.7998	3.082	0.286	5.956	0.042	2.857
	0.8997	2.856	0.286	6.750	2.334	4.181
288.15	1.0000	2.716	1.191	6.934	-0.993	4.186
	0.0000	1.598	-1.214	2.907	0.867	9.854
	0.1000	1.806	-1.401	2.791	-0.469	-2.873
	0.2000	2.221	-0.083	-1.340	-3.838	-9.669
	0.2997	3.061	2.289	2.633	2.447	-1.602
	0.3996	3.859	-0.710	0.781	4.048	-0.895
	0.4999	4.167	1.253	4.167	-1.595	0.286
	0.5999	4.329	0.943	4.530	-1.430	1.510
	0.7001	4.068	0.596	3.328	-2.460	-0.110
	0.7998	3.767	0.143	3.048	0.599	1.586
293.15	0.8997	3.470	0.104	3.463	3.093	2.527
	1.0000	3.218	-0.968	1.972	-1.570	0.382
	0.0000	1.981	0.906	2.226	1.754	7.263
	0.1000	2.274	-1.600	-0.107	-3.434	-3.682
	0.2000	2.978	1.512	1.410	-1.274	-3.067
	0.2997	3.959	2.702	3.180	2.924	1.691
	0.3996	4.806	2.605	3.186	3.234	3.158
	0.4999	5.103	0.166	1.197	-1.884	-1.114
	0.5999	5.224	-0.021	1.079	-1.833	-0.559
	0.7001	4.944	-0.643	0.226	-1.840	-1.910
298.15	0.7998	4.570	-0.621	0.207	0.636	-0.024
	0.8997	4.220	-0.427	0.516	3.034	0.872
	1.0000	3.878	-1.598	-0.867	-1.608	-1.623
	0.0000	2.382	-0.737	-1.351	1.216	1.445
	0.1000	2.921	0.027	-0.377	-2.803	-2.216
	0.2000	3.884	1.540	2.164	-0.163	0.695
	0.2997	5.041	0.041	0.572	2.949	1.482
	0.3996	5.823	-0.637	-0.815	0.469	0.758
	0.4999	6.247	-0.518	-0.804	-1.855	-1.947
	0.5999	6.436	-1.495	-2.318	-0.224	-2.833
303.15	0.7001	6.074	0.043	-0.349	-0.627	-1.575
	0.7998	5.591	-0.513	-1.115	0.616	-0.508
	0.8997	5.084	-0.727	-1.412	0.878	-0.174
	1.0000	4.785	0.187	-0.564	-0.573	-0.862
	0.0000	2.963	0.702	-0.994	0.835	-0.996
	0.1000	3.728	1.012	-0.456	-2.020	-1.020
	0.2000	4.930	0.128	1.110	0.464	2.061
	0.2997	6.161	-1.174	-0.690	1.056	1.807
	0.3996	7.179	-1.822	-2.453	0.639	0.311
	0.4999	7.725	-0.282	-1.340	-0.577	-1.829
308.15	0.5999	7.820	-0.397	-2.065	-0.610	-2.009
	0.7001	7.452	0.126	-0.996	-0.513	-1.694
	0.7998	6.873	0.152	-1.223	0.250	-0.181
	0.8997	6.296	0.143	-1.436	0.950	0.286
	1.0000	5.865	1.305	-0.215	-0.517	-0.433
	0.0000	3.586	-0.399	-2.385	0.534	-5.502
	0.1000	4.697	0.887	-0.894	-1.008	-0.610
	0.2000	6.156	-1.996	-1.002	-0.179	2.446
	0.2997	7.633	-2.212	-1.867	-0.019	1.977
	0.3996	9.060	-0.138	-0.887	2.143	2.567
313.15	0.4999	9.485	-0.151	-1.442	-1.079	-1.416
	0.5999	9.652	0.450	-1.428	-0.137	-1.120
	0.7001	9.051	-0.143	-1.462	-1.485	-2.013
	0.7998	8.470	0.534	-1.000	0.844	0.101
	0.8997	7.668	0.629	-1.140	0.861	0.698
	1.0000	7.036	-0.050	-1.731	-0.531	-2.230
	0.0000	4.407	0.516	-1.003	0.587	-7.378
	0.1000	5.901	0.486	-0.905	-1.199	-0.154
	0.2000	7.807	-1.297	-0.664	-0.132	3.826
	0.2997	9.683	-0.632	-0.526	0.391	4.191
318.15	0.3996	11.324	0.941	0.359	1.911	4.124
	0.4999	11.727	0.373	-0.652	-1.455	-0.603
	0.5999	11.907	1.301	-0.101	0.053	0.104
	0.7001	11.093	0.454	-0.57	-1.428	-1.308
	0.7998	10.386	0.513	-0.592	1.223	0.210
	0.8997	9.299	0.271	-1.051	0.359	0.573
	1.0000	8.549	0.105	-1.105	-0.367	-2.194
	0.0000	5.357	-0.368	-0.760	0.542	-10.839
	0.1000	7.369	-0.748	-1.077	-1.240	-0.207
	0.2000	9.832	-0.079	-0.120	0.102	5.454
323.15	0.2997	12.126	0.845	0.642	0.717	5.837

	0.399 6	13.851	0.417	0.253	1.019	4.038
318.15	0.499 9	14.326	-0.183	-0.486	-1.406	-0.758
	0.599 9	14.484	0.110	-0.173	0.374	-0.406
	0.700 1	13.523	-0.346	-0.593	-0.688	-1.874
	0.799 8	12.482	-0.231	-0.441	0.311	-0.215
	0.899 7	11.345	0.155	-0.109	0.561	0.981
	1.000 0	10.418	0.420	0.235	-0.325	-1.726
	0.000 0	6.616	0.030	1.401	0.099	-12.466
	0.100 0	9.323	-0.217	1.100	-0.259	1.749
	0.200 0	12.281	1.252	0.250	0.166	6.552
	0.299 7	14.873	0.685	0.089	-0.100	5.517
	0.399 6	16.859	-0.403	0.105	0.404	3.594
323.15	0.499 9	17.566	0.110	0.938	-0.631	0.049
	0.599 9	17.637	-0.701	0.733	0.652	-0.233
	0.700 1	16.486	0.060	0.966	-0.439	-1.101
	0.799 8	15.147	-0.272	0.882	-0.113	0.255
	0.899 7	13.761	-0.442	0.894	0.341	1.183
	1.000 0	12.509	-0.627	0.705	-0.128	-2.397

相对不确定性 $x_u=0.05$, $T_u=0.05\text{ K}$, $p_u=0.5\text{ kPa}$ 。

PZA 在两种混合溶剂中都会出现共溶剂现象,即当温度恒定时,在甲醇或丙酮的初始摩尔分数增大至 0.6 之前,PZA 溶解度会随着甲醇或丙酮初始摩尔分数的增大而增大;之后,溶解度会随着甲醇或丙酮初始摩尔分数的增大而减小。出现此现象的原因:一方面,溶质具有稳定的分子内氢键,在溶液中可形成稳定的缔合物;另一方面,混合溶剂之间会形成分子间氢键以确保它们的混溶性,两种溶剂可以互相干扰分子间氢键网络的形成,因此溶剂间分子间作用力减小,同时,纯溶剂的自缔合受到干扰,助溶剂降低了纯溶剂挤出非极性疏水化合物的能力,从而导致溶质的溶解度增加。但在文献中,同样在甲醇+水的混合溶剂中 4-氨基丁酸却没有出现共溶剂现象^[18],所以我们认为共溶剂现象与溶质结构有关。

热力学参数的计算拟合结果结果如图 3、4,计算结果列于表 8。由热力学分析可知,焓变与表观 Gibbs 自由能的值均为正,说明该溶解过程是非自发进行的吸热过程;且在溶解过程中,对 Gibbs 自由能作出主要贡献的是焓变, $\xi_H\geq 60.82\%$ 。由图 5、6 可知,斜率值是负时为熵变推动力,斜率值是正时为焓变推动力。在 PZA 的溶解过程中,当甲醇的初始摩尔分数在 0~0.200 0 和 0.599 9~1.000 0 或丙酮

表 3 PZA 在丙酮+正丙醇二元混合溶剂中的溶解度数据与关联结果

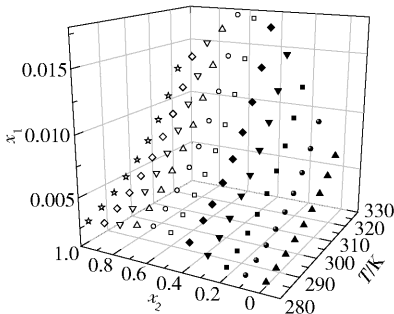
Table 3 Experimental mole fraction solubility and correlation results for PZA (x_1) in acetone + 1-propanol

T/K	x_2^0	$x_1/10^{-3}$	$D_{RD}/10^{-2}$			
			Apelblat 方程	λh 方程	一般共 存模型	J-A 方程
	0.000 0	1.106	-0.786	2.813	0.457	-8.047
	0.100 4	1.568	-0.076	0.332	-1.270	-5.481
	0.200 0	2.145	-1.340	1.364	0.635	0.919
	0.299 9	2.691	-1.139	2.816	0.527	2.448
	0.399 8	3.156	-0.827	2.334	0.129	3.900
283.15	0.499 7	3.477	-0.407	2.875	-0.514	2.687
	0.599 9	3.674	-0.155	3.114	0.036	2.912
	0.700 0	3.654	0.206	2.102	-0.877	-0.533
	0.799 9	3.620	0.150	2.177	1.430	0.557
	0.900 0	3.348	0.061	1.513	-0.642	-3.673
	1.000 0	3.145	0.106	5.182	0.058	-2.329
	0.000 0	1.450	0.220	2.452	0.578	-4.636
	0.100 4	2.029	0.524	0.651	-1.608	-2.768
	0.200 0	2.741	1.415	2.963	0.865	3.594
	0.299 9	3.359	1.532	3.587	0.476	3.853
	0.399 8	3.873	1.259	2.854	0.263	4.783
288.15	0.499 7	4.201	0.808	2.414	-0.550	2.770
	0.599 9	4.402	0.565	2.102	0.013	2.644
	0.700 0	4.356	0.103	0.957	-1.011	-0.447
	0.799 9	4.308	0.233	1.132	1.383	1.143
	0.900 0	3.971	-0.051	0.630	-0.402	-2.746
	1.000 0	3.655	-0.475	1.988	-0.045	-2.905
	0.000 0	1.905	1.200	2.338	0.619	-1.491
	0.100 4	2.561	-0.500	-0.562	-1.749	-2.157
	0.200 0	3.380	0.657	1.362	1.037	2.687
	0.299 9	4.052	0.633	1.311	0.301	1.848
	0.399 8	4.637	0.172	0.596	0.490	2.588
293.15	0.499 7	4.980	-0.271	0.088	-0.628	0.643
	0.599 9	5.196	-0.001	0.288	-0.207	1.215
	0.700 0	5.161	-0.339	-0.236	-0.765	-0.788
	0.799 9	5.092	-0.233	-0.149	1.313	1.116
	0.900 0	4.703	0.027	0.153	-0.407	-1.808
	1.000 0	4.338	0.793	1.270	-0.042	-1.271
	0.000 0	2.454	0.528	0.868	0.204	-0.276
	0.100 4	3.279	-0.015	-0.188	-0.690	-0.357
	0.200 0	4.183	0.343	0.429	0.856	2.066
	0.299 9	4.880	-0.605	-0.900	-0.710	-0.462
	0.399 8	5.564	-0.164	-0.521	0.519	1.154
298.15	0.499 7	5.968	0.151	-0.310	0.110	0.083

	0.599 9	6.153	-0.793	-1.363	-0.311	-0.393
	0.700 0	6.132	-0.572	-0.959	-0.546	-1.001
	0.799 9	6.010	-0.720	-1.161	0.885	1.006
	0.900 0	5.551	-0.255	-0.538	-0.366	-1.393
	1.000 0	5.044	-0.315	-1.158	0.030	-1.759
303.15	0.000 0	3.123	-0.362	-0.547	-0.053	0.494
	0.100 4	4.117	-0.184	-0.394	-0.110	0.398
	0.200 0	5.110	-0.440	-0.736	0.656	0.850
	0.299 9	5.887	-0.875	-1.703	-0.642	-1.714
	0.399 8	6.613	-0.759	-1.534	0.141	-0.492
	0.499 7	7.062	0.122	-1.449	-0.190	-1.542
	0.599 9	7.323	-0.103	-1.077	0.057	-0.402
	0.700 0	7.317	0.276	-0.331	-0.063	-0.204
	0.799 9	7.149	0.043	-0.636	0.958	2.055
	0.900 0	6.526	-0.130	-0.490	-1.139	-0.743
308.15	1.000 0	5.923	-0.430	-1.953	0.369	-0.966
	0.000 0	3.953	-1.006	-1.467	-0.030	1.316
	0.100 4	5.121	-0.212	-0.396	0.091	0.969
	0.200 0	6.222	-0.993	-1.459	-0.023	-0.267
	0.299 9	7.174	0.363	-0.599	-0.327	-1.354
	0.399 8	8.015	0.107	-0.752	0.615	-0.696
	0.499 7	8.463	0.095	-0.857	-0.211	-1.740
	0.599 9	8.698	0.122	-0.891	-0.261	-0.809
	0.700 0	8.635	0.240	-0.366	-0.482	-0.367
	0.799 9	8.482	0.242	-0.427	1.435	2.496
313.15	0.900 0	7.705	0.535	0.113	-1.108	0.308
	1.000 0	7.021	0.186	-1.408	0.280	0.809
	0.000 0	5.082	-0.406	-0.902	-0.122	3.217
	0.100 4	6.407	0.277	0.175	0.169	1.773
	0.200 0	7.654	0.180	-0.258	0.414	0.224
	0.299 9	8.603	0.100	-0.663	-0.979	-2.452
	0.399 8	9.580	-0.226	-0.862	0.682	-2.080
	0.499 7	10.036	-0.143	-0.824	-0.197	-2.774
	0.599 9	10.291	0.328	-0.382	0.058	-1.147
	0.700 0	10.127	0.123	-0.284	-0.675	-0.674
318.15	0.799 9	9.962	0.220	-0.217	1.593	2.659
	0.900 0	9.013	0.564	0.264	-1.362	0.586
	1.000 0	8.268	0.162	-0.965	0.385	2.151
	0.000 0	6.470	0.079	-0.226	-0.413	4.804
	0.100 4	8.008	0.811	0.840	1.018	2.341
	0.200 0	9.260	-0.696	-0.935	-0.169	-1.476
	0.299 9	10.334	-0.407	-0.633	-1.230	-3.767
	0.399 8	11.492	0.638	0.491	0.897	-2.180
	0.499 7	11.963	0.628	0.510	-0.239	-2.696
	0.599 9	12.254	0.604	0.530	0.214	-1.358
323.15	0.700 0	12.013	0.437	0.429	-0.604	-0.624

	0.799 9	11.763	0.810	0.802	1.523	3.367
	0.900 0	10.605	-1.543	-1.546	-1.523	-1.383
	1.000 0	9.748	0.100	-0.063	0.481	3.660
323.15	0.000 0	8.183	0.513	0.598	0.091	6.173
	0.100 4	9.725	-0.633	-0.434	-0.527	0.693
	0.200 0	11.383	0.839	0.953	0.902	-0.833
	0.299 9	12.511	0.370	0.970	-0.538	-3.677
	0.399 8	13.598	-0.216	0.388	0.326	-4.056
	0.499 7	14.048	-0.316	0.408	-0.562	-4.349
	0.599 9	14.292	-0.575	0.255	0.171	-2.971
	0.700 0	13.928	-0.480	0.051	-0.450	-1.866
	0.799 9	13.594	-0.754	-0.147	1.700	1.931
	0.900 0	12.275	0.774	1.052	-1.615	0.927
328.15	1.000 0	11.481	-0.133	1.110	0.463	5.181

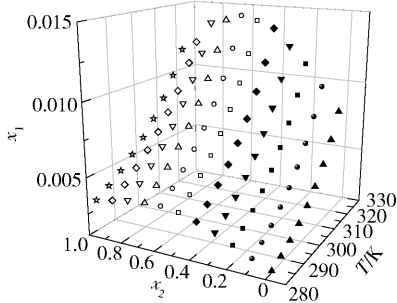
相对不确定性 $x_u = 0.05$, $T_u = 0.05$ K, $p_u = 0.5$ kPa。



▲ - 0.000 0; ● - 0.100 0; ■ - 0.200 0; ▼ - 0.299 7; ◆ - 0.399 6; □ - 0.499 9; ○ - 0.599 9; △ - 0.700 1; ▽ - 0.799 8; ◇ - 0.899 7; ☆ - 1.000 0。

图 1 PZA 在甲醇 + 水二元混合溶剂中的拟合 Apelblat 方程溶解度曲线

Fig. 1 Fitting of the Apelblat solubility curve of PZA in methanol + water binary solvent



▲ - 0.000 0; ● - 0.100 4; ■ - 0.200 0; ▼ - 0.299 9; ◆ - 0.399 8; □ - 0.499 7; ○ - 0.599 9; △ - 0.700 0; ▽ - 0.799 9; ◇ - 0.900 0; ☆ - 1.000 0。

图 2 PZA 在丙酮 + 正丙醇二元混合溶剂中的拟合 Apelblat 方程溶解度曲线

Fig. 2 Fitting of the Apelblat solubility curve of PZA in acetone + 1-propanol binary solvent

表4 PZA 在二元混合溶剂中的 Apelblat 方程溶解度数据关联参数

Table 4 Parameters of the Apelblat equation for PZA in the binary cosolvent mixtures						
溶剂	x_2^0	A	$B/10^{-2}$	C	$D_{\text{RMSD}}/10^{-5}$	$D_{\text{MD}}/\%$
甲醇 + 水	0.0000	-194.90	53.93	29.97	1.70	0.60
	0.1000	-177.04	40.88	27.64	3.31	0.88
	0.2000	96.10	-84.43	-12.87	7.82	0.99
	0.2997	29.81	-51.95	-3.11	9.33	1.47
	0.3996	-69.04	-5.17	11.52	7.78	0.89
	0.4999	-123.40	20.98	19.53	3.01	0.42
	0.5999	-146.84	32.94	22.95	5.25	0.46
	0.7001	-125.82	23.10	19.83	2.73	0.28
	0.7998	-151.96	35.39	23.68	3.28	0.37
	0.8997	-138.61	29.03	21.69	2.01	0.24
	1.0000	-159.11	39.28	24.68	4.71	0.72
$\bar{D}_{\text{MD}}=0.67\%$						
丙酮 + 正丙醇	0.0000	-53.85	-17.09	9.40	2.29	0.57
	0.1004	-13.22	-32.28	3.22	3.12	0.36
	0.2000	-51.67	-11.17	8.77	4.81	0.77
	0.2999	-98.68	12.29	15.66	3.72	0.67
	0.3998	-87.14	8.69	13.87	3.73	0.49
	0.4997	-97.47	14.35	15.36	3.50	0.37
	0.5999	-102.15	17.30	16.02	4.29	0.36
	0.7000	-67.75	1.93	10.88	3.30	0.31
	0.7999	-73.49	4.91	11.71	5.02	0.38
	0.9000	-53.99	-3.31	8.76	6.70	0.44
	1.0000	-157.01	43.12	24.09	1.85	0.30
$\bar{D}_{\text{MD}}=0.46\%$						

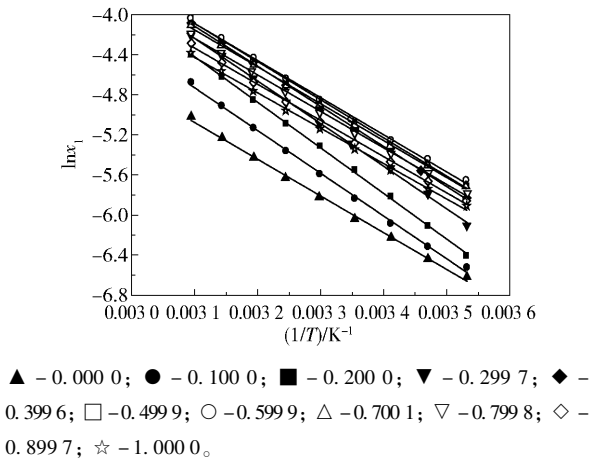


图3 PZA 在甲醇 + 水混合溶剂中溶解度 ($\ln x_1$) 与 $1/T$ 关联数据的范特霍夫拟合直线

Fig. 3 Van't Hoff plot of the mole fraction solubility ($\ln x_1$) of PZA in methanol + water binary mixed solvents against $1/T$ with a straight line to correlate the data

表5 PZA 在二元混合溶剂中的 λh 方程溶解度数据关联参数

Table 5 Parameters of the λh equation for PZA in the binary cosolvent mixtures					
溶剂	x_2^0	λ	$h/10^{-2}$	$D_{\text{RMSD}}/10^{-5}$	$D_{\text{MD}}/\%$
甲醇 + 水	0.0000	0.22	173.69	6.46	2.36
	0.1000	0.56	78.29	6.83	1.86
	0.2000	0.83	54.60	5.22	1.33
	0.2997	0.80	53.55	7.99	1.42
	0.3996	0.74	54.90	9.10	1.30
	0.4999	0.66	59.07	11.92	1.75
	0.5999	0.61	62.28	14.24	2.13
	0.7001	0.54	69.56	10.81	1.50
	0.7998	0.48	77.89	9.99	1.61
	0.8997	0.43	86.38	10.42	1.86
	1.0000	0.35	102.91	9.05	1.59
$\bar{D}_{\text{MD}}=2.08\%$					
丙酮 + 正丙醇	0.0000	0.61	76.03	3.81	1.36
	0.1004	0.48	86.76	2.90	0.44
	0.2000	0.38	98.87	6.60	1.16
	0.2999	0.33	106.74	8.11	1.46
	0.3998	0.29	113.46	7.15	1.15
	0.4997	0.27	118.81	7.47	1.08
	0.5999	0.25	125.84	7.32	1.11
	0.7000	0.23	132.18	4.26	0.63
	0.7999	0.21	140.16	5.44	0.76
	0.9000	0.18	166.19	7.41	0.70
	1.0000	0.17	171.31	9.66	1.68
$\bar{D}_{\text{MD}}=1.05\%$					

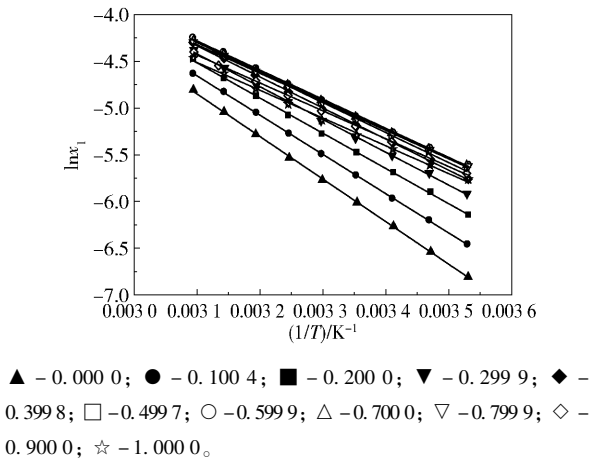


图4 PZA 在丙酮 + 正丙醇混合溶剂中溶解度 ($\ln x_1$) 与 $1/T$ 关联数据的范特霍夫拟合直线

Fig. 4 Van't Hoff plot of the mole fraction solubility ($\ln x_1$) of PZA in acetone + 1-propanol binary mixed solvents against $1/T$ with a straight line to correlate the data

表 6 PZA 在二元混合溶剂中的一般共存模型溶解度数据关联参数

Table 6 Parameters of the general cosolvency model for PZA in the binary cosolvent mixtures

溶剂	<i>T</i> /K	<i>B</i> ₀	<i>B</i> ₁	<i>B</i> ₂	<i>B</i> ₃	<i>B</i> ₄	<i>D</i> _{RMSD} / 10 ⁻⁵	<i>D</i> _{MD} / %
甲醇 + 水	283.15	-6.61	-0.72	14.29	-24.17	11.31	5.78	1.85
	288.15	-6.45	0.49	10.59	-20.20	9.84	8.00	2.04
	293.15	-6.24	1.33	7.10	-15.60	7.88	9.25	2.13
	298.15	-6.05	2.18	3.64	-10.97	5.87	6.70	1.12
	303.15	-5.83	2.45	2.08	-8.55	4.71	4.64	0.77
	308.15	-5.64	2.86	0.52	-6.46	3.76	8.53	0.80
	313.15	-5.43	3.22	-0.76	-4.95	3.16	10.73	0.83
	318.15	-5.24	3.63	-2.38	-2.90	2.32	9.33	0.66
	323.15	-5.02	3.83	-3.54	-1.08	1.43	5.98	0.30
$\overline{D}_{MD}=1.17\%$								
丙酮 + 正丙醇	283.15	-6.81	3.99	-3.45	-0.18	0.68	2.20	0.60
	288.15	-6.54	3.98	-4.33	1.40	-0.12	2.75	0.65
	293.15	-6.27	3.54	-3.66	0.95	-0.005	3.24	0.69
	298.15	-6.01	3.35	-3.95	1.90	-0.58	2.80	0.48
	303.15	-5.77	3.13	-3.98	2.46	-0.98	3.51	0.40
	308.15	-5.53	2.90	-3.51	1.87	-0.68	5.05	0.44
	313.15	-5.28	2.56	-2.97	1.39	-0.50	7.32	0.60
	318.15	-5.04	2.19	-2.17	0.57	-0.19	9.61	0.76
	323.15	-4.81	1.95	-1.68	-0.20	0.26	10.70	0.67
$\overline{D}_{MD}=0.59\%$								

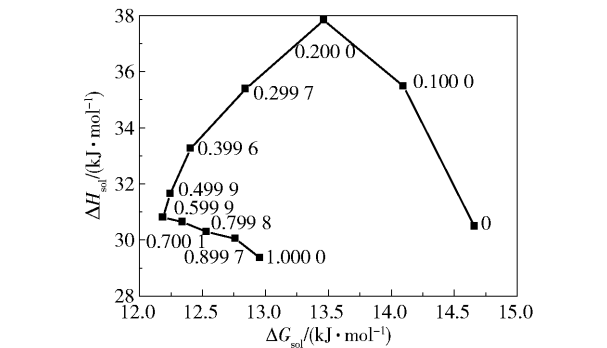


图 5 302.60 K 下 PZA 在甲醇 + 水二元混合溶剂中的非线性焓-熵补偿图(点对应于甲醇的摩尔分数)

Fig. 5 ΔH_{sol} vs. ΔG_{sol} enthalpy-entropy compensation plot for the solubility of PZA in various methanol + water binary mixed solvents at a mean harmonic temperature of 302.60 K (numbered points correspond to the mole fractions of methanol in the mixtures)

表 7 PZA 在二元混合溶剂中的 J-A 模型溶解度数据关联参数

Table 7 Parameters of the Jouyban-Acree model for PZA in the binary cosolvent mixtures

溶剂	<i>T</i> /K	<i>D</i> _{MD} /%	参数	数值	<i>P</i> 值
甲醇 + 水	283.15	5.59	<i>A</i> ₁	-87.70	2.57×10^{-87}
	288.15	2.84	<i>A</i> ₂		
	293.15	2.27	<i>A</i> ₃	14.33	1.23×10^{-84}
	298.15	1.32	<i>A</i> ₄	-1.60	2.81×10^{-6}
	303.15	1.15	<i>A</i> ₅	1111.24	1.49×10^{-15}
	308.15	1.88	<i>A</i> ₆	1111.49	1.36×10^{-4}
	313.15	2.24	<i>A</i> ₇	-3241.01	3.14×10^{-11}
	318.15	2.94	<i>A</i> ₈	1708.62	3.24×10^{-12}
	323.15	3.19	<i>A</i> ₉		
$\overline{D}_{MD}=2.60\%$					
$D_{RMSD}=2.37 \times 10^{-4}$					
丙酮 + 正丙醇	283.15	3.04	<i>A</i> ₁		
	288.15	2.94	<i>A</i> ₂	-86.25	2.60×10^{-108}
	293.15	1.60	<i>A</i> ₃		
	298.15	0.90	<i>A</i> ₄	14.08	1.50×10^{-105}
	303.15	0.90	<i>A</i> ₅		
	308.15	1.01	<i>A</i> ₆	1992.62	4.61×10^{-58}
	313.15	1.79	<i>A</i> ₇	-921.49	4.94×10^{-33}
	318.15	2.51	<i>A</i> ₈	207.01	7.66×10^{-9}
	323.15	2.97	<i>A</i> ₉		
$\overline{D}_{MD}=1.96\%^{[12]}$					
$D_{RMSD}=1.85 \times 10^{-4}$					

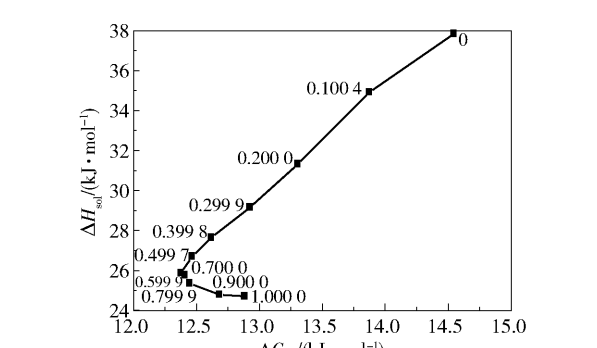


图 6 302.60 K 下 PZA 在丙酮 + 正丙醇二元混合溶剂中的非线性焓-熵补偿图(点对应于丙酮的摩尔分数)

Fig. 6 ΔH_{sol} vs. ΔG_{sol} enthalpy-entropy compensation plot for the solubility of PZA in various acetone + 1-propanol binary mixed solvents at a mean harmonic temperature of 302.60 K (numbered points correspond to the mole fractions of acetone in the mixtures)

表 8 PZA 恒温在二元混合溶剂中的溶解过程热力学数据
Table 8 Thermodynamic functions for the solution process of
PZA in the binary solvent at constant temperature

溶剂	x_2^0	$\Delta H_{\text{sol}}/$ (kJ· mol ⁻¹)	$\Delta S_{\text{sol}}/$ (J·mol ⁻¹ · K ⁻¹)	$\Delta G_{\text{sol}}/$ (kJ· mol ⁻¹)	$\xi_{\text{H}}/\%$	$\xi_{\text{S}}/\%$
甲醇 + 水	0.000 0	30.49	52.30	14.66	65.83	34.17
	0.100 0	35.48	70.66	14.10	62.40	37.60
	0.200 0	37.84	80.56	13.46	60.82	39.18
	0.299 7	35.39	74.48	12.84	61.09	38.91
	0.399 6	33.26	68.89	12.40	61.46	38.54
	0.499 9	31.65	64.13	12.25	61.99	38.01
	0.599 9	30.81	61.52	12.19	62.33	37.67
	0.700 1	30.64	60.45	12.34	62.61	37.39
	0.799 8	30.29	58.68	12.53	63.04	36.96
	0.899 7	30.04	57.09	12.78	63.49	36.51
丙酮 + 正丙醇	1.000 0	29.36	54.22	12.96	64.15	35.85
	0.000 0	37.84	76.99	14.55	61.90	38.10
	0.100 4	34.92	69.54	13.87	62.39	37.61
	0.200 0	31.32	59.53	13.30	63.48	36.52
	0.299 9	29.15	53.62	12.92	64.24	35.76
	0.399 8	27.64	49.65	12.62	64.79	35.21
	0.499 7	26.69	47.01	12.46	65.23	34.77
	0.599 9	25.87	44.60	12.38	65.72	34.28
	0.700 0	25.76	44.12	12.41	65.86	34.14
	0.799 9	25.35	42.65	12.45	66.26	33.74
	0.900 0	24.78	39.97	12.68	67.19	32.81
	1.000 0	24.70	39.06	12.88	67.64	32.36

初始摩尔分数在 0.599 9 ~ 1.000 0 范围内时, 补偿图的斜率为负值, 即该过程为熵变推动; 甲醇的初始摩尔分数在 0.2000 ~ 0.5999 或丙酮初始摩尔分数在 0 ~ 0.599 9 范围内时, 补偿图的斜率为正值, 即该过程为焓变推动。由图 3、4 可知, PZA 的溶解过程为熵变与焓变交替推动的过程。

3 结论

(1)修正的 Apelblat 方程、 λh 方程、一般共存模型和修正后的 Jouyban-Acree 方程均能很好地关联本文所测 PZA 溶解度的实验数据, 其中 Apelblat 方程的关联效果最好。

(2)吡嗪酰胺在两种混合溶剂中都出现了共溶剂现象, 即当甲醇或丙酮的摩尔分数为 0.6 时, 吡嗪

酰胺的溶解度最大。出现共溶剂现象的原因应该与溶质分子的结构有关。

(3)采用 van't Hoff 方程计算了溶解过程的热力学性质, 包括 Gibbs 自由能、焓变和熵变, 证明了该溶解过程为非自发吸热过程。通过非线性焓-熵补偿图可知, 溶解过程机理与共溶剂混合物的组成相关。

参考文献:

[1] SONI K L, SOLANKI S S, MAHESHWARI R K. Solubilization of poorly water soluble drug using mixed solvency approach for aqueous injection [J]. British Journal of Pharmaceutical Research, 2014, 4(5): 549-568.

[2] AMIN K, DANNENFELSER R M, ZIELINSKI J, et al. Lyophilization of polyethylene glycol mixtures [J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2004, 93(9): 2244-2249.

[3] YEH M K, CHANG L C, CHIOU A H J. Improving tenoxicam solubility and bioavailability by cosolvent system [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2009, 10(1): 166-171.

[4] 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: 48-54.

[5] CHAUDHARI P, SHARMA P, BARHATE N, et al. Solubility enhancement of hydrophobic drugs using synergistically interacting cyclodextrins and cosolvent [J]. Current Science, 2007, 92(11): 1586-1591.

[6] ZHANG K K, SHEN H, XU S J, et al. Thermodynamic study of solubility for pyrazinamide in ten solvents from $T = (283.15 \text{ to } 323.15) \text{ K}$ [J]. The Journal of Chemical Thermodynamics, 2017, 112: 204-212.

[7] WANG S, WANG J K, YIN Q X. Measurement and correlation of solubility of 7-aminocephalosporanic acid in aqueous acetone mixtures [J]. Industrial and Engineering Chemistry Research, 2005, 44: 3783-3787.

[8] WANG S, CHENG X W, LIU B L, et al. Temperature dependent solubility of sodium cyclamate in selected pure solvents and binary methanol + water mixed solvents [J]. Fluid Phase Equilibria, 2015, 390: 1-6.

[9] ZHANG Q, YANG Y, CAO C C, et al. Thermodynamic models for determination of the solubility of dibenzothio-
phene in (methanol + acetonitrile) binary solvent mixtures [J]. The Journal of Chemical Thermodynamics, 2015, 80: 7-12.

- [10] JI W Z, LU D Q, YANG S N, et al. Solubility and solution thermodynamics of cetilistat in water and (acetone, isopropyl alcohol, acetonitrile) binary solvent mixtures [J]. *Journal of Molecular Liquids*, 2016, 224: 1380–1387.
- [11] MARTHANDAN M V, ACREE W E JR. Solubility of anthracene in binary solvent mixtures containing dibutyl ether [J]. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 1987, 32: 301–303.
- [12] BUCHOWSKI H, KSIAZCZAK A, PIETRZYK S. Solvent activity along a saturation line and solubility of hydrogen-bonding solids [J]. *The Journal of Physical Chemistry*, 1980, 84: 975–979.
- [13] GRADY L T, HAYS S E, KING R H, et al. Drug purity profiles [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1973, 62(3): 456–464.
- [14] BARZEGAR-JALALI M, JOUYBAN-GHARAMALEKI A. A general model from theoretical cosolvency models [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 1997, 152: 247–250.
- [15] ACREE W E JR. Mathematical representation of thermodynamic properties Part 2. 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: 71–79.
- [16] YANG W G, FAN S M, GUO Q R, et al. Thermodynamic models for determination of the solubility of 4-(4-amino-phenyl)-3-morpholinone in different pure solvents and (1, 4-dioxane + ethyl acetate) binary mixtures with temperatures from (278.15 to 333.15) K [J]. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 2016, 97: 214–220.
- [17] WANG G, WANG Y L, ZHANG J, et al. Modeling and simulation of thermodynamic properties of L-alanyl-L-glutamine in different solvents [J]. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 2014, 53: 3385–3392.
- [18] ZHAO K F, YANG P, DU S C, et al. Determination and correlation of solubility and thermodynamics of mixing of 4-aminobutyric acid in mono-solvents and binary solvent mixtures [J]. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 2016, 102: 276–286.

Solubility measurements, correlation and cosolvent phenomena for pyrazinamide in two mixed solvents

XI ShuoShuo WANG Shui LU GuangWei WANG JiDong*

(College of Chemical Engineering, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

Abstract: The solubility of pyrazinamide in methanol + water and acetone + n-propanol has been measured by a laser dynamic method in the temperature range between 283.15 and 323.15 K under normal pressure. The modified Apelblat equation and λh equation, the general coexistence model and the modified Jouyban–Acree equation were used to model the experimental data; it was found that the Apelblat equation showed the best correlation effect. The solubility of pyrazinamide in both mixed solvents increases with increasing temperature, and a cosolvent phenomenon occurs, that is, when the molar fraction of methanol or acetone is 0.6, the solubility of pyrazinamide is the largest. In addition, the thermodynamic properties of the dissolution process, including Gibbs free energy, enthalpy change and entropy change, were calculated using the van't Hoff equation. The results demonstrate that the dissolution process is endothermic. From the obtained nonlinear enthalpy-entropy compensation map, the mechanism of the dissolution can be related to the composition of the cosolvent mixture.

Key words: pyrazinamide; solubility; cosolvent; thermodynamic properties

(责任编辑: 吴万玲)