

مقایسه نتایج مدل سازی ترمودینامیکی سیستم دو جزئی (کربن دی اکسید - دی متیل سولفو کسید) و سیستم سه جزئی (کربن دی اکسید - دی متیل سولفو کسید - آمپی سیلین) به کمک معادلات حالت مختلف

نادیا اسفندیاری

استادیار مهندسی شیمی، گروه مهندسی شیمی، واحد مرودشت، دانشگاه آزاد اسلامی، مرودشت، ایران

تاریخ دریافت: ۹۶/۰۴/۰۱ تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۴/۰۴

پیام نگار: esfandiari_n@miau.ac.ir

چکیده

قابلیت جذب زیستی و حلالیت مواد دارویی متناسب با کاهش اندازه ذرات آنها افزایش می یابد. یکی از روش های کاهش اندازه ذرات، استفاده از کربن دی اکسید فوق بحرانی به عنوان ضد حلال است. از جمله مزیت های این فرایند این است که دما در این فرایند بالا نمی رود و ماده دارویی دستخوش تغییر در ساختار نخواهد شد. فرایند ضد حلال گازی در هر محدوده دما و فشار روی نمی دهد. بنابراین، قبل از انجام آزمایشها، باید محدوده دمایی و فشار لازم به منظور انجام این فرایندها را به دست آورد. برای تعیین دما و فشار قابل قبول مدل سازی ترمودینامیکی فرایند ضروری است. در فرایند ضد حلال گازی باید ضد حلال قابلیت آمیختگی مطلوبی با حلال داشته باشد. به همین منظور، در این تحقیق ابتدا مدل سازی دو جزئی کربن دی اکسید و دی متیل سولفو کسید، و سپس سیستم سه جزئی کربن دی اکسید - دی متیل سولفو کسید - آمپی سیلین بررسی خواهد شد. برای مدل سازی از معادله حالت استفاده می شود. در این مطالعه مدل سازی با معادلات حالت ردلیش - کوانگ، سو و سو - ردلیش - کوانگ انجام شده و نتایج آن با هم مقایسه می شود.

کلیدواژه ها: مدل سازی ترمودینامیکی، کربن دی اکسید، دی متیل سولفو کسید، آمپی سیلین، ضد حلال گازی، معادله حالت ردلیش - کوانگ، سو و سو - ردلیش - کوانگ.

۱. مقدمه

حلالیت، کاهش اندازه ذرات است. با کاهش اندازه ذرات، سطح موثر در تماس حل شونده و حلال افزایش می یابد و در نتیجه میزان حلالیت بالا خواهد رفت. روش های قدیمی کاهش اندازه ذرات مشکلاتی پیش می آورد. مثلاً، استفاده از خشک کن پاششی و آسیاب کردن به منظور کاهش اندازه ذرات معمولاً در دمای بالا

حلالیت بیشتر مواد دارویی در آب کم است. حلالیت کم مواد دارویی، باعث کاهش قابلیت جذب زیستی آن می شود. در نتیجه، میزان مصرف دارو بالا می رود. یکی از روش های افزایش توان

* مرودشت، دانشگاه آزاد اسلامی، گروه مهندسی شیمی

ترمودینامیکی بهینه فرایند ضد حلال گازی مطالعه کردند. سیستم سه جزئی (کربن دی‌اکسید - استون - اسید بنزوئیک) را بررسی کرد. کمینه فشار در منحنی تغییرات حجم این سیستم سه جزئی در دمای ۲۹۰ کلوین ۴/۶ مگاپاسکال محاسبه شد. آنان سیستم سه جزئی (اتن - استون - اسید بنزوئیک) را نیز مطالعه و کمینه فشار در دمای ۲۷۶ کلوین ۳/۸ مگاپاسکال به دست آمد. موکوپادهایی^۵ و دالوی^۶ [۱۲] حجم مولی جزئی حلال‌ها را در سیستم دو جزئی (حلال - کربن دی‌اکسید) برای پیش بینی حلالیت جامد مطالعه کردند. تأثیر رفتار فازها بر سیستم حلال - ضدحلال در فرایند ضد حلال گازی بررسی شد. از معادله حالت پنگ-رابینسون سود جستند. حل شونده پاراستامول در نظر گرفته شد [۱۳].

ژیی^۷ و همکارانش [۱۴] انبساط حجمی فاز مایع برای کربن دی‌اکسید و مجموعه‌ای از حلال‌ها چون تولوئن، استون و اتیل استات را مدل‌سازی کردند. داده‌های تعادلی سیستم دو جزئی (کربن دی‌اکسید - دی‌متیل سولفوکسید) در محدوده دمایی ۲۸۰ تا ۳۷۰ کلوین و فشارهای بالاتر از ۱۵ مگا پاسکال بررسی شد [۱۵]. سو^۸ و همکارانش [۱۶] از معادلات حالت سو-ردلیش-کوانگ^۹ و پنگ-رابینسون^{۱۰} برای مدل‌سازی ترمودینامیکی سیستم‌های دو تایی کربن دی‌اکسید و حلال‌هایی چون استون، دی‌متیل سولفوکسید، استونیتریل، اتیل استات، اتانول، بنزن، نرمال هگزان و نرمال پنتان با روش ضد حلال سیال فوق بحرانی سود جستند.

رفتار فازی سیستم سه جزئی (کربن دی‌اکسید - اتیل استات - اسکارول) به منظور کاربرد در فرایند ضد حلال گازی مطالعه شد [۱۷]. انبساط حجمی و تعادل فازی سیستم‌های دو جزئی شامل کربن دی‌اکسید و حلال شامل استون، دی‌متیل سولفوکسید مطالعه و بررسی شد [۱۸]. اسفندیاری و قریشی [۱۹] با داده‌های حاصل از بهینه‌سازی شرایط عملیاتی با مدل‌سازی ترمودینامیکی، موفق به مطالعه تولید نانو ذرات آمپی سیلین با روش ضد حلال گازی شدند. تأثیر پارامترهای دما، فشار، شدت افزودن ضد حلال و غلظت اولیه محلول را بر روی اندازه ذرات بررسی کردند.

قابلیت آمیختگی کربن دی‌اکسید به عنوان ضد حلال و دی‌متیل

صورت می‌گیرد و دمای بالا باعث از بین رفتن ماهیت ماده دارویی می‌شود. یا در روش تبلور، امکان وجود حلال در محصول نهایی وجود دارد. در چند دهه گذشته استفاده از سیال فوق بحرانی^۱ به منظور ریز کردن ذرات به عنوان روش جایگزین معرفی و مورد توجه قرار گرفته است. این روش مزایایی دارد. یکی از مزایای این روش محصولی بدون حلال آلی است و توزیع اندازه ذرات با تغییر شرایط عملیاتی قابل کنترل است [۱]. یکی از فرایندها برای ریز کردن ذرات با سیال فوق بحرانی، ضد حلال گازی^۲ است. در این فرایند ابتدا ماده مورد نظر درون حلال آلی حل و سپس درون کریستالیزور قرار می‌گیرد و آنگاه سیال فوق بحرانی در شرایط فوق بحرانی به آن وارد و درون حلال آلی حل می‌شود. با توجه به این‌که هر حلال، قابلیت حل مشخصی دارد، بعد از اشیاع شدن حلال، ماده حل شونده که قابلیت انحلال کمتری در رقابت با سیال فوق بحرانی دارد، از حلال جدا و به صورت ذرات جامد مشاهده می‌شود [۲].

تحقیقات زیادی برای تولید نانو ذرات با فرایند ضد حلال گازی به صورت آزمایشگاهی صورت گرفته است [۳-۸]. بدیلا^۳ و همکارانش در سال ۲۰۰۰ [۹]، شرایط و محدودیت‌های ترمودینامیکی برای رسیدن به شرایط بهینه فرایند ضد حلال گازی را مطالعه کردند. آنان دریافتند که بهره‌گیری از تعریف کلاسیک انبساط حجمی که بر اساس حجم کل تعریف می‌شود، شرایط یکسانی را برای تمام حلال‌ها فراهم می‌آورد و نمی‌تواند برای انتخاب شرایط بهینه فرایند ضد حلال گازی به کار رود. علت آن است که محاسبه تغییرات انبساط حجمی برای حلال‌های مختلف منحنی یکسانی را نمایش داد. بنابراین، تعریف جدیدی بر مبنای حجم مولی ارائه دادند. شریعتی و پیترز^۴ [۱۰] تعادل فازی سیستم سه جزئی (کربن دی‌اکسید-۱- پروپانول - اسید سالسیلیک) را به صورت آزمایشگاهی مطالعه کردند. در این مطالعه، کربن دی‌اکسید نقش ضد حلال و ۱- پروپانول نقش حلال و اسید سالسیلیک نقش حل شونده را داشت. آزمایشها در غلظت ضد حلال ۸ تا ۹۰/۶ درصد مولی و دمای ۳۶۷ تا ۲۷۳ کلوین و فشار ۱ تا ۱۲/۵ مگاپاسکال صورت گرفت. بدیلا و همکارانش [۱۱] روی انتخاب شرایط

5. Mukhopadhyay

6. Dalvi

7. Zhiyi

8. Su

9. Soave-Redlich-Kowang

10. Peng-Robinson

1. Supercritical Fluid

2. Gas Antisolvent (GAS)

3. Badilla

4. Peters

$$\frac{\hat{\phi}_2^L}{\hat{\phi}_2^V} x_2 - y_2 = 0 \quad (3)$$

$$\frac{\hat{\phi}_3^L}{\hat{\phi}_3^V} x_3 - y_3 = 0 \quad (4)$$

$$\frac{\phi_3^S}{\hat{\phi}_3^L} - x_3 = 0 \quad (5)$$

مجموع جزء مولی هر فاز یک می‌شود. بنابراین، دو معادله به چهار معادله بالا اضافه می‌شوند. در معادلات بالا، x ، جزء مولی فاز مایع، و y جزء مولی فاز بخار است. اندیس ۱ مربوط به ضد حلال، اندیس ۲ مربوط به حلال، و اندیس ۳ مربوط به حل شونده است. $\hat{\phi}_i^L$ ضریب فوگاسیته جزء i در مخلوط در فاز مایع، $\hat{\phi}_i^V$ ضریب فوگاسیته جزء i در مخلوط در فاز بخار و ϕ_3^S ضریب فوگاسیته آمپی سیلین در فاز جامد است. برای محاسبه ضریب فوگاسیته فاز مایع و بخار به یک معادله حالت نیاز داریم. خواص مربوط به فاز مایع با L ، خواص فاز گاز با V و فاز جامد با S نشان داده شده است. در صورتی که مدل‌سازی سیستم دو جزئی مورد نظر باشد، از معادلات (۲) و (۳) استفاده می‌شود. به منظور مدل‌سازی سیستم سه جزئی از معادلات (۲) تا (۵) بهره گرفته می‌شود.

شکل استاندارد معادله حالت ردلیش-کوانگ، سو، سو-ردلیش-کوانگ به همراه پارامترهای مربوط به هر معادله در جدول (۱) درج شده است [۲۰].

در این معادلات P فشار، R ثابت گازها، T دما و v حجم مولی است. a ، b ، و α پارامترهای معادلات حالت اند. T_c و P_c دما و فشار بحرانی است. ω ضریب بی مرکزی است.

به منظور محاسبه ضریب فوگاسیته هر جزء در مخلوط فازهای مایع و بخار، با بهره‌گیری از معادلات حالت، از معادلات مندرج در جدول (۲) استفاده شد.

در این معادلات، $\hat{\phi}_i$ فوگاسیته جزء i در مخلوط و Z ضریب تراکم پذیری است. A_i و B_i پارامترهای معادلات حالت برای جزء i به صورت خالص، A و B پارامترهای معادلات حالت برای کل مخلوط است. با جایگزینی ضریب تراکم پذیری فاز مایع، فوگاسیته جزء i در فاز مایع محاسبه می‌شود و با جایگزینی ضریب تراکم‌پذیری فاز بخار در معادلات بالا، مقدار فوگاسیته در فاز بخار محاسبه می‌شود.

سولفوکسید به عنوان حلال در دما و فشار فرایند باید بررسی شود. بنابراین، مطالعه مدل تعادل فاز و انبساط حجمی برای تعیین شرایط بهینه دما و فشار، قبل از انجام آزمایشها ضروری است. در این تحقیق، سیستم دو جزئی کربن‌دی‌اکسید-دی‌متیل سولفوکسید و سه جزئی کربن‌دی‌اکسید-دی‌متیل سولفوکسید-آمی سیلین با معادلات حالت ردلیش-کوانگ، سو، سو-ردلیش-کوانگ بررسی شد. انبساط حجمی و تعادل فازها و تغییرات جزئی مولی آمپی سیلین مطالعه شد. بر اساس نمودارهای حاصل از مدل، شرایط عملیاتی فرایند به دست آمد. اعتبار مدل بررسی شد.

۲. مدل‌سازی

ترسیب ذرات حل‌شونده در فرایند ضد حلال‌گازی در هر دما و فشاری صورت نمی‌گیرد. از سوی دیگر، بررسی قابلیت امتزاج کربن‌دی‌اکسید به عنوان ضد حلال و دی‌متیل سولفوکسید به عنوان حلال در دما و فشار فرایند ضروری است، زیرا یکی از شرایط فرایند ضد حلال‌گازی موفق، امتزاج‌پذیری مطلوب حلال و ضد حلال است. پس، مطالعه مدل تعادل فاز و انبساط حجمی به منظور تعیین شرایط بهینه دما و فشار مهم و ضروری است. در ابتدا، تغییرات حجم مولی محلول به کمک این رابطه محاسبه می‌شود:

$$\frac{\Delta v}{v} = \frac{v(T, P) - v_0(T, P_0)}{v_0(T, P_0)} \quad (1)$$

در این رابطه، $\frac{\Delta v}{v}$ تغییرات حجم مولی نسبی، $v(T, P)$ حجم مولی فاز مایع در دما و فشار سیستم و $v_0(T, P_0)$ حجم مولی حلال خالص در دمای سیستم و در فشار جوئی است [۱۹].

در فرایند ضد حلال‌گازی، سه فاز (جامد، مایع و بخار) در حال تعادل اند. از جمله شرایط تعادل برابری دما و فشار را باید برشمرد. علاوه بر آن، در حال تعادل فوگاسیته هر جزء در تمام فازها یکسان است، بنابراین می‌توان نوشت [۲۰ و ۲۱]:

$$\frac{\hat{\phi}_1^L}{\hat{\phi}_1^V} x_1 - y_1 = 0 \quad (2)$$

جدول ۱. معادله حالت (ردلیش-کوانگ)، (سُو) و (سُو-ردلیش-کوانگ) به همراه پارامترهای مربوط [۲۰].

پارامترها	معادله حالت	نام معادله حالت
$a_i(T) = 0.42748 \left(\frac{R^2(T_{ci})^{2.5}}{P_{ci}} \right)$ $b_i = 0.08664 \frac{RT_{ci}}{P_{ci}}$	$P = \frac{RT}{v-b} - \frac{a}{\sqrt{T}v(v+b)}$	ردلیش-کوانگ
$a_i(T) = 0.42748 \left(\frac{R^2(T_{ci})^2}{P_{ci}} \right)$ $b_i = 0.08664 \frac{RT_{ci}}{P_{ci}}$ $\alpha_i = [1 + (0.48508 + 1.55171\omega_i - 0.15613\omega_i^2)(1 - T_{ri}^{0.5})]^2$	$P = \frac{RT}{v-b} - \frac{a\alpha}{v(v+b)}$	سُو
$a_i = 0.42748 \frac{(RT_{ci})^2}{P_{ci}} [1 + m_i(1 - \sqrt{T_{ri}})]^2$ $m_i = 0.48 + 1.574\omega_i - 0.176\omega_i^2$ $b_i = 0.08664 \frac{RT_{ci}}{P_{ci}}$	$P = \frac{RT}{v-b} - \frac{a}{v(v+b)}$	سُو-ردلیش-کوانگ

جدول ۲. ضریب فوگاسیته هر جزء در مخلوط فازهای مایع و بخار [۲۰].

ضریب فوگاسیته	معادله حالت
$\hat{\varphi}_i = \exp \left[\frac{B_i}{B} (\hat{\varphi}_i - 1) - \ln(z-B) + \frac{A}{B} \left(\frac{B_i}{B} - 2 \sqrt{\frac{A_i}{A}} \right) \ln \left(1 + \frac{B}{z} \right) \right]$	ردلیش-کوانگ
$\hat{\varphi}_i = \exp \left[\frac{B_i}{B} (z-1) - \ln(z-B) + \frac{A}{B} \left(\frac{B_i}{B} - \frac{2}{\alpha\alpha} \sum_j y_j (a\alpha)_{ij} \right) \ln \left(1 + \frac{B}{z} \right) \right]$	سُو
$\hat{\varphi}_i = \exp \left[(z-1) \frac{B_i}{B} - \ln(z-B) - \frac{A}{B} \left(\frac{2A_i^{0.5}}{A^{0.5}} - \frac{B_i}{B} \right) \ln \left(\frac{z+B}{z} \right) \right]$	سُو-ردلیش-کوانگ

۳. نتایج مدل سازی

۳-۱ نتایج مدل سازی سیستم دو جزئی (کربن دی اکسید -

دی متیل سولفوکسید)

حلال و ضد حلال در فرایند ضد حلال سازی باید چنان اختیار شوند که ضد حلال به خوبی در حلال حل شود و حل شونده را در خود حل نکند. بنابراین، قابلیت امتزاج حلال و ضد حلال در این فرایند مهم است. پس، در مدل سازی ابتدا سیستم دو جزئی حلال و ضد حلال را در نظر می گیریم و تغییرات سیستم را بررسی می کنیم. در ابتدا مدل سازی با معادله حالت ردلیش-کوانگ انجام شد. تغییرات حجم مولی نسبی با فشار در دمای فرایند از مدل سازی قابل بررسی است. در شکل (۱)، منحنی نمایش تغییرات حجم مولی

از آنجایی که معادله حالت نمی تواند رفتار فاز جامد را پیش بینی کند، برای محاسبه فوگاسیته حل شونده در فاز جامد باید از معادله دیگری سود جست. فوگاسیته فاز جامد به کمک معادله زیر محاسبه می شود [۱۹]:

$$\ln \varphi_3^s = \ln \varphi_3^L + \frac{\Delta H_{tp}}{R} \left(\frac{1}{T_{tp}} - \frac{1}{T} \right) + \frac{v_{tp}}{RT} (P - P_{tp}) \quad (6)$$

در این معادله، φ_3^s فوگاسیته حل شونده در فاز جامد، φ_3^L فوگاسیته حل شونده در فاز مایع، ΔH_{tp} گرمای نهان ذوب در نقطه سه گانه، T_{tp} دمای نقطه سه گانه، P_{tp} فشار نقطه سه گانه، v_{tp} حجم مولی حل شونده در نقطه سه گانه است.

$$v = x_1 \bar{v}_1 + x_2 \bar{v}_2 \quad (7)$$

در فشارهای پایین، چون $\bar{v}_1 < \bar{v}_2$ با افزایش کربن‌دی‌اکسید حل شده در حلال، حجم مولی مایع در محلول، v ، کاهش می‌یابد. پس از آن یک کمینه در شکل مشاهده می‌شود، که در آن نقطه حجم مولی جزئی دو ترکیب با هم برابرند ($\bar{v}_1 = \bar{v}_2$) و بعد از آن مقدار v افزایش می‌یابد زیرا $\bar{v}_1 > \bar{v}_2$ [۲۲].

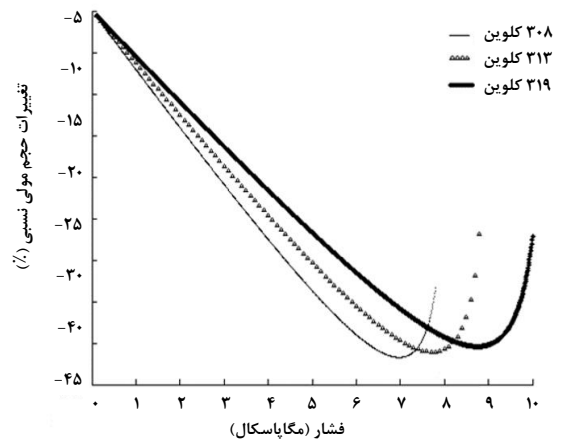
$$\left(\frac{\partial v}{\partial x_1}\right)_{P,T} = (\bar{v}_1 - \bar{v}_2) \quad (8)$$

با توجه به این که حجم مولی مایع تابعی از دما، فشار و جزء مولی کربن‌دی‌اکسید است [۲۲].

$$\frac{dv}{dx_1} = \left(\frac{\partial v}{\partial P}\right)_{T,x_1} \frac{dP}{dx_1} + \left(\frac{\partial v}{\partial x_1}\right)_{T,P} \quad (9)$$

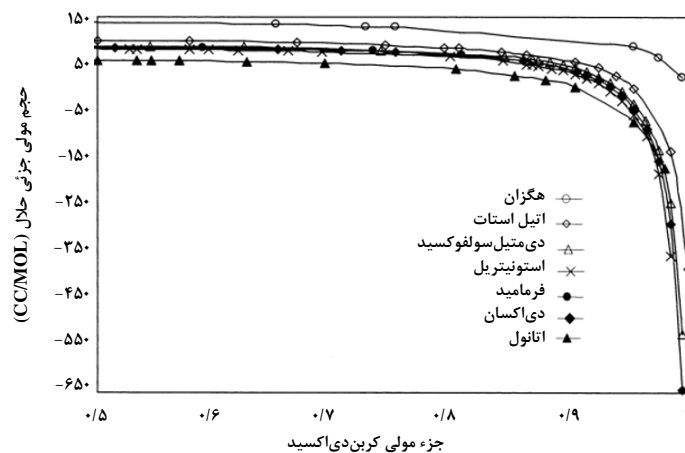
جمله اول سمت راست معادله (۹) مقداری منفی و کوچک است و جمله دوم ابتدا منفی و سپس مثبت می‌شود. در نتیجه، حجم مولی مایع در ابتدا کاهش و سپس با حل شدن کربن‌دی‌اکسید افزایش می‌یابد. ماخویدمایایی، حجم مولی جزئی دی‌اکسید کربن و دی‌متیل سولفوکسید را به صورت تابعی از جزء مولی کربن‌دی‌اکسید در فاز مایع محاسبه کرد. نتایج محاسبات او در شکل‌های (۲) و (۳) آورده شده است [۲۲].

نسبی به صورت تابعی از دما و فشار مشاهده می‌شود. با مشاهده تغییرات حجم مولی نسبت به فشار در دمای ۳۰۸ کلوین، کمینه فشار برابر ۷ مگاپاسکال به دست می‌آید. با توجه به این که کربن‌دی‌اکسید در حلال‌های آلی بخوبی قابل انحلال است، حل شدن آن باعث کاهش حجم مولی جزئی و چگالی می‌شود. در این شکل یک نقطه کمینه و بعد از آن افزایش ناگهانی در حجم در فشارهای بالاتر از این نقطه مشاهده می‌شود.

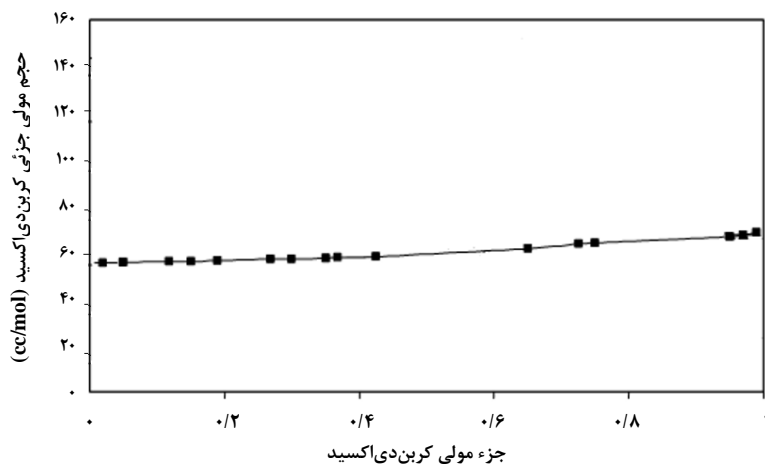


شکل ۱. تغییرات حجم مولی نسبی فاز مایع بر حسب فشار، محاسبه شده توسط معادله ردلیش-کوانگ برای سیستم دو جزئی (کربن‌دی‌اکسید-دی‌متیل سولفوکسید) در دمای ۳۰۸، ۳۱۳ و ۳۱۹ کلوین.

با بررسی تعریف حجم مولی مایع بر اساس حجم مولی جزئی می‌توان روند مشاهده شده در شکل (۱) را توضیح داد [۲۲].



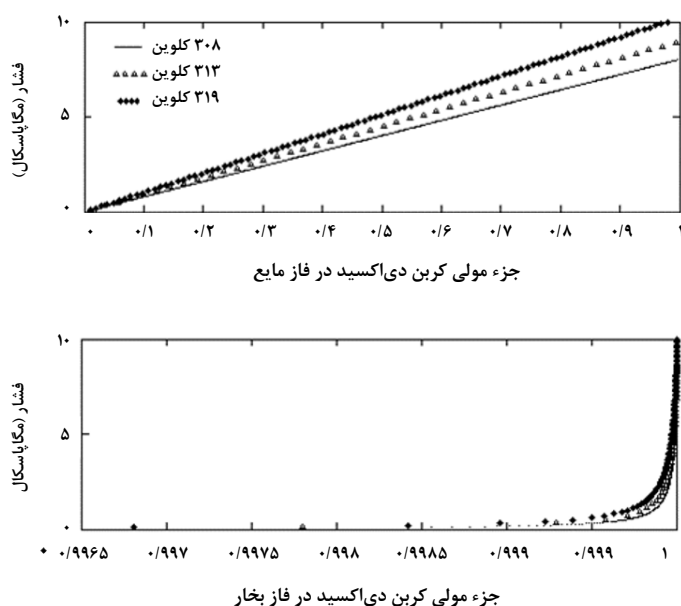
شکل ۲. حجم مولی جزئی حلال‌ها بر حسب جزء مولی کربن‌دی‌اکسید در دمای کلوین ۲۹۸ در سیستم دو جزئی حلال-کربن‌دی‌اکسید [۲۲].



شکل ۳. حجم مولی جزئی کربن دی‌اکسید بر حسب جزء مولی کربن دی‌اکسید در دمای ۲۹۸ کلوین در سیستم دو جزئی هگزان- کربن دی‌اکسید [۲۲].

بنابراین، بررسی امتزاج پذیری در دما و فشارهای مورد نظر به منظور انتخاب دما و فشار بهینه مهم است. بنابراین، در مدل‌سازی تغییرات فشار و جزء مولی کربن دی‌اکسید در فشار و دماهای متفاوت بررسی شد. نتایج حاصل از آن در شکل (۴) مشاهده می‌شود. بنابر نتایج به دست آمده، امتزاج‌پذیری با افزایش دما و فشار افزایش می‌یابد.

مطابق شکل (۱) کمینه فشار در نمودارها تابعی از دمای عملیات است. مقدار این کمینه با افزایش دما، افزایش یافته است. کمینه فشار، به ترتیب، ۷، ۷/۸ و ۸/۷ مگاپاسکال در دمای ۳۰۸، ۳۱۳ و ۳۱۹ کلوین به دست آمد. در فرایند ضد حلال گازی باید ضد حلال را چنان اختیار کرد که به خوبی درون حلال حل شود و حل شونده درون آن حل نشود.



شکل ۴. مقایسه تعادل مایع- بخار برای سیستم دو جزئی (کربن دی‌اکسید- دی متیل سولفوآکسید) در دمای ۳۰۸، ۳۱۳ و ۳۱۹ کلوین بر اساس معادله حالت ردلیش- کونگ.

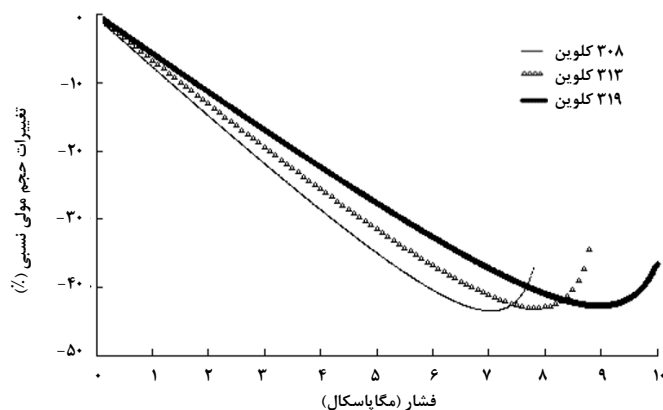
افزایش کمی در حلالیت آمپی سیلین در فشار پایین مشاهده می‌شود و سپس در محدوده فشار ۶/۱ تا ۹ مگاپاسکال یک کاهش شدید دیده شد. کمینه مقدار آمپی سیلین در فاز مایع در فشار بالاتر از ۹ مگاپاسکال دیده شد. آمپی سیلین در این سیستم سه جزئی ترکیبی است که یا در فاز مایع قرار دارد یا جامد. در ابتدای فرایند آمپی سیلین درون حلال دی متیل سولفوکسید حل شده است. این مایع درون سل قرار می‌گیرد. سپس کربن‌دی‌اکسید با دبی مشخص به سیستم تزریق می‌شود. کربن‌دی‌اکسید درون حلال، دی متیل سولفوکسید، حل می‌شود. از آنجا که هر حلالی قدرت انحلال تعریف شده و محدودی دارد، تا حدی این کربن‌دی‌اکسید را حل می‌کند و جزء مولی هر سه ترکیب و قطعاً آمپی سیلین در حین این فرایند تغییر می‌کند. این تغییرات تحت تأثیر نیروهای ربایشی بین مولکولی حلال و ضد حلال نیز قرار می‌گیرد. جایی که حلال دیگر قدرت انحلال کربن‌دی‌اکسید را ندارد، حلال میزانی از آمپی سیلین حل شده درون خود را از سیستم دفع می‌کند تا کربن‌دی‌اکسید را جایگزین آن کند. در این جا ذرات آمپی سیلین به صورت جامد با توزیع اندازه ذرات جدید، درون سیستم ترسیب می‌شود. در این نقطه میزان آمپی سیلین در فاز مایع به کمترین حد خود می‌رسد. با توجه به شکل (۶)، در فشار ۹ مگاپاسکال میزان زیادی از آمپی سیلین در سیستم رسوب می‌کند. بنابراین، برای ترسیب آمپی سیلین در سیستم سه جزئی (کربن‌دی‌اکسید- دی متیل سولفوکسید- آمپی سیلین) در دمای ۳۰۸ کلون، فشار عملیاتی حتماً باید بالاتر از ۹ مگاپاسکال باشد.

تغییرات حجم مولی با فشار در دماهای مختلف برای سیستم دو جزئی (کربن‌دی‌اکسید- دی متیل سولفوکسید) به کمک معادله حالت سو بررسی شد. نتایج حاصل از مدل‌سازی با معادله حالت سو در شکل (۵) نشان داده شده است. همان‌طور که در شکل مشاهده می‌شود، کمینه فشار مشاهده شده با معادله حالت سو در دمای ۳۰۸، ۳۱۳، ۳۱۹ کلون، به ترتیب، ۷، ۷/۹ و ۸/۸ مگاپاسکال به دست آمد. معادله حالت سو- ردلیش- کوانگ برای همین سیستم دو جزئی کمیته فشار، ۷/۱، ۷/۹ و ۸/۹ مگاپاسکال را در دمای ۳۰۸، ۳۱۳ و ۳۱۹ کلون نشان داد.

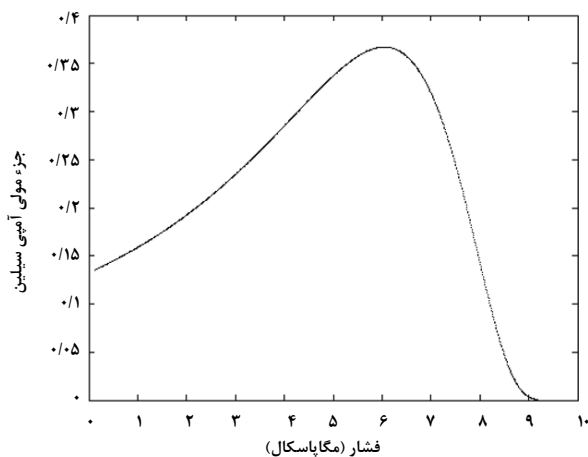
در مطالعه صورت گرفته روی این سیستم دو جزئی، به کمک با معادله حالت پنگ-رابینسون در دمای ۳۰۸، ۳۱۳ و ۳۱۹ کلون در نمودار تغییرات حجم مولی با فشار، کمینه فشار مقادیر ۷، ۷/۷۴ و ۸/۵ مگاپاسکال به دست آمد [۱۹]. سو و همکارانش [۱۶] در سال ۲۰۰۹ انبساط حجمی سیستم دو جزئی (کربن‌دی‌اکسید - دی متیل سولفوکسید) را با بهره‌گیری از معادله حالت VTPR در دمای ۳۰۸ کلون مطالعه کردند. آنان کمینه فشار در این دما را ۷/۶۵ مگاپاسکال به دست آوردند.

۲-۳ نتایج مدل‌سازی سیستم سه جزئی (کربن‌دی‌اکسید- دی متیل سولفوکسید- آمپی سیلین)

به منظور مدل‌سازی سه جزئی، برخی خواص آمپی سیلین از روش اشتراک گروه‌ها محاسبه شد [۲۳]. سپس مدل‌سازی سیستم سه جزئی بررسی شد. در شکل (۶) نتایج محاسبه شده برای سیستم سه جزئی را در دمای ۳۰۸ کلون مشاهده می‌کنید. در این شکل



شکل ۵. تغییرات حجم مولی نسبی فاز مایع بر حسب فشار، محاسبه شده از طریق معادله سو برای سیستم دو جزئی (کربن‌دی‌اکسید- دی متیل سولفوکسید) در دمای ۳۰۸، ۳۱۳ و ۳۱۹ کلون.

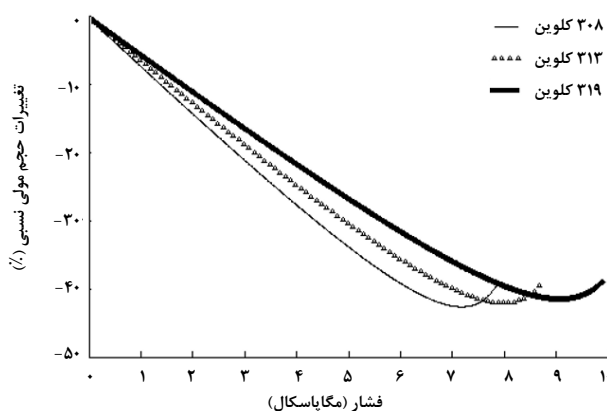


شکل ۶. حلالیت آمپی سیلین در فاز مایع انبساط یافته از طریق کربن دی اکسید فوق بحرانی در سیستم سه جزئی کربن دی اکسید- دی متیل سولفوکسید- آمپی سیلین با معادله حالت ردلیش- کوانگ در دمای ۳۰۸ کلوین.

در شکل (۷) تغییرات حجم مولی نسبی محاسبه شده در سیستم (سه جزئی کربن دی اکسید- دی متیل سولفوکسید- آمپی سیلین) را با فشار و دما مشاهده می کنید. در این شکل، معادله حالت ردلیش- کوانگ در نظر گرفته شده است. یک کمینه فشار در هر دما دیده می شود که بیشینه انبساط حجمی را در پی دارد. در این نقطه بیشینه مقدار کربن دی اکسید درون حلال دی متیل سولفوکسید حل شده است و به منظور انحلال مقدار بیشتری از آن، باید آمپی سیلین از فاز مایع خارج شود. در این نقطه است که آمپی سیلین شروع به ترسیب می کند. در واقع، آمپی سیلین از فاز مایع جدا و وارد فاز جامد می شود.

سیستم های ضد حلال - حلال - حل شونده مختلف رفتار متفاوتی بروز می دهند. بنابر نتایج بررسیها، ماهیت مخلوط کربن دی اکسید و حلال آلی عامل موثری بر چگونگی حلالیت حل شونده بود [۲۴-۲۷].

اسفندیاری و قریشی [۱۹] این سیستم سه جزئی را با معادله حالت پنگ-رابینسون بررسی کردند. تغییرات جزء مولی آمپی سیلین با تغییر فشار در فاز مایع مورد بررسی شد. در ابتدا مقدار آمپی سیلین با افزایش فشار، افزایش یافت و سپس با افزایش فشار یاخته از ۴/۵ به ۷/۳ مگاپاسکال کاهش شدیدی در حلالیت آمپی سیلین در فاز مایع مشاهده شد. کمینه مقدار حلالیت آمپی سیلین در فاز مایع در فشار بالاتر از ۷/۳ مگاپاسکال اتفاق افتاد.

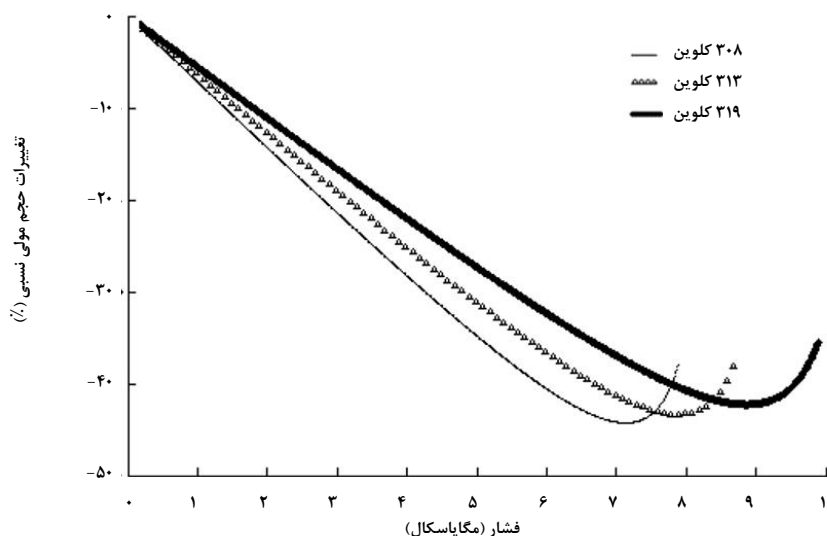


شکل ۷. تغییرات حجم مولی فاز مایع بر حسب فشار، محاسبه شده با معادله حالت ردلیش - کوانگ برای سیستم سه جزئی کربن دی اکسید - دی متیل سولفوکسید- آمپی سیلین در دمای ۳۰۸، ۳۱۳ و ۳۱۹ کلوین.

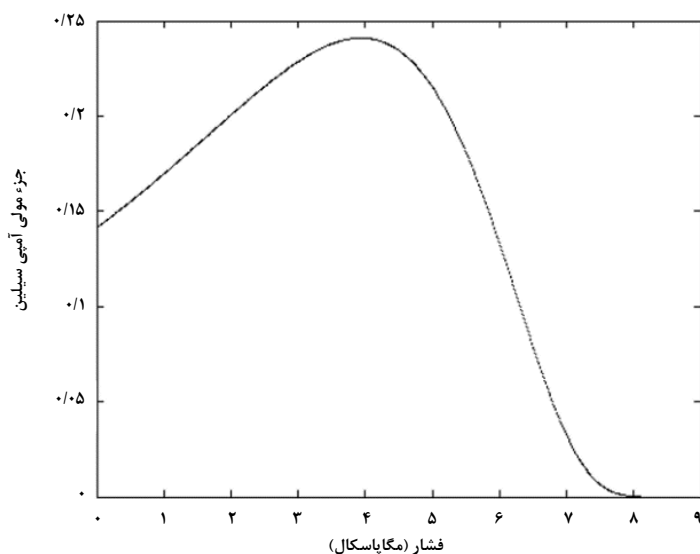
آمپی سیلین در دمای ۳۰۸، ۳۱۳ و ۳۱۹ کلوین، به ترتیب، مقادیر ۷/۳، ۷/۹۶ و ۸/۹ مگاپاسکال با بهره‌گیری از معادله حالت سو محاسبه شد (شکل ۸)). بنابر نتایج به دست آمده، با افزایش دما، کمینه فشار افزایش یافته است. با مقایسه کمینه فشار در سیستم دو جزئی و سه جزئی در یک دمای ثابت، اختلافی بین کمینه فشار محاسبه شده مشاهده می‌شود. مشابه این روند در معادله حالت ردلیش-کوانگ نیز پیش آمد. با مشاهده این کمینه فشار، دیده می‌شود که در فرایند ضد حلال گازی در دمای ۳۰۸ کلوین، فشار باید بالاتر از ۷/۳ مگاپاسکال باشد تا فرایند رسوب گذاری آمپی سیلین صورت پذیرد. در معادله حالت سو نتایج محاسبه شده برای جزء مولی آمپی سیلین بر حسب فشار برای سیستم سه جزئی در دمای ۳۰۸ کلوین نشان داد که، حلالیت آمپی سیلین در فشار پایین افزایش کمی دارد و سپس در محدوده فشار ۴/۱ تا ۸ مگاپاسکال کاهش شدیدی دیده شد. کمینه مقدار آمپی سیلین در فاز مایع در فشار بالاتر از ۸ مگاپاسکال دیده شد (شکل ۹)).

مطابق شکل (۷)، کمینه فشار با افزایش دما، افزایش می‌یابد. مقدار محاسبه شده کمینه فشار در دماهای ۳۰۸، ۳۱۳ و ۳۱۹ کلوین، به ترتیب، مقادیر ۷/۲، ۸ و ۹ مگاپاسکال در سیستم سه جزئی محاسبه شده است. مقدار کمینه فشار در دماهای ۳۰۸، ۳۱۳ و ۳۱۹ کلوین برای دو سیستم دو جزئی، به ترتیب، برابر ۷، ۷/۸ و ۸/۷ مگاپاسکال محاسبه شد. با بررسی مقدار فشار در سیستم دو جزئی و سه جزئی در یک دمای ثابت دیده می‌شود که مقدار آن در سیستم دو جزئی متفاوت از سیستم سه جزئی است. این اختلاف، ضرورت مطالعه سیستم سه جزئی را به منظور محاسبه شرایط بهینه فرایند مشخص می‌کند.

تغییرات حجم مولی برای سیستم دو جزئی کربن دی‌اکسید-دی متیل سولفوکسید با معادله حالت سو به دست آمد. کمینه فشار، به ترتیب، ۷، ۷/۹ و ۸/۸ مگاپاسکال در دماهای ۳۰۸، ۳۱۳ و ۳۱۹ کلوین محاسبه شد. کمینه فشار برای سیستم سه جزئی کربن دی‌اکسید-دی متیل سولفوکسید-



شکل ۸. تغییرات حجم مولی فاز مایع بر حسب فشار، محاسبه شده با معادله حالت سو برای سیستم سه جزئی کربن دی‌اکسید-دی متیل سولفوکسید-آمپی سیلین در دمای ۳۰۸، ۳۱۳ و ۳۱۹ کلوین.



شکل ۹. حلالیت آمپی سیلین در فاز مایع منبسط شده توسط کربن دی‌اکسید فوق بحرانی در سیستم سه جزئی کربن دی‌اکسید- دی متیل سولفوکسید- آمپی سیلین با معادله حالت سو در دمای ۳۰۸ کلوین.

سولفوکسید را در دمای ۳۰۸ کلوین به صورت آزمایشگاهی بررسی کردند [۱۵]. در جدول (۳) نتایج مقایسه‌ای بین جزء مولی کربن دی‌اکسید در فاز مایع حاصل از آزمایشهای آندرتا و همکارانش و مدل‌سازی سیستم دو جزئی کربن دی‌اکسید-دی متیل سولفوکسید با سه معادله حالت ردلیش- کوانگ، سو، سو- ردلیش- کوانگ درج شده است. اختلاف بین مقادیر آزمایشگاهی و مدل با انحراف نسبی متوسط نشان داده شده است. برای محاسبه اختلاف از معادله (۱۰) بهره گرفته شد:

$$AARD\% = \frac{100}{N} \sum_{k=1}^N \left| \frac{x_k^{cal} - x_k^{exp}}{x_k^{exp}} \right| \quad (10)$$

در این معادله AARD% میزان انحراف نسبی متوسط، N تعداد داده‌ها، x_k^{cal} جزء مولی کربن دی‌اکسید در فاز مایع محاسبه شده توسط مدل و x_k^{exp} جزء مولی کربن دی‌اکسید در فاز مایع حاصل از داده‌های آزمایشگاهی است.

میزان انحراف نسبی متوسط برای معادلات حالت ردلیش- کوانگ، سو و سو- ردلیش- کوانگ به ترتیب میزان ۱۲، ۱۲/۰۵ و ۱۲/۰۸۳ محاسبه شد.

نتیجه محاسبات با معادله حالت سو- ردلیش- کوانگ برای تغییرات حجم مولی سیستم، کمینه فشار ۷/۱، ۷/۹ و ۸/۹ مگاپاسکال را در دمای ۳۰۸، ۳۱۳ و ۳۱۹ کلوین نشان داد. از این نتایج در تولید نانو ذرات آمپی سیلین با فرایند ضد حلال گازی می‌توان بهره گرفت. با توجه به این که تولید ذرات با فرایند ضد حلال گازی در هر شرایط دما و فشار امکان‌پذیر نیست، برای تولید نانو ذرات در دمای ۳۰۸، ۳۱۳ و ۳۱۹ کلوین باید فشار سیستم حتماً بالاتر از کمینه فشارهای به دست آمده باشد. این کمینه فشار با مطالعه حلالیت آمپی سیلین در فاز مایع، مقدار ۷/۹ مگاپاسکال را در دمای ۳۰۸ کلوین نشان داد.

مقایسه حجم مولی سیستم دو جزئی و سه جزئی، تفاوتی را در کمینه شرایط عملیاتی در تمام معادلات حالت مورد بررسی نشان می‌دهد. بنابراین بررسی سیستم سه جزئی به منظور تعیین بهترین شرایط عملیاتی در سیستم تولید نانو ذرات با فرایند ضد حلال گازی ضروری است.

۳-۳ بررسی اعتبار مدل

آندرتا^۱ و همکارانش سیستم دو جزئی کربن دی‌اکسید- دی متیل

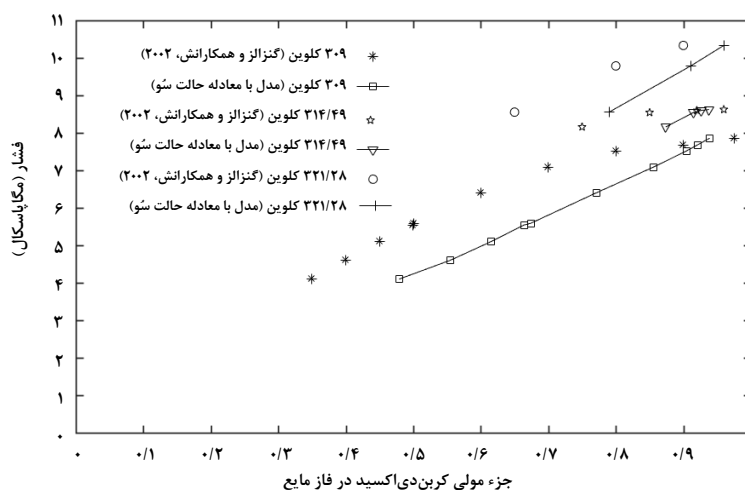
1. Andretta

جدول ۳. مقایسه جزء مولی کربن دی اکسید در فاز مایع حاصل از داده های آزمایشگاهی آندرتا و همکارانش و مدل.

فشار (مگا پاسکال)	جزء مولی کربن دی اکسید در فاز مایع آزمایشگاهی	جزء مولی کربن دی اکسید در فاز مایع محاسبه شده توسط مدل با معادله حالت ردلیش-کوانگ	جزء مولی کربن دی اکسید در فاز مایع محاسبه شده توسط مدل با معادله حالت سُو	جزء مولی کربن دی اکسید در فاز مایع محاسبه شده توسط مدل با معادله حالت سُو-ردلیش-کوانگ
۱	۰/۰۸	۰/۱۲۴۵	۰/۱۲۴۱	۰/۱۲۴۶
۲	۰/۱۸	۰/۲۴۹۱	۰/۲۴۸۱	۰/۲۴۹۳
۳	۰/۲۶	۰/۳۷۳۷	۰/۳۷۳۱	۰/۳۷۳۹
۴	۰/۳۳	۰/۴۹۸۱	۰/۴۹۷۹	۰/۴۹۸۶
۵	۰/۴۶	۰/۶۲۳۱	۰/۶۲۲۹	۰/۶۲۳۲
۶	۰/۵۳	۰/۷۴۷۵	۰/۷۴۷۱	۰/۷۴۷۸
۷	۰/۷	۰/۸۷۲۱	۰/۸۷۱۸	۰/۸۷۲۵
۸	۰/۹۹	۰/۹۹۶۹	۰/۹۹۶۱	۰/۹۹۷۱

گنزالز^۱ و همکارانش در سال ۲۰۰۲، سیستم دو جزئی کربن دی اکسید-دی متیل سولفوکسید را در دمای ۳۰۹/۴۱، ۳۱۴/۴۹ و ۳۲۱/۲۸ کلوین بررسی کردند [۲۸]. با مقایسه جزء مولی کربن دی اکسید در فاز مایع با توجه به نتایج آزمایشهای آنها و مدل سازی سیستم دو جزئی کربن دی اکسید-دی متیل سولفوکسید با معادلات حالت ردلیش-کوانگ، سُو، سُو-ردلیش-کوانگ، میزان انحراف نسبی متوسط محاسبه شد. میزان انحراف نسبی متوسط با نتایج معادلات حالت ردلیش-کوانگ، سُو، سُو-ردلیش-کوانگ در گنزالز و همکارانش و نتایج به دست آمده از معادله حالت سُو در سه دمای ۳۰۹، ۳۱۴/۴۹ و ۳۲۱/۲۸ کلوین را در شکل (۱۰) مشاهده می کنید.

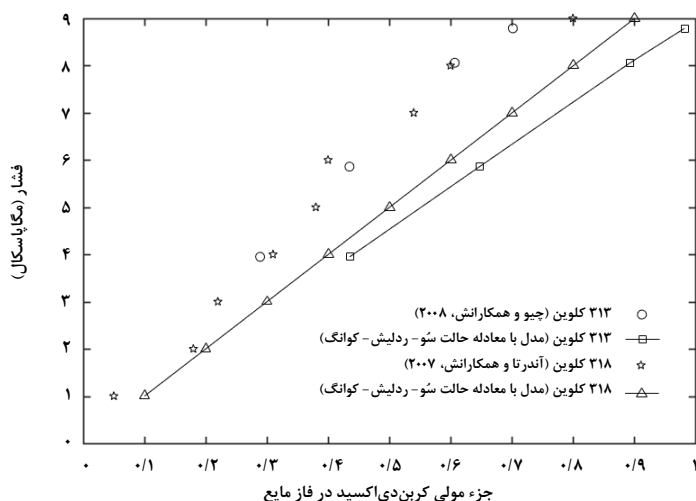
گنزالز^۱ و همکارانش در سال ۲۰۰۲، سیستم دو جزئی کربن دی اکسید-دی متیل سولفوکسید را در دمای ۳۰۹/۴۱، ۳۱۴/۴۹ و ۳۲۱/۲۸ کلوین بررسی کردند [۲۸]. با مقایسه جزء مولی کربن دی اکسید در فاز مایع با توجه به نتایج آزمایشهای آنها و مدل سازی سیستم دو جزئی کربن دی اکسید-دی متیل سولفوکسید با معادلات حالت ردلیش-کوانگ، سُو، سُو-ردلیش-کوانگ، میزان انحراف نسبی متوسط محاسبه شد. میزان انحراف نسبی متوسط با نتایج معادلات حالت ردلیش-کوانگ، سُو، سُو-ردلیش-کوانگ در



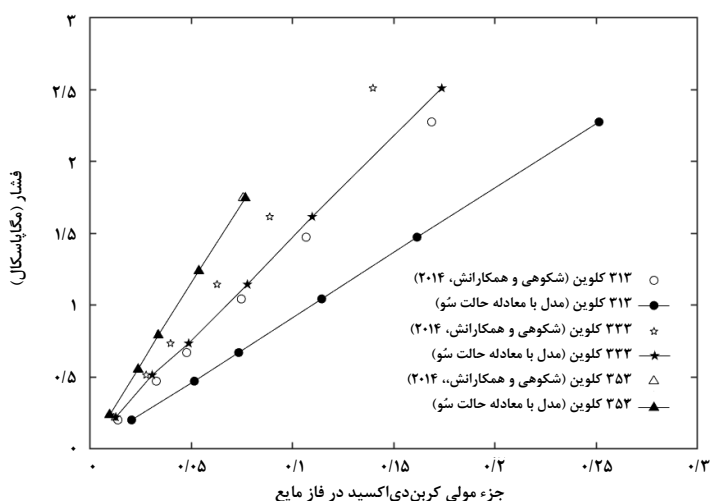
شکل ۱۰. مقایسه جزء مولی کربن دی اکسید در فاز مایع در سیستم دو جزئی کربن دی اکسید-دی متیل سولفوکسید حاصل از نتایج آزمایشگاهی گنزالز و مدل با معادله حالت سُو.

کلوین با نتایج معادلات حالت ردلیش-کوانگ، سو، سو-ردلیش-کوانگ، به ترتیب، ۱۵/۲۰۳۷۵، ۱۲/۶۴۷۵ و ۱۳/۶۶۲۵ محاسبه شد. سیستم کربن دی اکسید-دی متیل سولفوکسید توسط شکوهی و همکارانش در سه دمای ۳۱۳، ۳۳۳ و ۳۵۳ کلوین آزمایش شد [۳۰]. آنان تغییرات جزء مولی کربن دی اکسید را بر اساس فشار در دمایی ثابت بررسی کردند. در شکل (۱۲) نتایج حاصل از داده‌های آزمایشگاهی شکوهی و همکارانش و نتایج به دست آمده از مدل با معادله حالت سو را مشاهده می‌کنید.

چیو^۱ و همکارانش رفتار تعادلی بخار-مایع سیستم دو جزئی کربن دی اکسید - دی متیل سولفوکسید را در دمای ۳۱۳ کلوین به صورت آزمایشگاهی بررسی کردند [۲۹]. آندرتا و همکارانش در دمای ۳۱۸ کلوین به بررسی آزمایشگاهی این سیستم دو جزئی پرداختند [۱۵]. نتایج حاصل از آزمایشهای چیو و همکارانش و آندرتا و همکارانش و مدل سازی سیستم با معادله حالت سو-ردلیش-کوانگ در شکل (۱۱) مشاهده می‌شود. میزان انحراف نسبی متوسط برای داده‌های آزمایشگاهی آندرتا در دمای ۳۱۸



شکل ۱۱. مقایسه جزء مولی کربن دی اکسید در فاز مایع در سیستم دو جزئی کربن دی اکسید-دی متیل سولفوکسید حاصل از نتایج آزمایشگاهی چیو و آندرتا و مدل با معادله حالت سو-ردلیش-کوانگ^۱.



شکل ۱۲. مقایسه جزء مولی کربن دی اکسید در فاز مایع در سیستم دو جزئی کربن دی اکسید-دی متیل سولفوکسید حاصل از نتایج آزمایشگاهی شکوهی و همکارانش و مدل با معادله حالت سو.

- [2] Chen, K., Zhang, X., Pan, J., Zhang W., Yin, W., "Gas antisolvent precipitation of Ginkgo ginkgolides with supercritical CO₂", Powder Technology, Vol. 152, pp. 127-132, (2005).
- [3] Dittanet, S. Phothipanyakun, M. Charoenchaitrakool, "Co-precipitation of mefenamic acid-Polyvinylpyrrolidone K30 composites using Gas Anti-Solvent", Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers, Vol. 63, pp. 17-24, (2016).
- [4] Kobbantano, G., Charoenchaitrakool, M., "Processing of Ketoconazole-4-aminobenzoic acid cocrystals using dense CO₂ as an antisolvent", Journal of CO₂ Utilization, Vol. 17, pp. 213-219, (2017).
- [5] Lorincz, L., Bansaghi, G., Zsemberi, M., Brezmes, S., Szilagy, I. M., Madarasz, J., Suhajda, T., Szekely, E., "Diastereomeric precipitation based resolution of ibuprofen by gas antisolvent method", Journal of Supercritical Fluids, Vol. 118, pp. 48-53, (2016).
- [6] Ulker, Z., Erkey, C., "An advantageous technique to load drugs into aerogels: Gas antisolvent crystallization inside the pores", Journal of Supercritical Fluids, Vol. 120, pp. 310-319, (2017).
- [7] Esfandiari, N., Ghoreishi, S. M., "Ampicillin Nanoparticles Production via Supercritical CO₂ Gas Antisolvent Process", AAPS Pharmaceutical Science and Technology, Vol. 16, pp. 1263-1269, (2015).
- [8] Park, S. J., Yeo, S. D., "Recrystallization of caffeine using gas antisolvent process", Journal of Supercritical Fluids, Vol. 47, pp. 85-92, (2008).
- [9] Badilla de La Fuente, J. C., Peters, C. J., Arons, J. de Swaan, "Volume expansion in relation to the gas antisolvent process", Journal of Supercritical Fluids, Vol. 17, pp. 13-23, (2000).
- [10] Shariati, A., Peters, C. J., "Measurement and modeling of phase behavior of ternary system of interest for GAS process: I. The system carbon dioxide+1-propanol+salicylic acid", Journal of Supercritical Fluids, Vol. 23, pp. 195-208, (2002).
- [11] Badilla, J. C. de La Fuente, Shariati, A., Peters, C. J., "On the selection of optimum thermodynamic conditions for the GAS process", Journal of Supercritical Fluids, 32, 55-61(2004).
- [12] Mukhopadhyay, M., Dalvi, S. V., "Partial molar volume fraction of solvent in binary (CO₂-solvent) solution for solid solubility predictions", Journal of Supercritical Fluids, Vol. 29, pp. 221-230, (2004).
- [13] Weber, A., Yelash, L.V., Kraska, T., "Effect of the phase behavior of the solvent-antisolvent systems on the gas-antisolvent-crystallization of paracetamol", Journal of Supercritical Fluids, Vol. 33, pp. 107-113, (2005).
- [14] Zhiyi, L., Yuanjing, X., Xuewu, L., Xiaoliang, D., Dapeng, H., "Study of the Liquid Phase Volume Expansion for CO₂/Organic Solvents Systems", Chinese Journal of Chemical, Engineering, Vol. 13, pp. 504-509, (2005).

به طور کلی، میانگین میزان انحراف نسبی برای معادله ردلیش-کوانگ به میزان ۱۵/۳۵، برای معادله سو ۱۳/۲۱۵ و برای معادله سو-ردلیش-کوانگ به میزان ۱۳/۶۶ محاسبه شد. با توجه به میانگین انحراف نسبی، می توان گفت که معادله حالت سو خطای کمتری در پیش بینی تعادل سیستم دو جزئی کربن دی اکسید-دی متیل سولفوکسید دارد.

۴. نتیجه گیری کلی

در فرایند تولید نانو ذرات با ضد حلال گازی، باید ضد حلال امتزاج پذیری مطلوبی با حلال داشته باشد و حل شونده را درون خود حل نکند. بنابراین، بررسی سیستم دو جزئی ضد حلال-حلال ضرورت می یابد. در این تحقیق، سیستم دو جزئی (کربن دی اکسید-دی متیل سولفوکسید) با معادلات حالت ردلیش-کوانگ، سو، سو-ردلیش-کوانگ بررسی شد و مدل سازی نشان داد که در دمای ۳۰۸، ۳۱۳ و ۳۱۹ کلوین این دو ماده امتزاج پذیری مطلوبی دارند. سپس، به منظور تعیین شرایط عملیاتی بهینه، سیستم سه جزئی (کربن دی اکسید-دی متیل سولفوکسید-آمپی سیلین) با معادلات حالت ردلیش-کوانگ، سو، سو-ردلیش-کوانگ مدل شد. نتایج مدل سازی تغییرات حجم مولی سیستم را با افزودن کربن دی اکسید و افزایش فشار در دمای معین مشخص می کند. حلالیت آمپی سیلین در فاز مایع با تغییر فشار سیستم بررسی شد. همان طور که از نتایج حاصل از مدل سازی مشاهده شد، آمپی سیلین در دماهای مختلف با تغییر فشار و حجم مولی سیستم از فاز مایع به فاز جامد منتقل می شود. معلوم بودن کمینه فشار در یک دمای معین در تعیین فشار و دمای مورد نیاز و میزان تزریق ضد حلال برای تولید نانو ذرات با فرایند ضد حلال گازی مهم است. در صورتی که مدل سازی انجام نشود و محدوده طراحی آزمایش زیر فشار مورد نظر باشد، هرگز ذرات آمپی سیلین به صورت جامد در سیستم دیده نمی شود.

مراجع

- [1] Esfandiari, N., Ghoreishi, Seyyed M., "Synthesis of 5-Fluorouracil nanoparticles via supercritical gas antisolvent process", Journal of Supercritical Fluids, Vol. 84, pp. 205-210, (2013).

- [15] Andreatta, A. E., Florusse, L. J., Bottini, S. B., Peters, C. J., "Phase equilibria of dimethyl sulfoxide (DMSO) + carbon dioxide, and DMSO +carbon dioxide+ water mixtures", *Journal of Supercritical Fluids*, Vol. 42, pp. 60-68, (2007).
- [16] Su, C. S., Tang, M., Chen, Y. P., "Recrystallization of pharmaceuticals using the batch supercritical anti-solvent process", *Chemical Engineering and Processing*, Vol. 48, pp. 92-100, (2009)
- [17] Zhao, X., Zu, Y., Li, Q., Wang, M., Zu, B., Zhang, X., Jiang, R., Zu, Ch., "Preparation and characterization of Camptothecin powder micronized by a supercritical antisolvent (SAS) process", *Journal of Supercritical Fluids*, Vol. 51, pp. 412-419, (2010).
- [18] Denardian, F. G., Viieria, de M., Mammucari, R., Foster, N. R., "Phase transition and volume expansion in CO₂-expanded liquid system", *Chemical Engineering Transition*, Vol. 32, pp. 529-534, (2013).
- [19] Esfandiari, N., Ghoreishi, Seyyed M., "Optimal thermodynamic conditions for ternary system (CO₂, DMSO, ampicillin) in supercritical CO₂ antisolvent process", *Journal of The Taiwan Institute of Chemical Engineers*, Vol. 50, pp. 31-36, (2015).
- [20] Walas, S. M., "Phase Equilibria in Chemical Engineering", Butterworth/Hein, (1985).
- [21] Smith, J. M., Van Ness, H. C. "Introduction to chemical engineering thermodynamics", Fourth Edition, McGraw-Hill, (1988).
- [22] Mukhopadhyay, M., "Partial molar volume reduction of solvent for solute crystallization using carbon dioxide as antisolvent", *Journal of Supercritical Fluids*, Vol. 25, pp. 213-223, (2003).
- [23] Esfandiari, N., "Estimation of Thermodynamic Properties of Ampicillin and Paclitaxel via Group Contribution", The 9th International Chemical Engineering Congress & Exhibition (ICHEC 2015) Shiraz, Iran, 26-28 December, (2015).
- [24] Sala, S., Tassaing, T., Ventosa, N., Danten, Y., Besnard, M., Veciana, J. "Molecular insight, through IR spectroscopy, on solvating phenomena occurring in CO₂-expanded solutions", *European Journal of Chemical Physics and physical Chemistry*, Vol. 5, pp. 243-245, (2004).
- [25] Sala, S., Danten, Y., Ventosa, N., Tassaing, T., Besnard, M., Veciana, J., "Solute-Solvent interactions governing preferential solvation phenomena of acetaminophen in CO₂-expanded organic solutions, A spectroscopic and theoretical study", *Journal of Supercritical Fluids*, Vol. 38, pp. 295-305, (2006).
- [26] Tombokan, X. C., Aguda. R. M., Danehower, D. A., Kilpatrick, P. K., Carbonell, R. G., "Three-component phase behavior of the sclareol-ethylactate-carbon dioxide system for GAS application", *Journal of Supercritical Fluids*, Vol. 45, pp. 146-155, (2008).
- [27] Kikic, I., De Zordi, N., Moneghini, M., Solinas, D., "Solubility estimation of drugs in Ternary systems of interest for the antisolvent precipitation process", *Journal of Supercritical Fluids*, Vol. 55, pp. 616-622, (2010).
- [28] Gonzalez, A. V., Tufeu, R., Subra, P., "High-Pressure Vapor-Liquid Equilibrium for the Binary Systems Carbon Dioxide+Dimethyl Sulfoxide and Carbon Dioxide+Dichloromethane", *Journal of Chemical Engineering Data*, Vol. 47, pp. 492-495, (2002).
- [29] Chiu, H. Y., Jung, R. F., Lee M. J., Lin, H. M., "Vapor-liquid phase equilibrium behavior of mixtures containing supercritical carbon dioxide near critical region", *Journal of Supercritical Fluids*, Vol. 44, pp. 273-278, (2008).
- [30] Shokouhi, M., Farahani, H., Hosseini-Jenab M., "Experimental solubility of hydrogen sulfide and carbon dioxide in dimethylformamide and dimethylsulfoxide", *Fluid Phase Equilibria*, Vol. 367, pp. 29-37, (2014).