

常圧下におけるエタノール + アンチピリン系および エタノール + 水 + アンチピリン系の固液平衡関係測定と相関

日大生産工(院) ○下山 雄也, 日大生産工 保科 貴亮
マレーシア工科大 辻 智也, 日大生産工 日秋 俊彦

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解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し精製される。¹⁾ 常温近傍における純溶媒に対する薬理活性物質の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、混合溶媒に対して皆無である。一般に、良溶媒同士を混合した溶媒の溶解度は純溶媒よりも高く、さらに混合溶媒に共沸点が存在すれば、溶媒を蒸発させても溶媒の組成は変化しないため、蒸発晶析や噴霧プロセスへの利用において有利である。本研究では、薬理活性物質のモデルとして解熱・鎮痛作用のあるアンチピリンを溶質に、エタノール + アンチピリンおよびエタノールと水のモル比が 4 : 1 のときエタノール + 水 + アンチピリンの固液平衡関係を測定し活量係数モデルを用いて相関をした。

2 実験方法および測定方法

装置は直接測温法により測定するものであり、既報²⁾のとおりである。セルは耐圧 1 MPa、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(株) 鹿一級)を 313 K以上ではシリコンオイル(信越化学工業(株) KF-96)をそれぞれ使用した。測定中の安全を確保するため、10 MPaダイアフラム圧力計を接続してセル内の圧力を測定できる。熱媒を加熱してセル内の試料を均一相とした後、投込み式ハンディークーラー(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 2 s間隔で記録した。試料温度の経時変化に対して過冷却過程での温度の極大値を固液共存限界とした。エタノールは関東化学(株)、純度 99.5 %特級試薬を、アンチピリンは東京化成工業(株)、純度 99.0 %一級試薬を精製せずにそのまま使用した。

3 実験結果および相関

得られるデータの健全性はシクロヘキサン + ナフタレンの固液平衡関係を測定し、文献値^{3,4,5)}と相対誤差 0.05 % 以内で一致していることを確認している。

Figs. 1 - 2 にエタノール + アンチピリン、エタノール + 水 + アンチピリンの固液平衡関係を示した。アンチピリン、エタノールの融点と融解エンタルピーは文献値^{6,7)}を用い、エタノール 80 mol%の水溶液の融点と融解エンタルピーは文献値^{7,8,9)}を内挿して融点を 157.6 K、融解エンタルピーを 8594.8 J と仮定した。いずれの系についても、溶媒の濃度がアンチピリン増加し融点は減少した。融点から固液平衡の形式を判別するのは困難だが、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(1)、(2)式のSchroder-van Laar式¹⁰⁾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 and Ethanol + water + Antipyrine under atmospheric pressure

Yuya SHIMOYMA, Taka-aki HOSHINA, Tomoya TSUJI, Toshihiko HIAKI.

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

ここで、 x_1 は溶媒であり、 x_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(J/mol)、融点である(K)。相関では高温に算出されるアンチピリンの析出に対応する(2)式で計算し固液共存線とした。また、どの溶媒が常温下で分離に有利かの比較をするために Fig. 3に水 + アンチピリン系⁹⁾の固液平衡関係も併記した。活量係数式に用いた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} は推奨値である 0.3 用いて最適化した。Figs. 2 - 4に計算結果をそれぞれ併記した。図より、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+アンチピリン系およびエタノール + 水 + 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。融点の組成依存性より、単純共晶系であると仮定し、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 NRTL 式を用いた。実測値を良好に再現した。常温付近の 298 Kで3つの溶解度を比較するとエタノール + 水 $\geq$ エタノール > 水の順にアンチピリンに対する溶解度は大きくなった。このことから共沸をもつ混合溶媒の方が純溶媒よりも分離に有利であると考えられる。

【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) B. Peter, et al., *J. Chem. Eng. Data.*, **30**, (1985) pp.403-409. 4) F. Heric, et al., *J. Chem. Eng. Data.*, **15**, (1970) pp.13-17. 5) E. Acree, et al., *Int. J. Pharm.*, **31**, (1986) pp.225-230. 6) Agrarian, S. et al., *Exact*

and Soil Sciences, **8**(1), (2002) pp.91-100. 7) Domalski, S. and Hearing, D., *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **25**, (1996) pp.50. 8) Ott JB, et al., *J. Chem. Thermodyn.*, **11**, (1979) pp.739-746. 9) 本澤 昂也, 卒業論文, 日本大学生産工学部 (2016) pp.12. 10) 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.

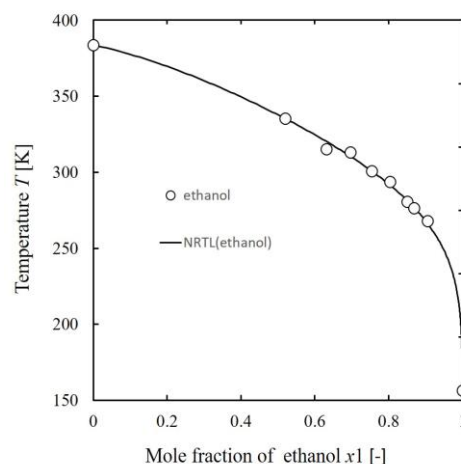


Fig. 1. エタノール + アンチピリンの固液平衡関係

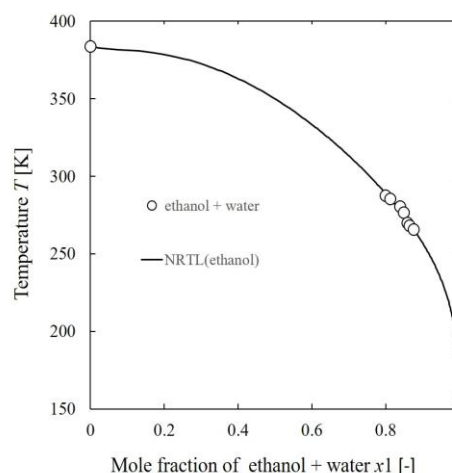


Fig. 2. エタノール + 水 + アンチピリンの固液平衡関係

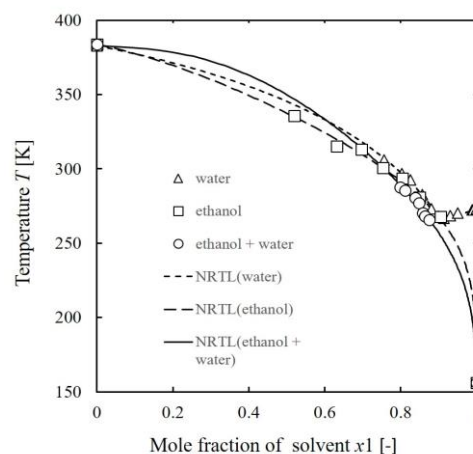


Fig. 3. それぞれの溶媒に対するアンチピリンの固液平衡関係の比較