

# **Thermodynamic Optimization of Cooling Crystallization of Pharmaceutical and Non-Pharmaceutical Compounds for Finding the Optimum Solvent**

**Jaber Yousefi Seyf**

Assistant Professor of Chemical Engineering,  
Hamedan University of Technology  
**Email: [jaber.yousefi@hut.ac.ir](mailto:jaber.yousefi@hut.ac.ir)**

## **Abstract**

In the pharmaceutical industry, solvents account for approximately 80-90% of total material consumption. Selecting the optimum solvent and its binary or ternary mixtures in laboratory experiments requires considerable time and cost. Therefore, the use of semi-predictive thermodynamic models can overcome these limitations. In this study, the UNIQUAC-SAC activity-coefficient model, which is a segment-based thermodynamic model, was employed to model the solubility of 123 solid pharmaceutical and non-pharmaceutical compounds. First, using reported experimental solubility data, the contribution of conceptual segments for each compound was determined through optimization. These segments were then used to identify the solvent that provides the highest solubility. The obtained results show that the UNIQUAC-SAC model is a practical thermodynamic model that can be effectively used in the conceptual design stage of pharmaceutical processes for selecting the optimum solvent.

**Keywords:** Optimization, Crystallization, UNIQUAC-SAC Model

# بهینه‌سازی ترمودینامیکی کریستالیزاسیون سرمایشی مواد مؤثره دارویی و غیر دارویی جهت یافتن حلال بهینه

جابر یوسفی سیف<sup>۱</sup>

استادیار مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی همدان

پیام‌نگار: jaber.yousefi@hut.ac.ir

چکیده: حلال مصرفی در صنعت داروسازی تقریباً بین ۹۰-۸۰ درصد از مواد مصرفی را به خود اختصاص می‌دهد. انتخاب حلال بهینه و همچنین ترکیب دوتایی و سه‌تایی آن‌ها در آزمایشگاه نیازمند زمان و هزینه قابل توجهی است. از این رو استفاده از مدل‌های ترمودینامیکی نیمه پیش‌بینی کننده می‌تواند این محدودیت را رفع نمایند. مدل ضریب فعالیت یونیکواک به عنوان یک مدل ضریب فعالیت سگمنتی (UNIQUAC-SAC) برای مدل‌سازی حلالیت ۱۲۳ ترکیب جامد دارویی و غیر دارویی استفاده شد. ابتدا با استفاده از داده‌های حلالیت تجربی گزارش شده، سهم بخش‌های مفهومی برای هر ترکیب از طریق بهینه‌سازی تعیین شد. این سگمنت‌ها جهت پیدا کردن حلالی که بتواند بیشترین مقدار حلالیت را داشته باشد استفاده گردید. نتایج به دست آمده نشان می‌دهند که مدل UNIQUAC-SAC یک مدل ترمودینامیکی کاربردی است که می‌تواند در طراحی مفهومی فرآیندهای دارویی جهت انتخاب حلال بهینه، استفاده شود.

کلیدواژه: بهینه‌سازی، کریستالیزاسیون، مدل UNIQUAC-SAC

## ۱- مقدمه

حلالیت از ویژگی‌های مهم در بسیاری از جنبه‌های علم به ویژه در محیط‌زیست، بیوشیمی، داروسازی، طراحی دارو، طراحی مواد شیمیایی مورد استفاده در کشاورزی، و اتصال لیگاند پروتئینی است. حلالیت ترمودینامیکی یکی از عوامل مهمی است که بازده فرآیند تبلور را تعیین می‌کند [۱]. اگرچه حلالیت دقیق یک حل شونده را می‌توان از طریق اندازه‌گیری‌های تجربی تعیین کرد، اما از نظر اقتصادی مؤثر نیست و یک روش زمان‌بر است. علاوه بر این، مشکلات در آزمایش و خطاهای ذاتی آزمایش‌ها به دلیل ناخالصی‌ها و ناهمگنی ذاتی در محتوای انرژی جامد کریستالی از دیگر پیچیدگی‌ها هستند [۲]. شایان ذکر است که تعیین انحلال پذیری بسیار کم حل شونده‌ها ممکن است با مشکلاتی مانند مشکل تعادل بسیار آهسته مواجه شود. توانایی پیش‌بینی دقیق حلالیت حل شونده‌ها می‌تواند با افزایش راندمان کریستالیزاسیون همراه باشد که نتیجه آن افزایش سودآوری به ویژه در صنعت داروسازی است. از این رو از دیدگاه صنعتی و علمی پیش‌بینی دقیق حلالیت مهم است [۳]. با توجه به این موضوع، برخی از مدل‌های ترمودینامیکی شامل مدل‌های همبستگی، نیمه پیش‌بینی کننده و پیش‌بینی کننده توسعه داده شده‌اند. اگرچه روش‌های سیستماتیک برای انتخاب حلال در طول دهه ۱۹۶۰-۱۹۷۰ با پارامتر حلالیت هانسن برای فرمولاسیون رنگ معرفی شد. اما مدل هانسن، Buchowski-Ksiazczak  $\lambda$  [۴] و Apelblat [۵] اصلاح شده که برای به دست آوردن پارامترهای مدل نیازمند داده‌های تجربی می‌باشند جهت بهبود نتایج ارائه شدند. مدل ویلسون (Wilson) [۶]، نظریه غیر تصادفی دو مایع (NRTL) [۷، ۸] و ضریب فعالیت شبه شیمیایی یونیورسال (UNIQUAC) [۹] از جمله مدل مبتنی بر ترکیب محلی هستند که به طور گسترده در زمینه‌های مختلف شیمی و مهندسی شیمی

<sup>۱</sup> همدان، دانشگاه صنعتی همدان، دانشکده مهندسی شیمی و شیمی، گروه مهندسی شیمی

استفاده می‌شوند. یکی از محدودیت‌های این مدل‌ها این است که بر داده‌های تجربی تکیه می‌کنند. مدل‌های ترمودینامیکی پیش‌بینی کننده، مانند ضریب فعالیت عملکردی یونیورسال (UNIFAC) [۱۰]، مدل‌های مبتنی بر محاسبات کوانتومی مانند COSMO-RS [۱۱] و COSMO-SAC [۱۲] به اطلاعاتی در مورد ساختارهای مولکولی نیاز دارند. اگرچه روش سهم گروهی UNIFAC کاربردهای محدودی با پیش‌بینی‌های معقول برای حلالیت برخی ترکیبات آلی جامد نشان داده است، اما این مدل برای غربالگری حلال‌ها در فرآیندهای بلورسازی مناسب نیست. فرض کلیدی در رویکرد UNIFAC برای ترکیبات آلی پیچیده با وزن مولکولی بالا (۲۰۰-۶۰۰ گرم بر مول) برآورده نمی‌شود. این موضوع به دلیل اثر درون‌مولکولی، به ویژه اثر چندین گروه قطبی نزدیک به یکدیگر (اثر گروه همسایه) است که یکی از محدودیت‌های عمده شکست روش‌های سهم گروهی مانند UNIFAC محسوب می‌شود. علاوه بر این، مدل UNIFAC نمی‌تواند برای مولکول‌هایی که دارای ایزومر نوری مانند سوربیتول و مانیتول و همچنین مولکول‌هایی با گروه‌های کاربردی نامشخص مانند والتسارتان [۱۳]، استفاده شود. علاوه بر این، نه روش هانسن و نه روش UNIFAC نمی‌توانند برای الکترولیت‌های آلی به کار روند [۱۴]. اگرچه مدل‌های مبتنی بر مکانیک کوانتوم COSMO-RS و COSMO-SAC در سال‌های اخیر زمینه‌های تحقیقاتی فعالی بوده‌اند، اما مدل‌های مشابه COSMO-RS برهمکنش‌های یون-یون برد بلند را نادیده می‌گیرند و در وضعیت کنونی خود، این مدل برای توصیف ترمودینامیک عمومی الکترولیت‌ها مناسب نیست.

برای حل مشکلات ذکر شده، چائو-چون چن و یوها سونگ مدل NRTL-SAC را به عنوان یک مدل نیمه پیش‌بینی کننده پیشنهاد کردند [۱۴] که به راحتی می‌تواند برای غربالگری حلال‌ها مورد استفاده قرار گیرد. به دلیل برخی مزایای مدل UNIQUAC نسبت به مدل NRTL [۱۵]، این مدل برای محاسبه حلالیت حل شونده‌های دارویی در حلال‌های مختلف توسعه یافته است. از مزایای مدل UNIQUAC نسبت به مدل NRTL می‌توان به تفکیک اثر اندازه و شکل در انرژی گیب فزونی، دو پارامتر قابل برازش نسبت به سه پارامتر قابل برازش، عملکرد بهتر برای سیستم‌های نامتقارن مانند دارو-حلال و پلیمر-حلال اشاره کرد.

در این مدل‌ها، صرف‌نظر از پیچیدگی مولکول‌ها، هر مولکول با چهار بخش مفهومی آب‌گریز (X)، قطبی دافعه‌ای (Y<sup>+</sup>)، قطبی جاذبه‌ای (Y<sup>-</sup>) و آب‌دوست (Z) در نظر گرفته می‌شود. شایان ذکر است که برای استفاده از این مدل‌ها با اهداف پیش‌بینی، باید مقدار هر سگمنت مشخص باشد. معرفی دقیق این مدل در منابع علمی موجود است [۱۴، ۱۵].

هدف اصلی توسعه مدل UNIQUAC-SAC، استفاده از آن در صنعت تولید مواد مؤثره دارویی جهت کاهش زمان و هزینه تحقیقات مورد نیاز است. یکی از فرآیندهای مهم در صنعت داروسازی خالص‌سازی مواد مؤثره دارویی از طریق کریستالیزاسیون است. یکی از روش‌های کریستالیزاسیون استفاده از کریستالیزاسیون سرمایشی است که در آن دما و نوع حلال نقش اساسی را در میزان خلوص محصول به دست آمده دارند. تعداد حلال‌های مورد تأیید سازمان غذا و داروی آمریکا جهت استفاده در صنعت داروسازی برابر ۶۲ عدد است. همچنین می‌توان از حلال‌های دیگر نیز استفاده کرد. جهت یافتن حلال بهینه در عملیات کریستالیزاسیون سرمایشی می‌توان از مدل UNIQUAC-SAC کمک گرفت. به عبارت دیگر باید فرایند غربالگری حلال انجام شود تا بهترین حلال انتخاب گردد. جهت یافتن بهترین حلال، معادله (۱۰) باید در دو دمای بالا و پایین کریستالیزاسیون حل شود و میزان انحلال‌پذیری به دست آید. این معادله نیاز به ضریب فعالیت دارد که از طریق مدل UNIQUAC-SAC محاسبه می‌شود. برای محاسبه ضریب فعالیت باید مقدار پارامترهای مدل هم برای حلال و هم برای حل مشخص باشند. پارامترهای مدل شامل مقادیر عددی بخش‌های مفهومی آب‌گریز (X)، قطبی دافعه‌ای (Y<sup>+</sup>)، قطبی جاذبه‌ای (Y<sup>-</sup>) و آب‌دوست (Z) می‌باشند. مقادیر این پارامترها برای ۸۲ حلال و ۱۹ حل شونده جامد توسط حق طلب و یوسفی سیف [۱۵]. تعیین شده‌اند. با وجود این مدل‌های ارزشمند، مقدار سگمنت تعداد محدودی از حل شونده تعیین شده است [۱۴، ۱۶]. هدف نهایی و نوآوری تحقیق فعلی تعیین مقدار سگمنت ۱۲۳ حل شونده برای مدل UNIQUAC-SAC شامل ترکیبات دارویی و غیر دارویی از طریق بهینه‌سازی داده‌های تجربی موجود در منابع تعیین است. در ادامه، مقدار بخش‌های بهینه‌شده برای هر حل شونده برای غربالگری حلال در فرآیند بلورسازی سرمایشی مورد استفاده قرار خواهد گرفت. نتایج حاصل از مدل در طراحی واحد صنعتی کریستالیزاسیون مفید خواهد بود.

## ۲- پس زمینه ترمودینامیکی

مدل UNIQUAC-SAC سهم ضریب فعالیت را به دو بخش ترکیبی<sup>۲</sup> و باقیمانده<sup>۳</sup> تقسیم می‌کند که به صورت زیر نوشته می‌شود:

$$\ln \gamma_i = \ln \gamma_i^C + \ln \gamma_i^R \quad (1)$$

که در رابطه (۱)  $\gamma_i^C$  و  $\gamma_i^R$  به ترتیب بخش ترکیبی و بخش باقیمانده ضریب فعالیت را نشان می‌دهند. عبارت ترکیبی با استفاده از فرمول فلوری-هاگینز به همراه جمله تصحیح استاورمن-گوگنهایم محاسبه می‌شود:

$$\ln \gamma_i^C = \ln \left( \frac{\phi_i}{x_i} \right) + \frac{z}{2} q_i \ln \left( \frac{\theta_i}{\phi_i} \right) + l_i - \frac{\phi_i}{x_i} \sum_j x_j l_j; \theta_i = \frac{x_i q_i}{\sum_j x_j q_j} \quad (2)$$

$$\phi_i = \frac{x_i r_i}{\sum_j x_j r_j}; l_i = \frac{z}{2} (r_i - q_i) - (r_i - 1); r_i = \sum_k v_k^i R_k; q_i = \sum_k v_k^i Q_k \quad (3)$$

که در رابطه (۲)  $q_i$  و  $r_i$  به پارامترهای حجم و سطح مولکول  $i$  اشاره دارند که با استفاده از مساحت سطح سگمنت ( $Q$ ) و حجم سگمنت ( $R$ ) و همچنین مقدار هر سگمنت در هر مولکول ( $v_k^i$ ) محاسبه می‌شوند. متغیرهای  $\theta_i$  و  $\phi_i$  به ترتیب نشان دهنده کسر سطحی و کسر حجمی مولکول  $i$  در مخلوط می‌باشند. بخش باقیمانده ضریب فعالیت توسط مدل UNIQUAC-SAC از روابط (۴) تا (۷) محاسبه می‌شوند.

$$\ln \gamma_i^R = \sum_k v_k^i [\ln \Gamma_k - \ln \Gamma_k^i] \quad (4)$$

$$\ln \Gamma_k = Q_k \left[ 1 - \ln \sum_m \Theta_m \Psi_{mk} - \sum_m \frac{\Theta_m \Psi_{mk}}{\sum_n \Theta_n \Psi_{nm}} \right] \quad (5)$$

$$\Theta_m = \frac{Q_m X_m}{\sum_n Q_n X_n}; \Psi_{nm} = \exp \left( -\frac{U_{nm} - U_{mm}}{RT} \right) = \exp \left( -\frac{a_{nm}}{T} \right); X_m = \frac{\sum_j v_m^j x_j}{\sum_j \sum_n v_n^j x_j} \quad (6)$$

$$\ln \Gamma_k^i = Q_k \left[ 1 - \ln \sum_m \Theta_m^i \Psi_{mk} - \sum_m \frac{\Theta_m^i \Psi_{mk}}{\sum_n \Theta_n^i \Psi_{nm}^i} \right]; X_m^j = \frac{v_m^j}{\sum_m v_m^j}; \Theta_m^i = \frac{Q_m X_m^i}{\sum_n Q_n X_n^i} \quad (7)$$

که در روابط (۴) تا (۷)  $x_i$  و  $x_j$  به ترتیب نشان دهنده کسر مولی ترکیب‌های  $i$  و  $j$  می‌باشند. اندیس‌های  $am$  و  $n$  و  $k$  بیانگر اندیس‌های مربوط به سگمنت می‌باشند.  $X_m$  و  $X_m^i$  به ترتیب نشان دهنده کسر مولی‌های مبتنی بر سگمنت در محلول و ترکیب خالص  $i$  می‌باشند.  $\Theta_m$  و  $\Theta_m^i$  به ترتیب نمایانگر کسرهای سطحی مبتنی بر قطعه در محلول و جزء خالص  $i$  هستند. تأکید می‌شود که تفاوت اصلی و مفهوم SAC، نه در ساختار معادلات UNIFAC، بلکه در تعریف و ماهیت سگمنت‌ها نهفته است. به عبارت دیگر تعداد سگمنت‌ها در مدل UNIQUAC معادل تعداد گروه‌ها در مدل UNIFAC است با این تفاوت که تعداد سگمنت‌ها اعداد صحیح نیستند و از طریق بهینه‌سازی به دست می‌آیند.

<sup>2</sup> Combinatorial

<sup>3</sup> Residual

## ۲-۱ ترمودینامیک تعادل فاز جامد-مایع

هنگام تعادل ترمودینامیکی دما، فشار و همچنین پتانسیل شیمیایی جزء  $i$  در تمامی فازها با هم برابر می شود. برابری فوگاسیته جزء  $i$  نتیجه برابری پتانسیل‌های شیمیایی جزء  $i$  است. برای یک مخلوط جامد-مایع در حال تعادل ترمودینامیکی، فوگاسیته جزء جامد در فاز محلول و جامد با هم برابر است. فرض می‌شود که حلال در فاز جامد حضور ندارد و در نتیجه فاز جامد خالص است.

$$f_i^s(T, P) = f_i^l(T, P, x_i) \rightarrow f_i^s(T, P) = x_i \gamma_i f_i^o(T, P) \rightarrow x_i \gamma_i = \frac{f_i^s(T, P)}{f_i^o(T, P)} \quad (8)$$

با استفاده از یک سیکل ترمودینامیکی می‌توان نسبت  $\frac{f_i^s(T, P)}{f_i^o(T, P)}$  را به خواص قابل اندازه‌گیری جامد خالص  $i$  مانند آنتالپی و دمای نقطه سه‌گانه ارتباط داد.

$$\ln(x_i \gamma_i) = \frac{\Delta H_{m,i}}{R} \left( \frac{1}{T_i} - \frac{1}{T} \right) + \frac{\Delta C_{P,m}}{R} \ln \left( \frac{T}{T_i} \right) + \frac{\Delta C_{P,m}}{R} \left( \frac{T_i}{T} - 1 \right) \quad (9)$$

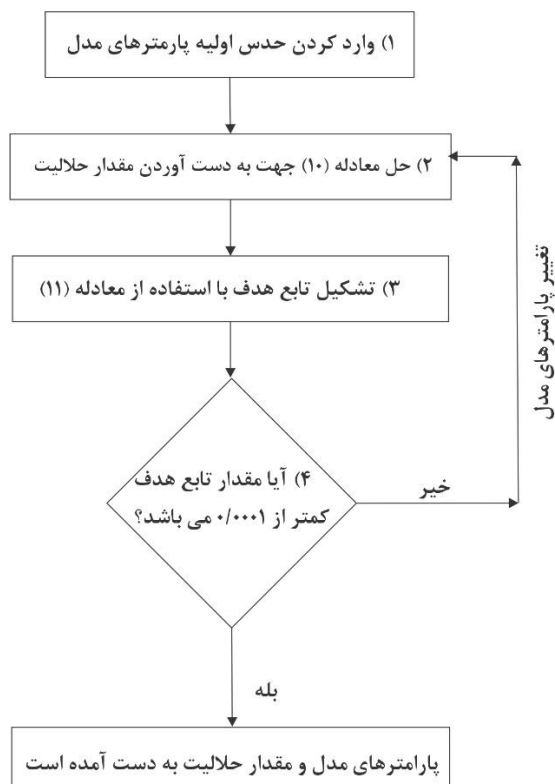
که در رابطه (۹)،  $x_i$  نشان دهنده کسر مولی جامد  $i$  در محلول،  $\gamma_i$  نشان دهنده ضریب فعالیت جامد  $i$  در محلول،  $\Delta H_{m,i}$ ،  $T_i$  و  $\Delta C_{P,m}$  به ترتیب نشان دهنده آنتالپی مولی ذوب در دمای سه‌گانه، دمای سه‌گانه و اختلاف ظرفیت گرمایی ویژه مایع و جامد در دمای سه‌گانه می‌باشند. معمولاً دمای نقطه سه‌گانه یک ماده خالص جامد در دسترس نیست. چون تغییرات فشار بر روی دمای ذوب تأثیر قابل توجهی ندارد می‌توان از دمای ذوب ماده خالص جامد به جای دمای نقطه سه‌گانه استفاده کرد. علاوه بر این می‌توان از سهم  $\Delta C_{P,m}$  در رابطه (۹) صرف نظر کرد. در نتیجه رابطه (۹) به صورت رابطه (۱۰) ساده‌تر می‌شود [۱۷، ۱۸]:

$$\ln(x_i \gamma_i) = \frac{\Delta H_{m,\text{fus}}}{R} \left( \frac{1}{T_m} - \frac{1}{T} \right) \quad (10)$$

در مواردی که مقادیر  $T_m$  و  $\Delta H_{m,\text{fus}}$  در دسترس نباشند می‌توان آن‌ها را به همراه پارامترهای مدل (مقادیر سگمنت) از طریق برازش بر داده‌های آزمایشگاه به دست آورد. از رابطه (۱۱) به عنوان تابع هدف در برازش پارامترهای مدل استفاده گردید:

$$\text{OF} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left[ \ln \left( \frac{x_i^{\text{exp.}}}{x_i^{\text{cal.}}} \right)^2 \right] \quad (11)$$

که در رابطه (۱۱)،  $N$ ،  $x_i^{\text{exp.}}$  و  $x_i^{\text{cal.}}$  به ترتیب بیانگر تعداد داده‌های آزمایشگاهی، داده آزمایشگاهی و داده محاسبه شده توسط مدل است. در تحقیق فعلی از تابع  $fmincon$  نرم‌افزار MATLAB جهت برازش پارامترهای مدل استفاده گردید. تابع  $fmincon$  بهینه‌سازی را بر اساس الگوریتم simplex انجام می‌دهد. فلوچارت نحوه محاسبه حلالیت و بهینه‌سازی پارامترهای مدل در شکل ۱ نشان داده شده است.



شکل ۱- فلوچارت نحوه محاسبه حلالیت و به دست آوردن پارامترهای مدل.  
 Fig 1. Flowchart of how to calculate solubility and model parameters.

## ۲-۲ کریستالیزاسیون سرمایشی

تکنیک‌های متعددی جهت خالص‌سازی مواد مؤثره دارویی وجود دارد که یکی از مهم‌ترین آن‌ها کریستالیزاسیون است. از بین انواع کریستالیزاسیون شامل سرمایشی، ضد حلال، تبخیری و ترکیب این‌ها، روش سرمایشی به دلیل سادگی در اجرا و کم‌هزینه‌تر بودن بیشتر مورد توجه مهندسين در صنعت داروسازی قرار گرفته است. کریستالیزاسیون را می‌توان به عنوان تشکیل یک فاز کریستالی جامد (نه آمورف یا بی‌نظم) از یک ترکیب شیمیایی از محلولی که حل شونده در آن حل شده است، تعریف کرد. در سنتز مواد دارویی و مواد شیمیایی خالص، کریستالیزاسیون به طور گسترده برای دستیابی به ترکیبات با خلوص بالا (معمولاً بیش از ۹۹٪) استفاده می‌شود. هنگامی که حل شونده در دمای بالا در یک حلال محلول باشد (مثلاً بیش از ۱۰۰ میلی‌گرم در گرم حلال)، اما در دمای پایین نسبتاً نامحلول باشد (مثلاً کمتر از ۲۰ میلی‌گرم در گرم حلال)، کریستالیزاسیون سرمایشی می‌تواند استفاده شود. هنگامی که حلالیت اندازه‌گیری یا پیش‌بینی شد، می‌توان از آن برای اهداف مختلفی استفاده کرد. به عنوان مثال، می‌توان از آن برای انتخاب بهترین حلال کریستالیزاسیون بر اساس معیارهای طراحی استفاده کرد. معمولاً بازده، توان عملیاتی و محدودیت‌های زیست‌محیطی یا اقتصادی از این موارد هستند. در تحقیق حاضر، از توابع هدف بیان شده در روابط (۱۲) و (۱۳) برای یافتن بهترین حلال برای کریستالیزاسیون سرمایشی [۱] استفاده خواهد شد:

$$J_1 = S_{\text{initial}} - S_{\text{final}} \quad (12)$$

$$J_2 = \frac{S_{\text{initial}} - S_{\text{final}}}{S_{\text{initial}}} \quad (13)$$

در رابطه (۱۲) و (۱۳)،  $S_{\text{initial}}$  و  $S_{\text{final}}$  به ترتیب نشان دهنده مقدار جرم حل شونده بر جرم حلال در دمای پایین و دمای بالا است. به دلیل اینکه جرم حلال در فرایند کریستالیزاسیون ثابت می ماند می توان رابطه های (۱۲) و (۱۳) را توسط رابطه (۱۴) و (۱۵) بیان کرد:

$$J_1 = \frac{m_{\text{initial, solute}} - m_{\text{final, solute}}}{m_{\text{solvent}}} \quad (14)$$

$$J_2 = \frac{m_{\text{initial, solute}} - m_{\text{final, solute}}}{m_{\text{initial, solute}}} \quad (15)$$

در معادلات ۷-۸، عبارت  $m_{\text{initial, solute}}$  و  $m_{\text{final, solute}}$  به ترتیب نشان دهنده جرم های اولیه و نهایی حل شونده حل شده در محلول هستند و  $m_{\text{solvent}}$  جرم حلال است. در تابع هدف اول، جرم حل شونده (اولیه و نهایی) و جرم حلال مصرفی در بهینه سازی در نظر گرفته شده است. در حالی که تابع هدف دوم بر اساس جرم اولیه و نهایی حل شونده است. به عبارت دیگر،  $J_1$  مقدار جامد کریستال شده را حداکثر و مقدار حلال مورد استفاده را به حداقل می رساند. برای به حداکثر رساندن  $J_2$  حل شونده باید در دمای بالا خوب حل شود و در دمای پایین خوب پس بزند. از دیدگاه صنعتی حلالی برای کریستالیزاسیون مناسب است که هم زمان مقادیر  $J_1$  و  $J_2$  را بیشینه کند. دمای بالای کریستالیزاسیون برابر ۳۱۳/۱۵ کلوین و دمای پایین برابر ۲۹۳/۱۵ کلوین در نظر گرفته می شود. محدوده دمای عملیاتی برای فرآیند کریستالیزاسیون به گونه ای انتخاب می شود که الزامات ایمنی فرآیند را برآورده کند. دمای کریستالیزاسیون نباید کمتر از نقطه ذوب جامد و بالاتر از نقطه حباب حلال ها باشد.

### ۳- نتایج و بحث

#### ۳-۱ دسته بندی مواد جامد دارویی و غیر دارویی

جهت تکمیل پارامترهای مدل برای حل شونده های جامد (دارویی و غیر دارویی)، داده های حلالیت ۱۲۳ مورد دیگر در حلال های خالص از منابع علمی گسترده جمع آوری گردید. در ادامه با استفاده از این داده ها، مقدار پارامترهای مدل برازش گردید. نتایج نشان داد که مواد جامد دارویی و غیر دارویی را می توان بر حسب مقادیر به دست آمده برای  $X$ ،  $Y^-$ ،  $Y^+$  و  $Z$  می توان به ۱۱ دسته تقسیم بندی کرد. این ۱۱ دسته شامل دسته های با  $XY^-Y^+Z$  برابر ۱۱۱۱، ۱۰۱۱، ۱۱۰۱، ۱۱۱۰، ۱۰۱۰، ۱۰۰۱، ۱۱۰۰، ۰۰۱۱، ۰۰۱۰، ۰۰۱۰۰، ۰۰۰۱ می باشند. مقادیر ۱ و ۰ به ترتیب به نشان دهنده این است که سگمنت مربوطه در مولکول سهم دارد و با خیر.

#### ۳-۱-۱ ۳-۱-۱ مولکول ها با دسته بندی ۱۱۱۱

این مولکول ها، مولکول هایی هستند که از تمامی سگمنت های  $XY^-Y^+Z$  سهم دارند. به عبارت دیگر ساختار مولکولی آن ها طوری است که از بخش های آب گریز، قطبی آب دوست، قطبی آب گریز و آب دوست تشکیل شده است. این مواد شامل تستوسترون، استرون، آمینوپیرین، نیفلومیک اسید، ۱-استیل-۲-نفتول، مونورون، اتیل-۴-هیدروکسی بنزوات، ۴-آمینو بنزوتیک اسید، فنیل استیک اسید، ۴-هیدروکسی فنیل استات، استیل سالیسیلیک اسید، فلوربی پروفن، کتوپروفن، اکویلینین، فوران-۲-کربوکسیلیک اسید، فلوکونازول و دکسی بوپروفن می باشند. در جدول ۱ مقادیر سگمنت های مفهومی مدل UNQUAC-SAC برای مولکول هایی که دسته ۱۱۱۱ محسوب می شوند به همراه مقادیر آنتالپی ذوب و دمای ذوب آورده شده است. همچنین مقدار تابع هدف (رابطه ۱۱) در فرایند بهینه سازی به همراه مراجعی که داده ها از آن استخراج شده اند در این جدول ارائه شده است. در جدول های ۱ تا ۹ آن هایی که با علامت \* مشخص شده اند آن هایی می باشند که دمای ذوب و آنتالپی ذوب آن ها از طریق بهینه سازی داده های حلالیت به دست آمده اند و قطعاً با مقادیر به دست آمده با استفاده از تکنیک DSC متفاوت خواهند بود.

جدول ۱- مقادیر سگمنت های مفهومی مدل UNIQUAC-SAC برای مولکول هایی که دسته ۱۱۱۱ محسوب می شوند.

Table 1. Values of conceptual segments of the UNIQUAC-SAC model for molecules considered to be class 1111.

NO.	Component	T <sub>m</sub> (K)	H <sub>m</sub> (kJ/mol)	X	Y <sup>-</sup>	Y <sup>+</sup>	Z	OF	Ref.
1	Testosterone	428.15	26.179	1.233	0.269	0.181	0.956	0.772	[2]
2	Estrone	533.35	34.480	0.590	0.023	0.882	0.571	0.764	[2]
3	Aminopyrine	360.76	37.413	0.258	0.294	0.145	0.002	0.017	[2]
4	Niflumic acid	476.15	38.000	0.292	0.578	0.255	0.246	2.181	[2]
5	1-Acetyl-2-naphthol	336.90	21.340	0.553	0.013	1.062	0.027	0.061	[2]
6	Monuron	443.65	29.460	0.247	0.064	0.558	0.694	0.552	[2]
7	Ethyl-4-hydroxybenzoate	390.15	17.761	0.721	0.15	0.315	0.349	0.062	[2]
8	4-Aminobenzoic acid	461.65	24.028	0.721	0.877	0.474	0.886	1.164	[2]
9	Phenylacetic acid	349.85	14.480	0.565	0.255	0.318	0.498	0.038	[2]
10	4-Hydroxyphenylacetate	425.15	22.210	0.714	1.675	0.914	0.409	0.391	[2]
11	Acetylsalicylic acid	408.15	25.600	0.741	0.118	0.131	1.183	0.471	[2]
12	Flurbiprofen	383.65	20.260	0.137	0.244	0.708	0.340	0.740	[2]
13	Ketoprofen	367.15	25.200	0.785	0.134	0.677	0.036	0.216	[2]
14	Equilenin	533.35	34.480	0.950	0.193	0.845	0.626	0.569	[2]
15	furan-2-carboxylic acid	403.55	20.500	0.495	0.888	0.391	0.275	0.109	[19]
16	Fluconazole*	413.15	35.689	0.089	0.096	0.566	0.35	0.381	[20]
17	Dexibuprofen*	324.17	24.434	0.730	0.064	0.215	0.235	0.247	[21]

### ۳-۱-۲ مولکول ها با دسته بندی ۱۰۱۱

این مولکول ها شامل ترکیباتی هستند که سهمی برای Y<sup>-</sup> ندارند ولی برای بقیه سگمنت ها سهم دارند. این مولکول ها شامل پیکرامید، استریول، مورفین، کاربازول، کامفور، اسید پارا-تولوئیک، اسید بنزوئیک، ۴-نیتروانیلین، ۴-کلروبنزوئیک اسید، ۳-نیتروبنزوئیک اسید، دیفلونیسال، جیبرلین، اتوریکوکسیب، ایزاتین، بیوتین، انروفلوکساسین، DNTF، فبوکسوستات، پیریدازین-۳-آمین، ۳-(متیل تیو)-N-فنیل آنیلین، اورسولیک اسید، N-(۴-برومو-۵،۳-دی فلوئورین)-فنیل مالیمید و هگزافنوکیسی سیکلوتتری فسفازن می باشند. لیست این مواد در جدول ۲ به همراه دمای ذوب، آنتالپی مولی ذوب، مقادیر سگمنت ها، مقدار تابع هدف و همچنین مراجعی که از آن داده های آزمایشگاهی استخراج شده است ارائه شده است.

جدول ۲- مقادیر سگمنت های مفهومی مدل UNIQUAC-SAC برای مولکول هایی که دسته ۱۰۱۱ محسوب می شوند.

Table 2. Values of conceptual segments of the UNIQUAC-SAC model for molecules considered to be class 1011.

NO.	Component	T <sub>m</sub> (K)	H <sub>m</sub> (kJ/mol)	X	Y <sup>-</sup>	Y <sup>+</sup>	Z	OF	Ref.
18	Picramide	466.65	28.100	0.729	0	0.598	0.126	0.749	[2]
19	Estriol	555.15	41.870	1.382	0	0.074	2.200	1.338	[2]
20	Morphine	528.15	28.883	0.021	0	2.181	2.181	2.025	[2]
21	Carbazole	519.35	29.429	1.215	0	0.339	0.789	0.582	[2]
22	Camphor	453.15	5.839	0.663	0	0.214	0.207	0.148	[2]
23	P-Toluic acid	452.75	22.719	0.744	0	0.058	0.669	0.508	[2]
24	Benzoic acid	395.55	18.070	0.616	0	0.202	0.604	0.351	[2]
25	4-nitroaniline	420.15	21.087	0.394	0	1.122	0.163	0.528	[2]
26	4-Chlorobenzoic acid	516.15	32.210	2.169	0	0.281	1.385	0.468	[2]
27	3-Nitrobenzoic acid	414.15	19.280	1.264	0	0.197	1.282	0.271	[2]
28	Diflunisal	488.65	33.910	2.605	0	0.409	1.850	0.572	[2]
29	Gibberellin*	549.75	16.966	0.692	0	0.077	0.344	1.231	[22]
30	Etoricoxib	407.10	30.430	0.739	0	1.501	0.854	0.496	[23]
31	Isatin	475.70	27.820	0.698	0	0.038	1.172	0.923	[24]
32	Biotin*	555.27	48.515	0.174	0	1.550	1.517	0.977	[25]
33	Enrofloxacin*	493.17	45.951	0.368	0	0.647	0.503	0.070	[26]
34	DNTF*	382.16	52.863	0.754	0	0.619	0.336	0.724	[27]
35	Febuxostat*	481.13	42.433	1.434	0	0.461	0.864	0.226	[28]

36	Pyridazin-3-amine	441.90	24.000	0.011	0	0.141	0.978	0.912	[29]
37	3-(methylthio)-N-phenylaniline*	346.51	22.583	1.554	0	0.371	0.220	0.103	[30]
38	Ursolic acid*	559.67	37.555	0.445	0	0.149	0.433	0.426	[31]
39	N-[(4-Bromo-3,5-difluorine)-phenyl]maleimide*	740.45	26.779	1.277	0	1.124	0.560	0.581	[32]
40	Hexaphenoxycyclotriphosphazene	387.11	51.070	1.372	0	0.945	0.144	1.177	[33]

### ۳-۱-۳ مولکول‌ها با دسته‌بندی ۱۱۰۱

این مولکول‌ها شامل ترکیباتی هستند که سهمی برای  $Y^+$  ندارند ولی برای بقیه سگمنت‌ها سهم دارند. این مولکول‌ها شامل کلسترول، هیدروکورتیزون، متیل تسترون، لیدوکائین، ایبوپروفن، آنتی پیرین، افرین، فناستین، دیورون، کافئین، پاراستامول، متیل-P-آمینوبنزوات، ۴-هیدروکسی بنزوئیک اسید، ۳-متیل بنزوئیک اسید، فسفورامیدیک اسید، DMTO، ویتامین D3، بتولینیک اسید، فنیل فسفینیک اسید و هگزاکلوروسیکلوتتری فسفازن است. لیست این مواد در جدول ۲ به همراه دمای ذوب، آنتالپی مولی ذوب، مقادیر سگمنت‌ها، مقدار تابع هدف و همچنین مراجعی که از آن داده‌های آزمایشگاهی استخراج شده است ارائه شده است.

جدول ۳- مقادیر سگمنت‌های مفهومی مدل UNIQUAC-SAC برای مولکول‌هایی که دسته ۱۱۰۱ محسوب می‌شوند.

Table 3. Values of conceptual segments of the UNIQUAC-SAC model for molecules considered to be class 1101.

NO.	Component	$T_m$ (K)	$H_m$ (kJ/mol)	X	$Y^-$	$Y^+$	Z	OF	Ref.
41	Cholesterol	421.65	29.804	1.932	0.158	0	0.278	0.696	[2]
42	Hydrocortisone	507.15	45.280	1.417	0.291	0	2.787	2.635	[2]
43	methyltestosterone	436.65	27.980	1.210	0.629	0	0.581	0.194	[2]
44	Lidocaine	341.65	15.296	0.789	0.108	0	0.608	0.089	[2]
45	Ibuprofen	349.15	21.900	1.042	0.029	0	0.543	0.727	[2]
46	Antipyrine	387.15	18.960	0.263	0.084	0	0.964	0.164	[2]
47	Ephedrine	307.15	20.365	0.371	0.033	0	0.048	0.075	[2]
48	Phenacetin	410.65	16.440	0.790	0.181	0	0.457	1.378	[2]
49	Diuron	431.15	33.890	2.146	0.147	0	1.427	1.687	[2]
50	Caffeine	512.15	21.600	0.427	0.244	0	1.188	0.865	[2]
51	Paracetamol	443.15	27.700	0.540	0.706	0	0.881	0.837	[2]
52	Methyl-P-aminobenzoate	404.15	25.597	0.876	0.565	0	1.029	0.886	[2]
53	4-Hydroxybenzoic acid	487.65	30.860	0.844	1.590	0	0.649	1.908	[2]
54	3-Methyl-benzoic acid	381.85	15.690	0.712	0.059	0	0.339	0.198	[2]
55	Phosphoramidic acid	412.36	44.230	0.966	0.147	0	0.713	0.705	[34]
56	DMTO*	454.49	38.364	0.343	1.261	0	0.198	0.739	[35]
57	Vitamin D3*	356.14	30.812	3.225	0.717	0	0.55	0.609	[36]
58	Betulinic acid*	588.47	31.914	0.759	0.084	0	0.426	0.421	[37]
59	Phenylphosphinic acid	356.00	12.800	0.432	0.076	0	0.907	0.891	[33]
60	Hexachlorocyclotriphosphazene	385.86	19.610	1.479	0.037	0	0.235	0.873	[33]

### ۳-۱-۴ مولکول‌ها با دسته‌بندی ۱۱۱۰

دسته ۱۱۱۰ شامل مولکول‌هایی می‌باشند که در ساختار خود فاقد گروه‌های عاملی OH، COOH و  $NH_2$  می‌باشند. به عبارت دیگر این مولکول‌ها فاقد سگمنت‌های آب‌دوست می‌باشند و در نتیجه پیش‌بینی می‌شود که در آب به خوبی حل نشوند. در جدول ۴ لیست این مولکول‌ها ارائه شده است و شامل تستوسترون پروپیونات، تیوبرومین، دی فنوکسیلات، DMPO، ۱-فلورو-۴-(متیل سولفونیل)بنزن، PAPBE، روتاکارپین، بیس(۲،۴،۶-تری متیل بنزوئیل)فنیل فسفین، تریس(۰-فنیل دی اکسی)سیکلوتتری فسفازن، پردنیزولون استات، اولتانولیک اسید و کاندسارتان سیلکستیل می‌باشند. در جدول ۴ ذوب، آنتالپی مولی ذوب، مقادیر سگمنت‌ها، مقدار تابع هدف و همچنین مراجعی که از آن داده‌های آزمایشگاهی استخراج شده است ارائه شده است.

جدول ۴- مقادیر سگمنت‌های مفهومی مدل UNIQUAC-SAC برای مولکول‌هایی که دسته ۱۱۱۰ محسوب می‌شوند.

Table 4. Values of conceptual segments of the UNIQUAC-SAC model for molecules considered to be class 1110.

NO.	Component	T <sub>m</sub> (K)	H <sub>m</sub> (kJ/mol)	X	Y <sup>-</sup>	Y <sup>+</sup>	Z	OF	Ref.
61	Testosterone propionate	393.15	22.144	1.149	0.181	1.311	0	0.488	[2]
62	Theobromine	630.15	41.102	0.133	0.500	0.181	0	0.666	[2]
63	Diphenoxylate*	692.26	36.967	0.386	1.827	1.834	0	0.306	[38]
64	DMPO*	940.51	23.818	0.466	1.152	0.188	0	0.535	[39]
65	1-fluoro-4-(methylsulfonyl)benzene*	353.13	25.120	0.519	0.108	1.616	0	0.074	[40]
66	PAPBE	463.00	60.206	2.199	0.804	0.230	0	0.705	[41]
67	Rutaecarpine*	533.17	42.883	0.63	0.233	0.983	0	0.478	[42]
68	Bis(2,4,6-Trimethylbenzoyl)phenylphosphine*	406.14	41.087	0.708	0.211	0.671	0	0.232	[43]
69	Tris(o-phenylenedioxy)cyclotriphosphazene	522.20	42.560	0.977	0.039	0.539	0	0.354	[2]
70	Prednisolone acetate*	511.17	40.442	0.674	0.546	1.484	0	0.658	[2]
71	Oleanolic acid*	752.97	25.047	0.437	0.027	0.221	0	0.276	[31]
72	Candesartan Cilexetil*	442.14	37.895	1.577	0.010	0.744	0	0.396	[45]

### ۵-۱-۳ مولکول‌ها با دسته‌بندی ۱۰۱۰

این دسته از مولکول‌ها موادی هستند که سهمی از سگمنت‌های قطبی آب‌دوست (Y<sup>-</sup>) و آب‌دوستی (X) ندارند. این مواد به شدت آب‌گریز هستند و انحلال‌پذیری بسیار ناچیزی درون آب دارند. لیست این مواد در جدول ۵ ارائه شده است و شامل کلسترول بنزوات، تسترون استات، دی فنیل گلیوکسال، آنتراسن، فنانترون، تیوکسانتون، دی فنیل سولفون، اتانون، استافتن، بی فنیل، نفتالین، آنتراکینون، ترانس استیلبن، تنوکسیکام، ۲-متیل نفتالین، ۳،۴-دی کلرونیتروبنزن، ۲،۳-دی کلرونیتروبنزن، بنزیدیل دی سولفید، ۴-آمینو-۴-نیترو دی فنیل سولفید، ۴،۴-دی کلرو دی فنیل دی سولفید، L-لاکتید، ۱۶-دهیدروپیرگنولون استات، ۲-کلرو-۴،۶-دی نیترو رزورسینول و فلورفنیکل است. در جدول ۵ ذوب، آنتالپی مولی ذوب، مقادیر سگمنت‌ها، مقدار تابع هدف و همچنین مراجعی که از آن داده‌های آزمایشگاهی استخراج شده است ارائه شده است.

جدول ۵- مقادیر سگمنت‌های مفهومی مدل UNIQUAC-SAC برای مولکول‌هایی که دسته ۱۰۱۰ محسوب می‌شوند.

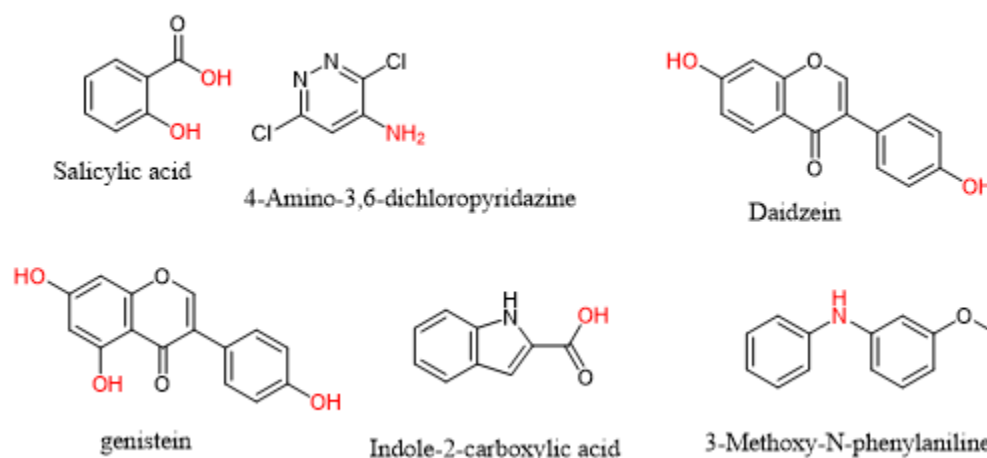
Table 5. Values of conceptual segments of the UNIQUAC-SAC model for molecules considered to be class 1010.

NO.	Component	T <sub>m</sub> (K)	H <sub>m</sub> (kJ/mol)	X	Y <sup>-</sup>	Y <sup>+</sup>	Z	OF	Ref.
73	Cholesteryl benzoate	423.15	53.390	2.752	0	0.766	0	1.156	[2]
74	Testestron acetate	413.15	6.664	1.023	0	1.949	0	0.799	[2]
75	Diphenylglyoxal	367.95	22.690	0.486	0	1.232	0	0.783	[2]
76	Anthracene	488.15	29.370	1.146	0	0.767	0	1.018	[2]
77	Phenanthrene	372.35	16.463	1.120	0	1.277	0	0.576	[2]
78	Thioxanthone	482.15	35.500	0.801	0	0.865	0	0.495	[2]
79	Diphenyl Sulfone	401.65	16.940	0.533	0	1.897	0	1.012	[2]
80	Ethanone	374.15	22.520	1.613	0	1.760	0	1.077	[2]
81	Acetaphthene	366.55	21.462	1.035	0	0.064	0	0.459	[2]
82	Biphenyl	342.15	18.580	0.944	0	1.429	0	0.336	[2]
83	Naphthalene	353.35	18.980	0.866	0	0.157	0	0.303	[2]
84	Anthraquinone	559.15	32.550	0.752	0	0.314	0	1.110	[2]
85	Trans-Stilbene	396.15	27.690	1.556	0	1.294	0	1.006	[2]
86	Tenoxicam*	640.06	31.317	0.077	0	1.360	0	0.496	[46]
87	2-Methylnaphthalene	307.73	11.966	0.496	0	1.940	0	0.417	[47]
88	3,4-dichloronitrobenzene	315.40	17.750	0.252	0	0.995	0	0.649	[48]
89	2,3-dichloronitrobenzene	334.90	22.310	0.278	0	0.986	0	0.613	[2]
90	benzyl disulfide	342.00	44.700	1.022	0	1.309	0	0.989	[49]
91	4-Amino-4'-nitrodiphenyl Sulfide*	417.99	32.691	0.512	0	1.234	0	0.413	[50]
92	4,4'-Dichlorodiphenyl Disulfide*	345.65	80.709	1.894	0	0.873	0	0.795	[51]

93	L-Lactide	370.50	16.200	0.092	0	1.388	0	0.665	[52]
94	16-Dehydropregnenolone Acetate*	442.15	35.904	0.911	0	0.696	0	0.459	[53]
95	2-Chloro-4,6-dinitroresorcinol*	458.15	29.288	0.458	0	0.192	0	0.417	[54]
96	Florfenicol*	426.15	27.646	0.234	0	1.293	0	0.721	[55]

### ۳-۱-۶ مولکول‌ها با دسته‌بندی ۱۰۰۱

این مولکول‌ها شامل مولکول‌هایی هستند که در ساختار خود شامل گروه‌های آب‌گریز دارای سهم X و گروه‌های آب‌دوست دارای سهم Z می‌باشند. به عبارت دیگر این مولکول‌ها در ساختار خود دارای گروه‌های OH، COOH و NH<sub>2</sub> می‌باشند. تعداد مولکول‌هایی که دارای این خاصیت باشند محدود است و لیست آن‌ها در جدول ۶ ارائه شده است و شامل اسید سالیسیلیک، ۶-آمینو-۳،۶-دی‌کلروپیریدازین، دایدزین، ژنیستین، ایندول-۲-کربوکسیلیک اسید و ۳-متوکسی-N-فنیل آنیلین است. ساختار شیمیایی این ترکیب‌ها در شکل ۲ نشان داده شده است. همانطور که در این شکل مشاهده می‌شود ساختار این مولکول‌ها دارای گروه‌های OH، NH<sub>2</sub> و NH می‌باشند. معمولاً و مطابق با تجربیات ما هرچه تعداد گروه‌های OH، COOH و NH<sub>2</sub> در یک مولکول زیاد باشد مقدار Z عدد بزرگ‌تری را به خود اختصاص می‌دهد. در جدول ۶ آنتالپی مولی ذوب، مقادیر سگمنت‌ها، مقدار تابع هدف و همچنین مراجعی که از آن داده‌های آزمایشگاهی استخراج شده است ارائه شده است.



شکل ۲- ساختار شیمیایی مولکول‌هایی که در دسته ۱۰۰۱ قرار می‌گیرند.

Fig 2. Chemical structure of molecules that fall into the 1001 category.

جدول ۶- مقادیر سگمنت‌های مفهومی مدل UNIQUAC-SAC برای مولکول‌هایی که دسته ۱۰۰۱ محسوب می‌شوند.

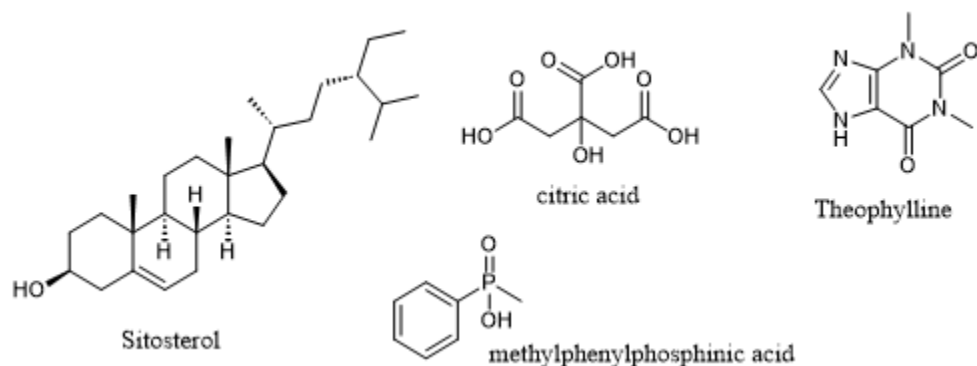
Table 6. Values of conceptual segments of the UNIQUAC-SAC model for molecules considered to be class 1001.

NO.	Component	T <sub>m</sub> (K)	H <sub>m</sub> (kJ/mol)	X	Y <sup>-</sup>	Y <sup>+</sup>	Z	OF	Ref.
97	Salicylic acid	431.15	19.590	0.788	0	0	1.120	0.846	[2]
98	4-Amino-3,6-dichloropyridazine*	478.15	38.748	1.748	0	0	2.319	0.762	[56]
99	Daidzein*	594.69	41.309	1.002	0	0	1.250	1.893	[57]
100	genistein*	570.72	36.878	1.160	0	0	1.320	2.044	[58]
101	Indole-2-carboxylic acid*	480.13	21.959	0.914	0	0	1.465	0.878	[59]
102	3-methoxy-N-phenylaniline*	346.16	17.685	0.981	0	0	0.135	0.160	[60]

### ۳-۱-۷ مولکول‌ها با دسته‌بندی ۱۱۰۰

بعد از بهینه‌سازی پارامترهای مدل این مولکول‌ها، مشخص گردید که این ترکیبات دارای سگمنت‌های X و Y<sup>-</sup> می‌باشند و در نتیجه در دسته ۱۱۰۰ قرار می‌گیرند. تعداد مولکول‌هایی که در این دسته قرار می‌گیرند محدود است و ساختار شیمیایی این ترکیب‌ها در

شکل ۳ نشان داده شده است. در جدول ۷ آنتالپی مولی ذوب، مقادیر سگمنت ها، مقدار تابع هدف و همچنین مراجعی که از آن داده‌های آزمایشگاهی استخراج شده است ارائه شده است.



شکل ۳- ساختار شیمیایی مولکول‌هایی که در دسته ۱۱۰۰ قرار می‌گیرند.

Fig 3. Chemical structure of molecules that fall into the 1100 category.

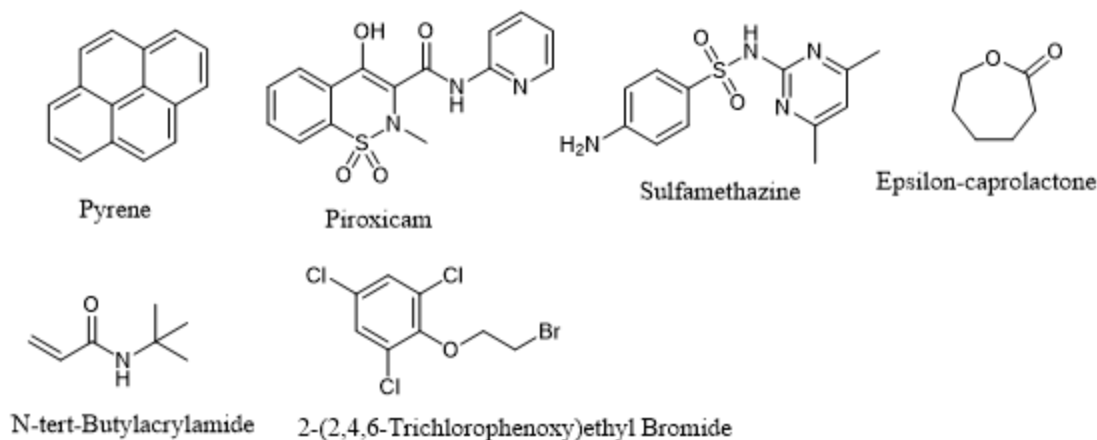
جدول ۷- مقادیر سگمنت های مفهومی مدل UNIQUAC-SAC برای مولکول‌هایی که دسته ۱۱۰۰ محسوب می‌شوند.

Table 7. Values of conceptual segments of the UNIQUAC-SAC model for molecules considered to be class 1100.

NO.	Component	$T_m$ (K)	$H_m$ (kJ/mol)	X	$Y^-$	$Y^+$	Z	OF	Ref.
103	Sitosterol	413.15	42.080	2.585	0.592	0	0	0.848	[2]
104	citric acid	426.15	38.100	0.379	0.976	0	0	1.439	[2]
105	Theophylline	546.15	29.541	0.314	0.013	0	0	1.218	[2]
106	methylphenylphosphinic acid	409.35	25.450	0.523	0.999	0	0	0.790	[33]

### ۸-۱-۳ مولکول‌ها با دسته‌بندی ۰۰۱۰

نتایج حاصل از بهینه‌سازی نشان داد که بعضی از ترکیب‌ها فقط دارای سهم قطبی آب‌گریز ( $Y^+$ ) می‌باشند. اگرچه تمامی مولکول‌های آلی باید سهم X را نشان دهند ولی به دلیل حضور گروه‌های بسیار قطبی در ساختار این ترکیبات، باعث می‌شود که سهم X ناچیز شود. این ترکیبات شامل پیرن، پیروکسیکام، سولفامتازین، اپسیلون-کاپرولاکتون، N-ترشری-بوتیل اکریل آمید و ۲-(۴،۴،۲)-تری کلروفنوکسی) اتیل بروماید است و ساختار شیمیایی آن‌ها در شکل ۴ نشان داده شده است.



شکل ۴- ساختار شیمیایی مولکول‌هایی که در دسته ۰۰۱۰ قرار می‌گیرند.

Fig 4. Chemical structure of molecules that fall into the 0010 category.

این ترکیبات مانند ترکیبات دسته ۱۰۱۰ و ۱۰۰۰ بسیار آب‌گریز می‌باشند و انحلال‌پذیری خوبی در آب ندارند. برای مثال داروی پیروکسیکام یک داروی کلاس II سیستم طبقه‌بندی بیودارویی<sup>۴</sup> (BCS) با حلالیت آبی ضعیف است. در جدول ۸ آنتالپی مولی ذوب، مقادیر سگمنت‌ها، مقدار تایع هدف و همچنین مراجعی که از آن داده‌های آزمایشگاهی استخراج شده است ارائه شده است.

جدول ۸- مقادیر سگمنت‌های مفهومی مدل UNIQUAC-SAC برای مولکول‌هایی که دسته ۰۰۱۰ محسوب می‌شوند.

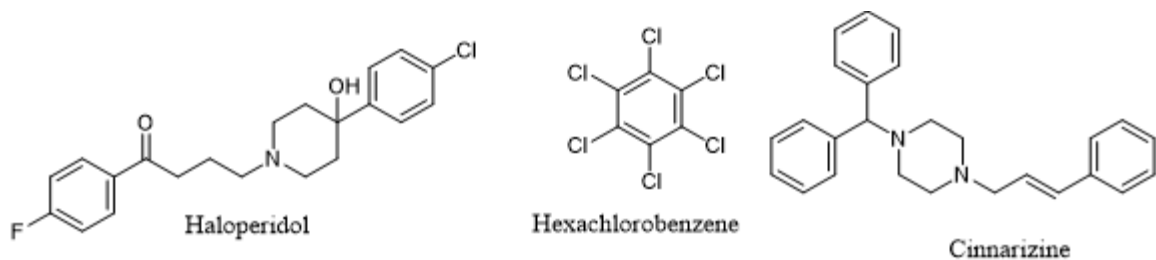
Table 8. Values of conceptual segments of the UNIQUAC-SAC model for molecules considered to be class 0010.

NO.	Component	T <sub>m</sub> (K)	H <sub>m</sub> (kJ/mol)	X	Y <sup>-</sup>	Y <sup>+</sup>	Z	OF	Ref.
109	Pyrene	424.35	17.360	0	0	1.148	0	1.262	[2]
110	Piroxicam	472.15	34.540	0	0	1.573	0	1.682	[2]
111	Sulfamethazine	471.65	31.135	0	0	2.590	0	3.892	[2]
112	Epsilon-caprolactone	255.15	13.800	0	0	0.914	0	0.290	[2]
113	N-tert-Butylacrylamide	401.65	21.570	0	0	1.526	0	0.774	[59]
114	2-(2,4,6-Trichlorophenoxy)ethyl Bromide	324.05	24.100	0	0	1.302	0	1.716	[60]

### ۳-۱-۹ مولکول‌ها با دسته‌بندی ۱۰۰۰

این ترکیب‌ها احتمالاً به دلیل بزرگ بودن مولکول که دارای بخش‌های آب‌گریز زیادی است ایجاد می‌شوند و در نتیجه فقط سهم X را از سگمنت‌ها دارند. ترکیباتی که این ویژگی را دارند بسیار محدود می‌باشند و در بین مولکول‌های مطالعه شده فقط ۳ مولکول این خاصیت را از خود نشان دادند. ساختار این ترکیب‌ها در شکل ۵ نشان داده شده است.

<sup>4</sup> Biopharmaceutical Classification System (BCS)



شکل ۵- ساختار شیمیایی مولکول‌هایی که در دسته ۱۰۰۰ قرار می‌گیرند.

Fig 5. Chemical structure of molecules that fall into the 1000 category.

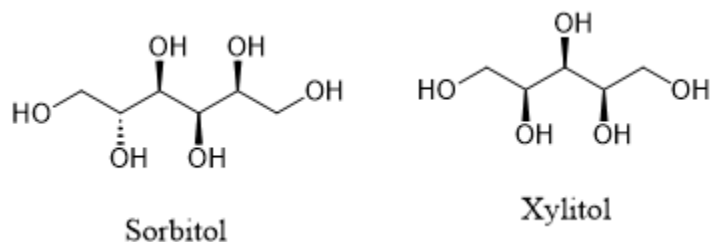
این ترکیب‌ها شامل هالوپریدول، هگزاکلوروبنزن و سیناریزین می‌باشند و در جدول ۹ آنتالپی مولی ذوب، مقادیر سگمنت‌ها، مقدار تابع هدف و همچنین مراجعی که از آن داده‌های آزمایشگاهی استخراج شده است ارائه شده است.

جدول ۹- مقادیر سگمنت‌های مفهومی مدل UNIQUAC-SAC برای مولکول‌هایی که در دسته‌های ۱۰۰۰ (شماره ۱۱۵، ۱۱۶ و ۱۱۷) و ۰۰۰۱ (شماره ۱۱۸ و ۱۱۹)، ۰۰۱۱ (شماره ۱۲۰ و ۱۲۱) قرار دارند.

Table 9. Values of conceptual segments of the UNIQUAC-SAC model for molecules in categories 1000 (numbers 115, 116, and 117) and 0001 (numbers 118 and 119), 0011 (numbers 120 and 121).

NO.	Component	$T_m$ (K)	$H_m$ (kJ/mol)	X	Y <sup>-</sup>	Y <sup>+</sup>	Z	OF	Ref.
115	Haloperidol	424.65	22.436	0.865	0	0	0	1.195	[2]
116	Hexachlorobenzene	504.95	23.800	1.340	0	0	0	1.268	[2]
117	Cinnarizine	393.98	37.130	1.017	0	0	0	0.697	[61]
118	Sorbitol	366.75	30.200	0	0	0	2.477	1.353	[62]
119	Xylitol	365.70	34.000	0	0	0	1.805	1.338	[63]
120	DPT*	495.00	100.800	0	0	2.208	0.342	1.318	[64]
121	Resepine*	537.66	36.074	0	0	2.762	0.101	0.607	[65]
122	Sulfamethoxypyridazine	455.65	22.300	0	0.116	2.429	0.159	1.153	[2]
123	4,4'-Diaminodiphenylmethane	363.30	18.700	0	0.198	1.322	0	0.190	[66]
124	L-Valine*	571.15	67.349	0	2.295	0	2.673	1.098	[67]

بعد از بهینه‌سازی مقادیر ترکیبات، مشاهده شد که در دو مورد سوربیتول و زایلیتول که انحلال‌پذیری بسیار زیادی در آب دارند و دارای گروه‌های عاملی زیاد OH در ساختار خود می‌باشند فقط X سهم دارد. این ترکیبات در دسته ۰۰۰۱ قرار می‌گیرند و ساختار آن‌ها در شکل ۶ نشان داده شده است. همچنین مقادیر آنتالپی مولی ذوب، مقادیر سگمنت‌ها، مقدار تابع هدف و همچنین مراجعی که از آن داده‌های آزمایشگاهی استخراج شده است در جدول ۹ ارائه شده است. پیش‌بینی می‌شود قندهای آلی مانند گلوکز، فروکتوز، ساکارز، مانوز و ... نیز در این دسته قرار بگیرند.



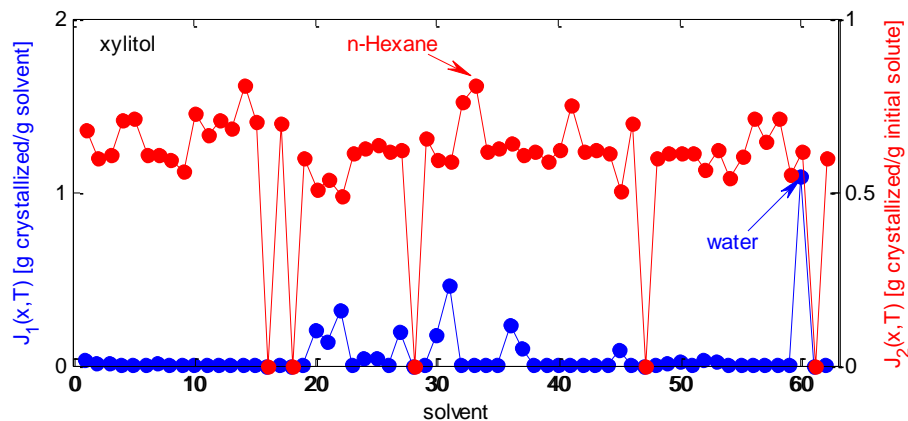
شکل ۶- ساختار شیمیایی مولکول‌های سوربیتول و زایلیتول که در دسته ۰۰۰۱ قرار می‌گیرند.

Fig 6. Chemical structure of molecules that fall into the 0001 category.

همانطور که در جدول ۹ نشان داده شده است دو مولکول DPT و رزوپین در دسته ۰۰۱۱ قرار دارند. این مولکول نیز به ندرت موجود هستند. همچنین ۳ مولکول دیگر نیز مشاهده شد که در هیچ کدام از ۱۱ دسته معرفی شده قرار نگرفته‌اند و لیست آن‌ها در جدول ۹ ارائه شده است. لازم به ذکر است که ممکن است دسته دیگری از مولکول‌ها وجود داشته باشند، اما در مولکول‌های مورد مطالعه حاضر مشاهده نشدند. تعداد حالت‌های کلی از دیدگاه ریاضی برابر برای دسته‌بندی مولکول‌ها ۳۱ حالت است. حالت ۰۰۰۰ از دیدگاه مولکولی امکان‌پذیر نیست. ولی اکثر مولکول‌های مورد مطالعه در ۱۱ دسته ۰۰۱۱، ۰۱۰۱، ۱۰۱۰، ۱۱۱۰، ۱۱۰۱، ۱۰۱۱، ۱۱۱۱، ۰۰۱۱، ۰۰۱۰، ۰۱۰۰، ۰۰۰۱ قرار گرفته‌اند. ۳ مولکول دیگر جزء ۳۱ حالت هستند ولی چون تعداد مولکول‌ها زیاد نبوده است دسته‌بندی جدید برای آن‌ها ارائه نشده است.

#### ۴-۱ کریستالیزاسیون سرمایشی

نتایج برای ۱۲۳ ماده حل شونده در جدول ۱ ضمیمه آورده شده است. لازم به ذکر است که حلالی که  $J_1$  را به حداکثر می‌رساند با حلالی که  $J_2$  را به حداکثر می‌رساند متفاوت است. این به دلیل تعاریف متفاوت دو تابع هدف است. به عنوان مثال، نتایج ارائه شده در جدول ۱ ضمیمه نشان می‌دهد که آب بهترین حلال برای کریستالیزاسیون سوربیتول و زایلیتول مبتنی بر  $J_1$  است ولی مبتنی بر  $J_2$ ، نرمال هگزان حلال مناسب است. در شکل ۷ مقادیر تابع هدف  $J_1$  و  $J_2$  برای حل شونده زایلیتول نشان داده شده است. از دیدگاه صنعتی  $J_1$  بر  $J_2$  ارجحیت دارد.



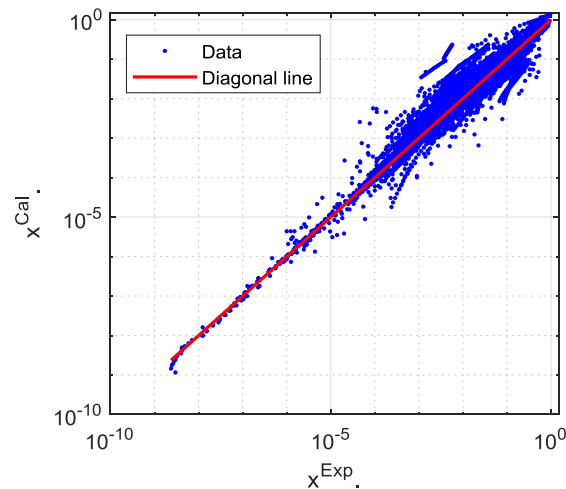
شکل ۷- مقادیر تابع هدف  $J_1$  و  $J_2$  برای حل شونده زایلیتول.

Fig 7. Objective function values  $J_1$  and  $J_2$  for xylitol solute.

#### ۵-۱ حلال با بیشترین حلالیت

در این پژوهش، میزان حلالیت مواد مورد بررسی در حلال‌های مختلف با استفاده از مدل UNIQUAC-SAC پیش‌بینی شد و بر اساس نتایج به دست آمده، حلالی که بیشترین حلالیت را برای هر ماده فراهم می‌کند تعیین گردید (جدول ۱۰). در اغلب موارد، بهترین حلال‌ها شامل  $N,N$ -دی‌متیل‌استامید (DMA)،  $N,N$ -دی‌متیل‌فرم‌آمید (DMF)، دی‌متیل‌سولفوکساید (DMSO) و  $N$ -متیل-۲-پیرولیدون (NMP) می‌باشند. این ترکیبات، حلال‌های قطبی آپروتیک با ثابت دی‌الکتریک و گشتاور دو قطبی بالا هستند [۶۸] که قادرند طیف وسیعی از ترکیبات قطبی و غیر قطبی را در خود حل کنند. علاوه بر این، اسید استیک و اسید فرمیک نیز به‌عنوان حلال‌هایی مؤثر برای انحلال ترکیبات پیش‌بینی شدند. بازده بالای این اسیدها را می‌توان به ساختار مولکولی پیچیده آن‌ها نسبت داد که ویژگی‌های آب‌دوستی، قطبیت و آب‌گریزی را به‌طور هم‌زمان دارا هستند. باین‌حال باید تأکید کرد که در این مطالعه، معیار انتخاب حلال صرفاً بر مبنای حلالیت بوده است. رویکرد جامع‌تر و کامل‌تر باید جنبه‌هایی نظیر سازگاری شیمیایی، خواص فیزیکی،

ملاحظات قانونی، و اثرات ایمنی، بهداشتی و زیست‌محیطی را نیز در برگیرد تا انتخاب حلال در کاربردهای صنعتی به صورت بهینه انجام شود [۶۹]. در نهایت مقدار حلالیت پیش بینی شده توسط مدل بر حسب مقدار حلالیت آزمایشگاهی در شکل ۸ نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود تطابق کیفی بین نتایج مدل و داده‌های آزمایشگاهی وجود دارد. به طور کلی در تحقیق فعلی تعداد ۶۲۴۸ نقطه برای ۱۲۳ حل شونده استفاده شد.



شکل ۸- مقایسه بین نتایج محاسبه شده توسط مدل UNIQUAC و داده‌های آزمایشگاهی  
 Fig 8. Comparison between the results calculated by the UNIQUAC model and the laboratory data.

به طور خلاصه می‌توان یکی از مهم‌ترین اهداف مدل UNIQUAC-SAC را قابلیت استفاده از آن در صنعت داروسازی به ویژه در سنتز و تولید مواد مؤثره دارویی و همچنین تولید مواد شیمیایی خالص دانست. زیرا مدل مذکور نیازمند چند نقطه محدود برای برازش پارامترهای مدل است و در ادامه می‌تواند حلالیت در دیگر حلال‌های خالص و مخلوط را پیش‌بینی نماید. نتایج نشان می‌دهد که از این مدل می‌توان در غربال‌گری سریع حلال‌ها با قابلیت اطمینان بالا استفاده کرد.

## ۶ نتیجه‌گیری

در این مطالعه، مقدار سگمنت‌های مفهومی مدل UNIQUAC-SAC برای ۱۳۲ جسم حل شونده شامل ترکیبات دارویی و غیر دارویی با استفاده از داده‌های تجربی موجود در منابع علمی تعیین گردید. بر اساس تعداد قطعات به‌دست آمده، مواد حل شونده در ۱۱ گروه اصلی (۱۱۱۱، ۱۰۱۱، ۱۱۱۰، ۱۰۱۰، ۱۰۰۱، ۱۱۰۰، ۰۰۱۱، ۰۰۱۰، ۱۰۰۰ و ۰۰۰۱) طبقه‌بندی شدند. با بهره‌گیری از این مقادیر، بهترین حلال برای فرآیند کریستالیزاسیون سرمایشی پیش‌بینی شد. دو تابع هدف به‌عنوان معیار انتخاب حلال در این بخش مورد استفاده قرار گرفت که تابع  $J_1$  شامل بیشینه‌سازی مقدار جامد کریستال شده به ازای حلال مصرفی و تابع  $J_2$  شامل بیشینه‌سازی جامد کریستال شده بر جرم اولیه حل شده است. در نهایت، با استفاده از مدل ترمودینامیکی UNIQUAC-SAC، بهترین حلال برای هر ماده حل شونده پیش‌بینی شد. این نتایج نشان می‌دهند که مدل UNIQUAC-SAC، یک مدل قدرتمند و کاربردی برای محاسبه ضریب فعالیت ترمودینامیکی بوده و قابلیت استفاده در مرحله طراحی مفهومی فرآیندهای دارویی را دارا است.

## مراجع

- [1] Sheikholeslamzadeh, E., Chen, C.-C., & Rohani, S. (2012). Optimal Solvent Screening for the Crystallization of Pharmaceutical Compounds from Multisolvent Systems. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 51(42), 13792–13802. doi:10.1021/ie3014742
- [2] Dechema, G. f. C. T. u. B. (2003). *Solubility and related properties of large complex chemicals*. Frankfurt am Main: Dechema.

- [3] Abramov, Y. A. (2015). Major Source of Error in QSPR Prediction of Intrinsic Thermodynamic Solubility of Drugs: Solid vs Nonsolid State Contributions? *Molecular Pharmaceutics*, 12(6), 2126–2141. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.5b00119
- [4] Buchowski, H., Ksiazczak, A., & Pietrzyk, S. (1980). Solvent activity along a saturation line and solubility of hydrogen-bonding solids. *The Journal of Physical Chemistry*, 84(9), 975–979. doi:10.1021/j100446a008
- [5] Apelblat, A., & Manzurola, E. (1999). Solubilities of o-acetylsalicylic, 4-aminosalicylic, 3,5-dinitrosalicylic, and p-toluic acid, and magnesium-DL-aspartate in water from T=(278 to 348) K. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 31(1), 85–91. doi:http://dx.doi.org/10.1006/jcht.1998.0424
- [6] Wilson, G. M. (1964). Vapor-Liquid Equilibrium. XI. A New Expression for the Excess Free Energy of Mixing. *Journal of the American Chemical Society*, 86(2), 127–130. doi:10.1021/ja01056a002
- [7] Renon, H., & Prausnitz, J. M. (1968). Local compositions in thermodynamic excess functions for liquid mixtures. *AIChE Journal*, 14(1), 135–144. doi:10.1002/aic.690140124
- [8] Mohebbi, V., Kazemi Golbaghi, H. (2025). Experimental Analysis and NRTL Parameters Estimation Using PSO Method for Dibenzothiophene Extraction from Fuel with Deep Eutectic Solvent. *Journal of Iranian Chemical Engineering*. E226111. in persian
- [9] Abrams, D. S., & Prausnitz, J. M. (1975). Statistical thermodynamics of liquid mixtures: A new expression for the excess Gibbs energy of partly or completely miscible systems. *AIChE Journal*, 21(1), 116–128. doi:10.1002/aic.690210115
- [10] Fredenslund, A., Jones, R. L., & Prausnitz, J. M. (1975). Group-contribution estimation of activity coefficients in nonideal liquid mixtures. *AIChE Journal*, 21(6), 1086–1099. doi:10.1002/aic.690210607
- [11] Klamt, A. (1995). Conductor-like screening model for real solvents: a new approach to the quantitative calculation of solvation phenomena. *The Journal of Physical Chemistry*, 99(7), 2224–2235.
- [12] Lin, S.-T., & Sandler, S. I. (2002). A Priori Phase Equilibrium Prediction from a Segment Contribution Solvation Model. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 41(5), 899–913. doi:10.1021/ie001047w
- [13] Sheikholeslamzadeh, E., & Rohani, S. (2012). Solubility Prediction of Pharmaceutical and Chemical Compounds in Pure and Mixed Solvents Using Predictive Models. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 51(1), 464–473. doi:10.1021/ie201344k
- [14] Chen, C.-C., & Song, Y. (2004). Solubility modeling with a nonrandom two-liquid segment activity coefficient model. *Industrial & engineering chemistry research*, 43(26), 8354–8362.
- [15] Haghtalab, A., & Yousefi Seyf, J. (2015). Vapor–Liquid and Solid–Liquid Modeling with a Universal Quasichemical Segment-Based Activity Coefficient Model. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 54(34), 8611–8623. doi:10.1021/acs.iecr.5b01573
- [16] Chen, C.-C., & Crafts, P. A. (2006). Correlation and Prediction of Drug Molecule Solubility in Mixed Solvent Systems with the Nonrandom Two-Liquid Segment Activity Coefficient (NRTL–SAC) Model. *Industrial & engineering chemistry research*, 45(13), 4816–4824. doi:10.1021/ie051326p
- [17] H. Rezaei, A. A. Dadkhah, M. A. Bahmani, E. Frydouni (2016). Solid-Liquid Equilibrium in Mixtures of Pyrene and Long Chain Normal-Alkanes with Optimization of Larsen Equation Parameters. *Journal of Iranian Chemical Engineering*. 15(87), 6-13, in persian.
- [18] N. Esfandiari, Comparison of Thermodynamic Modeling of Binary System (Carbon Dioxide-Dimethyl sulfoxide) and Ternary System (Carbon Dioxide-Dimethyl sulfoxide- Ampicillin) via Different Equation of State (2016). *Journal of Iranian Chemical Engineering*. 16(95), 106-100, in persian.
- [19] Guo, Y., Yin, Q., Hao, H., Zhang, M., Bao, Y., Hou, B., . . . Cong, W. (2014). Measurement and Correlation of Solubility and Dissolution Thermodynamic Properties of Furan-2-carboxylic Acid in Pure and Binary Solvents. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 59(4), 1326–1333. doi:10.1021/je500012b
- [20] Bhesaniya, K., Nandha, K., & Baluja, S. (2014). Thermodynamics of Fluconazole Solubility in Various Solvents at Different Temperatures. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 59(3), 649–652. doi:10.1021/je4010257
- [21] Zhang, J., Wang, L., Wang, D., Gong, J., Li, W., & Wang, J. (2011). Solubility of Dexibuprofen in Different Solvents from (263.15 to 293.15) K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 56(3), 671–673. doi:10.1021/je101165m
- [22] Wu, G., Hu, Y., Gu, P., Yang, W., Ding, Z., Wang, C., & Qian, Y. (2015). Solubility and Solution Thermodynamics of Gibberellin A4 in Different Organic Solvents from 278.15 K to 333.15 K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 60(7), 2104–2109. doi:10.1021/acs.jced.5b00190
- [23] Rathi, P., Jouyban, A., Khoubnasabjafari, M., & Kale, M. (2015). Solubility of Etoricoxib in Aqueous Solutions of 1,4-Butanediol, 1,4-Dioxane, N,N-Dimethylacetamide, N,N-Dimethylformamide, Dimethyl Sulfoxide, and Ethanol at 298.2 K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 60(7), 2128–2134. doi:10.1021/acs.jced.5b00201

- [24] Liu, J.-Q., Chen, S.-Y., & Ji, B. (2014). Solubility and Thermodynamic Functions of Isatin in Pure Solvents. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 59(11), 3407–3414. doi:10.1021/je500396b
- [25] Su, J., Qian, C., Luo, N., Xiang, X., Xu, Y., & Chen, X. (2014). Experimental Measurement and Modeling of the Solubility of Biotin in Six Pure Solvents at Temperatures from 298.15 K to 333.85 K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 59(11), 3894–3899. doi:10.1021/je500787x
- [26] Liu, M.-j., Fu, H.-l., Yin, D.-p., Zhang, Y.-l., Lu, C.-c., Cao, H., & Zhou, J.-y. (2014). Measurement and Correlation of the Solubility of Enrofloxacin in Different Solvents from (303.15 to 321.05) K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 59(6), 2070–2074. doi:10.1021/je5002158
- [27] Lan, G.-C., Wang, J.-L., Chen, L.-Z., Hou, H., Li, J., & Gao, Y.-P. (2015). Measurement and correlation of the solubility of 3,4-bis(3-nitrofurazan-4-yl)furoxan (DNTF) in different solvents. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 89, 264–269. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jct.2015.06.003
- [28] Zhang, L., Huang, Z., Wan, X., Li, J., & Liu, J. (2012). Measurement and Correlation of the Solubility of Febuxostat in Four Organic Solvents at Various Temperatures. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 57(11), 3149–3152. doi:10.1021/je300647k
- [29] Cao, X.-X., Tong, R.-J., Zhao, Y., Lv, T.-T., Song, Y., & Yao, J.-C. (2012). Determination and Correlation of Pyridazin-3-amine Solubility in Eight Organic Solvents at Temperatures Ranging from (288.05 to 333.35) K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 57(8), 2360–2366. doi:10.1021/je300517q
- [30] Jia, Y.-x., Qian, C., Chen, X.-z., & He, C.-h. (2012). Solubilities of 3-Methoxy-N-phenylaniline and 3-(Methylthio)-N-phenylaniline in Five Organic Solvents (285 K to 333.75 K). *Journal of Chemical & Engineering Data*, 57(5), 1581–1585. doi:10.1021/je3001816
- [31] Fan, J.-P., Kong, T., Zhang, L., Tong, S., Tian, Z.-Y., Duan, Y.-H., & Zhang, X.-H. (2011). Solubilities of Ursolic Acid and Oleanolic Acid in Four Solvents from (283.2 to 329.7) K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 56(5), 2723–2725. doi:10.1021/je101309a
- [32] Li, Y., Yao, X., Xu, L., Luo, T., & Liu, G. (2011). Solubilities of N-[(4-Bromo-3,5-difluoro)-phenyl]maleimide in Different Organic Solvents. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 56(2), 358–360. doi:10.1021/je1010054
- [33] Tian, N.-N., Wang, L.-S., Li, M.-Y., Li, Y., & Jiang, R.-Y. (2011). Solubilities of Phenylphosphinic Acid, Methylphenylphosphinic Acid, Hexachlorocyclotriphosphazene, and Hexaphenoxycyclotriphosphazene in Selected Solvents. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 56(3), 661–670. doi:10.1021/je1009812
- [34] Wang, L., Du, C., Wang, X., Zeng, H., Yao, J., & Chen, B. (2015). Solubilities of Phosphoramidic Acid, N-(phenylmethyl)-, Diphenyl Ester in Selected Solvents. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 60(6), 1814–1822. doi:10.1021/acs.jced.5b00007
- [35] Guo, L., Fan, R.-l., Yun, G.-q., & Chen, C.-y. (2013). Solubilities of 1,3,2-Dioxaphosphorinane-2-methanol- $\alpha$ , $\alpha$ -5,5-tetramethyl 2-oxide in Selected Solvents at 273.15 K to 343.15 K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 58(8), 2267–2271. doi:10.1021/je4003114
- [36] Liang, R., Bao, Z., Su, B., Xing, H., & Ren, Q. (2012). Solubility of Vitamin D3 in Six Organic Solvents at Temperatures from (248.2 to 273.2) K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 57(8), 2328–2331. doi:10.1021/je300401c
- [37] Cheng, Y., Shao, Y., & Yan, W. (2011). Solubilities of Betulinic Acid in Thirteen Organic Solvents at Different Temperatures. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 56(12), 4587–4591. doi:10.1021/je200531k
- [38] Qing, X.-Y., Fu, H.-L., Shu, G., Liu, M.-J., Zhou, J.-Y., Wu, W.-B., . . . Zhou, J.-J. (2015). Solubility and Solution Thermodynamics of Diphenoxylate in Different Pure Solvents. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 60(6), 1629–1633. doi:10.1021/je5010033
- [39] Yuan, Y., Fan, R.-l., Guo, L., Chen, C.-y., & Zhao, Q.-q. (2015). Solubilities of 1,3,2-Dioxaphosphorinane-2-methanol- $\alpha$ ,5,5-trimethyl- $\alpha$ -phenyl-2-oxide in Selected Solvents between 278.15 K and 343.15 K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 60(3), 729–733. doi:10.1021/je500806u
- [40] Qian, C., Wang, Y., & Chen, X. (2014). Solubility of 1-Fluoro-4-(methylsulfonyl)benzene in Five Pure Organic Solvents at Temperatures from (288.40 to 331.50) K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 59(4), 1254–1256. doi:10.1021/je400965y
- [41] Yu, G.-M., Wang, L.-S., Sun, J., & Jiang, L.-K. (2015). Solubilities of Three Phosphorus Flame Retardants in Selected Organic Solvents. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 60(6), 1803–1813. doi:10.1021/je501173n
- [42] Fan, J.-P., Xie, Y.-L., Tian, Z.-Y., Xu, R., Qin, Y., Li, L., . . . Zhang, X.-H. (2013). Solubilities of Rutaecarpine in Twelve Organic Solvents from (283.2 to 323.2) K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 58(7), 1969–1973. doi:10.1021/je4001334
- [43] Wang, Z., Yu, Q., Liu, Y., Zhao, J., Lü, Z., & Sun, J. (2012). Solubilities of Bis(2,4,6-trimethylbenzoyl)phenylphosphine Oxide in Different Organic Solvents at Several Temperatures. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 57(12), 3340–3343. doi:10.1021/je300343y

- [44] Tian, N.-N., Wang, L.-S., & Jiang, R.-Y. (2011). Solubilities of Tris(o-phenylenedioxy)cyclotriphosphazene in Selected Solvents. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 56(7), 3208–3213. doi:10.1021/je200252c
- [45] Cui, P., Yin, Q., & Gong, J. (2011). Solubility of Candesartan Cilexetil in Different Solvents at Various Temperatures. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 56(3), 658–660. doi:10.1021/je101020m
- [46] Shakeel, F., Haq, N., Shazly, G. A., Alanazi, F. K., & Alsarra, I. A. (2015). Solubility and Thermodynamic Analysis of Tenoxicam in Different Pure Solvents at Different Temperatures. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 60(8), 2510–2514. doi:10.1021/acs.jced.5b00382
- [47] Zhang, F., Tang, Y., Wang, L., Xu, L., & Liu, G. (2015). Solubility Determination and Thermodynamic Models for 2-Methylnaphthalene in Different Solvents from T = (278.15 to 303.15) K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 60(6), 1699–1705. doi:10.1021/je5010627
- [48] Zhao, H., Xu, H., Yang, Z., & Li, R. (2013). Solubility of 3,4-Dichloronitrobenzene in Methanol, Ethanol, and Liquid Mixtures (Methanol + Water, Ethanol + Water): Experimental Measurement and Thermodynamic Modeling. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 58(11), 3061–3068. doi:10.1021/je400507u
- [49] Wang, Y., Fu, S., Jia, Y., Qian, C., & Chen, X. (2013). Solubility of Benzyl Disulfide in Five Organic Solvents between (283.45 and 333.15) K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 58(9), 2483–2486. doi:10.1021/je400326r
- [50] Fu, S., Wang, Y., Jia, Y., Qian, C., Tao, M., Lv, X., & Chen, X. (2013). Solubilities of 4-Amino-4'-nitrodiphenyl Sulfide in Six Organic Solvents from 287.45 K to 365.55 K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 58(6), 1675–1678. doi:10.1021/je4000982
- [51] Wang, Y., Jia, Y., Qian, C., Tao, M., Lv, X., & Chen, X. (2013). Solubilities of 4,4'-Dichlorodiphenyl Disulfide in Six Organic Solvents between (303.15 and 333.15) K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 58(3), 660–662. doi:10.1021/je301243f
- [52] Chen, Z., Xie, C., Xu, Z., Wang, Y., Zhao, H., & Hao, H. (2013). Determination and Correlation of Solubility Data and Dissolution Thermodynamic Data of L-Lactide in Different Pure Solvents. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 58(1), 143–150. doi:10.1021/je301014d
- [53] Zhang, Y., & Guo, S. (2011). Measurement and Correlation for Solubilities of 16-Dehydropregnenolone Acetate in Different Solvents. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 56(5), 2403–2406. doi:10.1021/je1013262
- [54] Zhang, L., Hu, Z., Jiang, B., & Huang, Y. D. (2011). Solubility of 2-Chloro-4,6-dinitroresorcinol in Ethanol, Methanol, Acetic Acid, Ethyl Acetate, and Water. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 56(5), 2696–2699. doi:10.1021/je1011423
- [55] Wang, S., Chen, N., & Qu, Y. (2011). Solubility of Florfenicol in Different Solvents at Temperatures from (278 to 318) K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 56(3), 638–641. doi:10.1021/je1008284
- [56] Liu, J.-Q., Li, Y.-Y., Wang, A.-Y., Hong, D.-F., Zhang, L.-Y., Wu, S., . . . Chen, S.-Y. (2014). 4-Amino-3,6-dichloropyridazine Solubility Measurement and Correlation in Seven Pure Organic Solvents from (278.15 to 333.15) K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 59(12), 3947–3952. doi:10.1021/je500286x
- [57] Nan, G., Shi, J., Huang, Y., Sun, J., Lv, J., Yang, G., & Li, Y. (2014). Dissociation Constants and Solubilities of Daidzein and Genistein in Different Solvents. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 59(4), 1304–1311. doi:10.1021/je4010905
- [58] Liu, J.-Q., Cao, X.-X., Ji, B., & Zhao, B. (2013). Measurement and Correlation of Solubilities of Indole-2-carboxylic Acid in Ten Different Pure Solvents from (278.15 to 360.15) K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 58(12), 3309–3313. doi:10.1021/je400813d
- [59] Gao, X., Xue, W.-L., Zeng, Z.-X., & Fan, X.-r. (2015). Determination and Correlation of Solubility of N-tert-Butylacrylamide in Seven Different Solvents at Temperatures between (279.15 and 353.15) K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 60(8), 2273–2279. doi:10.1021/acs.jced.5b00135
- [60] Lei, Z., Hu, Y., Yang, W., Li, L., Chen, Z., & Yao, J. (2011). Solubility of 2-(2,4,6-Trichlorophenoxy)ethyl Bromide in Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Acetonitrile, n-Heptane, and Acetone. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 56(5), 2714–2719. doi:10.1021/je200074c
- [61] Paus, R., Hart, E., Ji, Y., & Sadowski, G. (2015). Solubility and Caloric Properties of Cinnarizine. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 60(8), 2256–2261. doi:10.1021/acs.jced.5b00075
- [62] Zhi, W., Hu, Y., Yang, W., Kai, Y., & Cao, Z. (2013). Measurement and correlation of solubility of d-sorbitol in different solvents. *Journal of Molecular Liquids*, 187, 201–205. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.molliq.2013.07.014
- [63] Wang, S., Li, Q.-S., Li, Z., & Su, M.-G. (2007). Solubility of Xylitol in Ethanol, Acetone, N,N-Dimethylformamide, 1-Butanol, 1-Pentanol, Toluene, 2-Propanol, and Water. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 52(1), 186–188. doi:10.1021/je060348v
- [64] Xue, M., Wu, S., Liu, W., Zhu, Q., Meng, Z., & Lin, Z. (2015). Solubility of 3,7-Dinitro-1,3,5,7-tetraazabicyclo [3.3.1] Nonane in Ethanenitrile, Methanol, 1,1-Dichloroethane, Dimethyl Sulfoxide, Acetone, and Mixed Solvents. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 60(6), 1683–1687. doi:10.1021/acs.jced.5b00033

- [65] Shakeel, F., Haq, N., Siddiqui, N. A., Alanazi, F. K., & Alsarra, I. A. (2015). Correlation of Solubility of Bioactive Compound Reserpine in Eight Green Solvents at (298.15 to 338.15) K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 60(3), 775–780. doi:10.1021/je500893g
- [66] Deng, Y., Xu, L., Sun, X., Cheng, L., & Liu, G. (2015). Measurement and Correlation of the Solubility for 4,4'-Diaminodiphenylmethane in Different Solvents. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 60(7), 2028–2034. doi:10.1021/je501111d
- [67] Zhang, C., Liu, B., Wang, X., & Wang, H. (2014). Measurement and Correlation of the Solubilities of L-Valine in Water, Ethanol, N,N-Dimethylformamide, Acetone, and Isopropyl Alcohol between (293.15 and 343.15) K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 59(9), 2704–2708. doi:10.1021/je500035r
- [68] Mullin, J. W. (2001). *Crystallization*. Retrieved from <http://site.ebrary.com/id/10203512>
- [69] Diorazio, L. J., Hose, D. R. J., & Adlington, N. K. (2016). Toward a More Holistic Framework for Solvent Selection. *Organic Process Research & Development*, 20(4), 760–773. doi:10.1021/acs.oprd.6b00015