

直接測温法によるエタノール+アンチピリン系の 固液平衡関係の測定と相関

日大生産工(院) ○横井 大悟, 日大生産工 保科 貴亮, 辻智也, 日秋 俊彦
東北大・多元研 富田 大輔, 横山 千昭

1 緒言

アンチピリン, アミノピリン, アスピリン, アセトアミノフェンなどの下熱鎮痛薬として利用される薬理活性物質は溶解度に応じて加温水のほかクロロホルム, エタノール, ジエチルエーテルなどの低沸点溶媒を用いて抽出精製される。¹⁾常温近傍の純溶媒に対する溶解度はある程度知られているものの全組成領域に対する固液平衡関係は未知のものが多く, 混合溶媒については皆無である。本研究では液化ジメチルエーテル+エタノール, 液化ジメチルエーテル+クロロホルムと薬理活性物質の固液平衡データを駆使した, 薬理活性物質微粒化プロセスの構築を目指し, 溶媒蒸気圧下における固液平衡をモデル系としてエタノール+アンチピリン系について調べた。

2 実験方法および測定方法

装置図をFig. 1に示す。装置は直接測温法²⁾に基づくものである。セルは耐圧 1 MPa までの内容積35 cm³のガラス製高耐圧チューブ (Ace Glass 8648-09)を用い, 熱媒を満たした内容積4.5 Lのスリット付きデュワー瓶に浸漬して使用する。熱媒は温度範囲により, 313 K以下ではメタノール (和光純薬工業㈱ 鹿一級) を 313 K以上ではシリコンオイル (信越化学工業㈱ KF-96)をそれぞれ使用した。セルには測定の安全を確保するために10 MPaダイアフラム圧力計が備え付けられ, 熱媒を加熱して試料を均一相とした後, 投込み式ハンディクーラー (Thomas TRL-107NL) により, 約1.93 K/min. で冷却する。この際, セル内の試料は希土類磁石を用いたマグネチックスターラで十分に攪拌するとともに, 白金測温抵抗体を接続したデジタル調節計 (Shimaden SR253) を介して, 0.01 Kまでのデジタル表示値をパーソ

ナルコンピュータに2s間隔で記録した。試料温度の経時変化の温度極大値を固液共存限界とした。なお, エタノールおよびアンチピリンは, それぞれ和光純薬工業㈱, 純度99.5%特級試薬および東京化成工業㈱, 純度99.0%一級試薬であり, そのまま使用した。

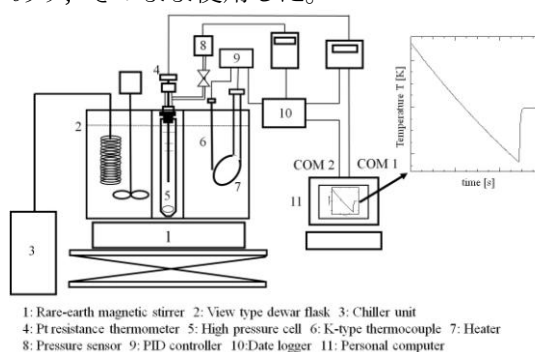


Fig.1. 直接測温型固液平衡測定装置

3 実験結果および相関

得られるデータの健全性はベンゼン+シクロヘキサンの固液平衡関係を測定し, 文献値^{2,3)}と一致していることを確認している。

Figure 2にエタノール+アンチピリンの固液平衡関係を示した。エタノール濃度の増加に伴い固液共存線は低下していき, エタノール高濃度側では急激に低下する傾向を示した。固液共存線のみからは固液平衡のタイプは不明であるが, エタノールとアンチピリンとでは分子複合体を形成し難いと考えられるため, 単純共晶系かつ液相-固相間の比熱差を無視できると仮定し, 活量係数モデルである次のSchroder-van Laar式⁴⁾で相関した。

$$\ln x_1 \gamma_1 = \frac{\Delta h_1}{R} \left(\frac{1}{T_{m,1}} - \frac{1}{T} \right) \quad (1)$$

Measurement and Correlation of Solid – Liquid Equilibria
for Ethanol + Antipyrine by Direct Temperature Measuring Method

Daigo YOKOI, Taka-aki HOSHINA, Tomoya TSUJI, Toshihiko HIAKI, Tomida Daisuke
and Chiaki YOKOYAMA

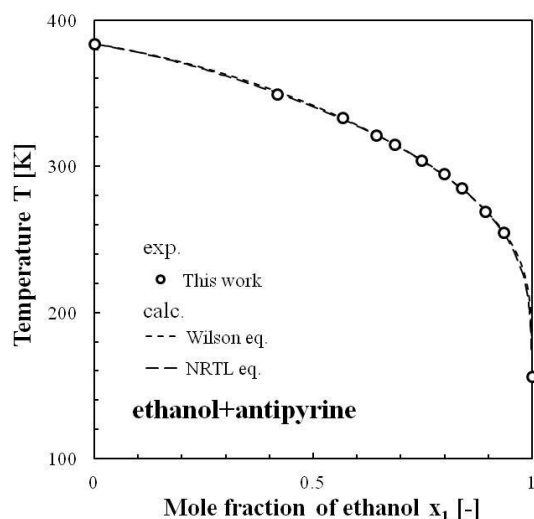


Fig.2. エタノール+アンチピリンの
固液平衡関係

$$\ln x_2 \gamma_2 = \frac{\Delta h_2}{R} \left(\frac{1}{T_{m,2}} - \frac{1}{T} \right) \quad (2)$$

ここで、成分1はエタノールであり、成分2はアンチピリンである。また、 R は気体定数、 γ 、 Δh 、 T_m° はそれぞれ、各成分の活量係数、融解エンタルピー、融点である。エタノールおよびアンチピリンの融解エンタルピーおよび融点は文献値^{5,6)}を用いた。ただし、相関ではエタノールおよびアンチピリンの析出に対応する(1)式および(2)式を同時に計算し、より高温に算出される方を固液共存線とした。また、エタノールおよび液相中アンチピリンの活量係数に対してWilson式⁴⁾とNRTL (Non-Random Two Liquids) 式⁴⁾を用いて比較した。まず、Wilson式を(3)式および(4)式に示す。

$$\ln \gamma_1 = -\ln(x_1 + \Lambda_{12}x_2) + x_2 \left[\frac{\Lambda_{12}}{x_1 + \Lambda_{12}x_2} - \frac{\Lambda_{21}}{\Lambda_{21}x_1 + x_2} \right] \quad (3)$$

$$\ln \gamma_2 = -\ln(x_2 + \Lambda_{21}x_1) - x_1 \left[\frac{\Lambda_{12}}{x_1 + \Lambda_{12}x_2} - \frac{\Lambda_{21}}{\Lambda_{21}x_1 + x_2} \right] \quad (4)$$

これらの式において Λ_{12} 、 Λ_{21} は実験値を用いて最適化した。次にNRTL式を以下に示す。

$$\ln \gamma_1 = x_2^2 \left\{ \tau_{21} \left(\frac{G_{21}}{x_1 + x_2 G_{21}} \right)^2 + \frac{\tau_{12} G_{12}}{(x_2 + x_1 G_{12})^2} \right\} \quad (5)$$

$$\ln \gamma_2 = x_1^2 \left\{ \tau_{12} \left(\frac{G_{12}}{x_2 + x_1 G_{12}} \right)^2 + \frac{\tau_{21} G_{21}}{(x_1 + x_2 G_{21})^2} \right\} \quad (6)$$

$$\tau_{12} = \frac{g_{12} - g_{22}}{RT} \quad (7) \quad \tau_{21} = \frac{g_{21} - g_{11}}{RT} \quad (8)$$

$$G_{12} = \exp(-\alpha_{12} \tau_{12}) \quad (9)$$

$$G_{21} = \exp(-\alpha_{12} \tau_{21}) \quad (10)$$

NRTL式において、(7)式・(8)式中の $(g_{12} - g_{11})$ 、 $(g_{21} - g_{22})$ および(9)式・(10)式中の α_{12} は実験値を用いて最適化した。Figure 2に計算結果をそれぞれ併記した。図より、いずれの活量係数式を用いても、実測値をよく再現していることが示された。

5 結言

溶媒蒸気圧下におけるエタノール+アンチピリン系の固液平衡関係を直接測温法により測定した。測定点のみからは固液平衡のタイプは不明であるが、単純共晶系であるとし、活量係数モデルであるSchroder-van Laar式を用いた。活量係数式にはWilson式とNRTL式を用いた。どちらの活量係数式を用いた場合も実測値を良好に再現することが可能であった。

6 謝辞

本研究は平成26年度物質・デバイス領域共同研究(課題番号2014090)の一環として行われたものです。ここに謝意を示します。

【参考文献】

- 1) 吉村敏, 裁判化学 南山堂, (1983) pp.118-128
- 2) Tsuji, T. et al., *Fluid Phase Equilibria*, 257, (2007) pp.183-189.
- 3) Ott, J. B. et al., *J. Chem. Thermodynamics*, 15, (1983) pp.267-278.
- 4) 大江修造, 分離のための相平衡の理論と計算 講談社, (2012) pp.68-185.
- 5) Domalski, S. and Hearing, D., *J. Phys. Chem. Ref. Data*, 25, (1996) pp.50.
- 6) Agrarian, S. et al., *Exact and Soil Sciences*, 8(1), (2002) pp.91-100.