



UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN

DIRECCIÓN DE POSTGRADO

MAGÍSTER EN CIENCIAS DE LA INGENIERÍA CON MENCIÓN EN INGENIERÍA QUÍMICA

---

ESTIMACIÓN DE SOLUBILIDADES DE MOLÉCULAS  
ORGÁNICAS EN FLUIDOS SUPERCRÍTICO MEDIANTE  
ECUACIÓN DE ESTADO MOLECULAR

---

Tesis presentada a la Dirección de Postgrado para optar al grado de Magíster en Ciencias de la  
Ingeniería con Mención en Ingeniería Química

por:

Carlos Alberto Morales Díaz

Concepción - Abril 2021

Profesor Guía: Dr. Andrés Mejía Matallana

Facultad de Ingeniería

Departamento de Ingeniería Química

Universidad de Concepción

# Resumen

Desde la década de los ochenta, los fluidos supercríticos han sido el centro de atención de muchos investigadores, principalmente por sus propiedades termofísicas que se pueden considerar como intermedio entre los extremos de comportamiento líquido (fase condensada) y vapor, y la capacidad de disolver una amplia variedad de compuestos químicos desde inorgánicos a complejas moléculas orgánicas generalmente sólidas. Precisamente es esta última cualidad la que abrió la puerta para el desarrollo de múltiples tecnologías y aplicaciones de fluidos supercríticos tales como su uso como fase móvil en experimentos cromatográficos, impregnación de sustancias en superficies sólidas, diseño y control de nanopartículas, purificación de mezclas sólidas, extracción de principios activos o moléculas objetivo desde matrices naturales entre otras. En todos los casos mencionados, desde un punto de vista termodinámico, es crucial saber cuánto de la molécula de interés se solubiliza en el fluido supercrítico y como varía la solubilidad ante cambios en las condiciones de operación ya sea de temperatura o presión. Más aún es deseable disponer de modelos termodinámicos que permitan correlacionar o predecir el impacto de estas variables en la solubilidad y dar indicios desde la perspectiva molecular del por qué ocurren esas variaciones. Tradicionalmente este problema ha sido tratado mediante dos enfoques, el uso de correlaciones empíricas y la aplicación de ecuaciones de estado cúbicas en conjunto con el enfoque  $\phi - \phi$  del equilibrio de fases sólido-fluido, el cual exige disponer de dos propiedades del soluto: su volumen molar y su presión de sublimación dependiente de la temperatura. Este último punto es el principal escollo que muchas veces impide el uso de ecuaciones de estado en el estudio de estos sistemas.

En este trabajo de tesis, se propone estudiar sistemas de fluido supercrítico-sólido mediante una de las versiones más recientes de la ecuación de estado molecular conocida como SAFT en conjunto con el enfoque  $\phi - \phi$  del equilibrio de fases sólido-fluido. Esta metodología permitirá describir

a las moléculas de la mezcla mediante un conjunto de parámetros moleculares con directa interpretación física, a diferencia del enfoque tradicional de ecuaciones de estado cúbicas. Además, se aplican dos métodos para la estimación del volumen molar del sólido y su presión de sublimación, lo que permitirá estudiar solubilidad de moléculas sobre las cuales se desconoce la información experimental requerida para la aplicación de ecuaciones de estado.



# Abstract

Since the eighties, supercritical fluids have been the focus of many researchers, mainly for their thermophysical properties that can be considered as intermediate between the extremes of liquid behaviour (condensed phase) and steam, and the ability to dissolve a wide variety of chemical compounds from inorganic to complex generally solid organic molecules. It is precisely this last quality that opened the door for the development of multiple technologies and applications of supercritical fluids such as use as a mobile phase of chromatographic experiments, impregnation of substances on solid surfaces, design and control of nanoparticles, purification of solid mixtures, extraction of principles active or target molecules from natural matrices among others. In all the cases mentioned, from a thermodynamic point of view, it is crucial to know how much of the molecule of interest is solubilized in the supercritical fluid and how the solubility varies in the face of changes in the operating conditions of either temperature or pressure; Moreover, it is desirable to have thermodynamic models that allow correlating or predicting the impact of these variables on solubility and giving indications from the molecular perspective of why these variations occur. Traditionally this problem has been dealt with by two approaches, the use of empirical correlations and the application of cubic equations of state in conjunction with the  $\phi - \phi$  approach to solid-fluid phase equilibrium, which requires having two properties of the solute: its molar volume and its temperature-dependent sublimation pressure. This last point is the main obstacle that often prevents the use of equations of state in the study of these systems.

In this thesis, it is proposed to study supercritical-solid fluid systems using one of the most recent versions of the molecular equation of state known as SAFT in conjunction with the  $\phi - \phi$  approach to solid-fluid phase equilibrium . This methodology will allow to describe the molecules of the mixture by means of a set of molecular parameters with direct physical interpretation, unlike the

traditional approach of cubic equations of state. In addition, two methods are applied to estimate the molar volume of the solid and its sublimation pressure, which will allow the study of solubility of molecules on which the experimental information required for the application of equations of state is unknown.



# Índice general

Índice general	VI
Índice de figuras	VIII
Índice de tablas	X
Nomenclatura	XII
<b>1. Antecedentes generales</b>	<b>1</b>
1.1. Introducción	1
1.2. Solubilidad en fluidos supercríticos	2
1.3. Motivación y propuesta de investigación	6
1.4. Hipótesis	7
1.5. Objetivos	7
1.5.1. Objetivo general	7
1.5.2. Objetivos específicos	8
<b>2. Estimación de propiedades termofísicas</b>	<b>9</b>
2.1. Temperatura normal de ebullición	9
2.2. Propiedades críticas	10
2.3. Factor acéntrico	11
2.4. Volumen molar de sólidos	12
2.5. Presión de sublimación de sólidos	13
<b>3. Modelos termodinámicos</b>	<b>15</b>
3.1. Equilibrio de fases sólido-gas	15
3.2. Solubilidad de sólidos en gases	16

3.3. Modelo SAFT (Statistical Associated Fluid Theory) . . . . .	18
3.3.1. SAFT-VR Mie para mezclas . . . . .	19
3.3.1.1. Contribución ideal . . . . .	22
3.3.1.2. Contribución de monómero para fluidos Mie . . . . .	22
3.3.1.3. Contribución de cadena para fluidos Mie . . . . .	27
3.3.2. Parametrización del modelo SAFT-VR Mie mediante principio de estados correspondientes . . . . .	29
3.3.3. Relaciones termodinámicas para cómputo de solubilidad mediante SAFT . . . . .	30
<b>4. Resultados y discusión</b>	<b>33</b>
4.1. Propiedades termofísicas y parámetros SAFT . . . . .	33
4.2. Computo de equilibrio de fases . . . . .	34
4.2.1. Determinación de densidad fluido supercrítico . . . . .	34
4.2.2. Correlación de solubilidad . . . . .	36
4.2.2.1. Isotermas de solubilidad . . . . .	36
<b>5. Conclusiones</b>	<b>41</b>
<b>Anexos</b>	<b>43</b>
<b>A. Isotermas de solubilidad para las moléculas estudiadas</b>	<b>43</b>
A.1. Menadiona . . . . .	44
A.2. Diclona . . . . .	45
A.3. dM-2B . . . . .	46
A.4. dM-3P . . . . .	47
A.5. dCl-2B . . . . .	48
A.6. dCl-3P . . . . .	49
<b>B. Trabajos presentados</b>	<b>50</b>
<b>Referencias</b>	<b>59</b>



# Índice de figuras

1.1. Clasificación de varios tipos de ecuaciones de estado, con ejemplos de ecuaciones en cada categoría, Fuente: Reproducido de la Ref.[22] . . . . .	4
1.2. Estructuras moleculares de solutos a estudiar en este trabajo. Fuente: Elaboración propia . . . . .	7
3.1. Formas características de la curva de solubilidad en escala logarítmica. Fuente: Elaboración propia . . . . .	17
3.2. Formación de cadenas y complejos de asociación a partir de esferas rígidas de acuerdo al modelo SAFT. Fuente: Elaboración propia en base a las referencias [62, 68] . . . . .	19
3.3. Representación esquemática de las contribuciones a la energía de Helmholtz y los parámetros moleculares en SAFT-VR Mie. Fuente: Elaboración propia en base a referencia [44] . . . . .	21
4.1. Densidad del CO <sub>2</sub> en función de la presión a distintas temperaturas. Línea sólida representa el cálculo de la ecuación de estado, la línea punteada la información experimental del NIST [78]. . . . .	35
4.2. Gráfico comparativo entre la densidad calculada con SAFT-VR Mie y la solubilidad experimental de CO <sub>2</sub> a distintas temperaturas. La línea sólida indica cuando el valor experimental coincide con el calculado, los puntos corresponden a el resultado de la comparación. . . . .	35



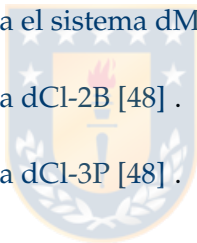
4.3. Desviación media absoluta porcentual (AAD(%)) de la densidad de CO <sub>2</sub> en función de la presión. . . . .	35
4.4. Isotermas de solubilidad de las moléculas metiladas a 313.15 K, 323.15 K y 333.15 K respectivamente. . . . .	37
4.5. Isotermas de solubilidad de las moléculas halogenadas a 313.15 K, 323.15 K y 333.15 K respectivamente. . . . .	37
4.6. Gráfico comparativo de solubilidad calculada-solubilidad experimental. La línea roja segmentada indica cuando la solubilidad experimental coincide con la calculada. Menadiona (●), Diclona (●); dM-2b (●); dM-3P (●); dCl-2B (●), dCl-3P (●). . . . .	38
4.7. Isotermas de solubilidad para dM-2B. (—) PR-EoS [80]; (—) SAFT-VR Mie EoS . . . . .	40
A.1. Isotermas de solubilidad para menadiona calculadas mediante SAFT-VR Mie. Fuente: Elaboración propia . . . . .	44
A.2. Isotermas de solubilidad para diclona calculadas mediante SAFT-VR Mie. Fuente: Elaboración propia . . . . .	45
A.3. Isotermas de solubilidad para dM-2B calculadas mediante SAFT-VR Mie. Fuente: Elaboración propia. . . . .	46
A.4. Isotermas de solubilidad para dM-3P calculadas mediante SAFT-VR Mie. Fuente: Elaboración propia . . . . .	47
A.5. Isotermas de solubilidad para dCl-2B calculadas mediante SAFT-VR Mie. Fuente: Elaboración propia . . . . .	48
A.6. Isotermas de solubilidad para dCl-3P calculadas mediante SAFT-VR Mie. Fuente: Elaboración propia . . . . .	49



# Índice de tablas

1.1. Comparación de valores característicos de densidad ( $\rho$ ), viscosidad ( $\eta$ ) y difusividad ( $D$ ) para gases, líquidos y fluido supercrítico. Extraído desde Ref. [1] . . . . .	1
1.2. Constantes críticas para solventes supercríticos comunes. Extraído desde Ref. [2] . . . . .	2
2.1. Contribuciones de grupos o fragmentos moleculares a la temperatura normal de ebullición en el método de Joback y Stein-Brown. Fuente: [2] . . . . .	10
2.2. Contribuciones grupales Joback para las Ecs. (2.3) a (2.5) . . . . .	11
2.3. Contribuciones de grupos o fragmentos moleculares al volumen molecular en el método de Immerzi-Pirini. Fuente: Refs. [58, 59] . . . . .	13
3.1. Coeficientes $\phi_{k,n}$ usados para las funciones $f_k$ . . . . .	26
3.2. Coeficientes para las Ecs. (3.57) a (3.59) . . . . .	31
4.1. Propiedades físicas de las moléculas de estudio, calculadas con las metodologías expuestas en el 2. . . . .	33
4.2. Volúmenes molares y presiones de sublimación de los solutos sólidos a las temperaturas de estudio. . . . .	34
4.3. Parámetros moleculares de las moléculas de estudio, estimadas con la metodología descrita en el Capítulo 3 . . . . .	34

4.4. Desviación media absoluta porcentual de la densidad de CO <sub>2</sub> calculadas con SAFT VR-Mie a distintas temperaturas. . . . .	36
4.5. Parámetro de interacción binario ( $k_{ij}$ ) ajustado a solubilidad experimental para SAFT-VR Mie . . . . .	37
4.6. Desviación media absoluta porcentual de la solubilidad para las moléculas estudiadas a distintas temperaturas. . . . .	39
4.7. Producto $m_s \cdot \sigma$ para SAFT-VR Mie para compuestos metilados y halogenados . . . .	39
A.1. Solubilidad experimental para menadiona.[46] . . . . .	44
A.2. Solubilidad experimental para diclona.[46] . . . . .	45
A.3. Solubilidad experimental del sistema dM-2B [47] . . . . .	46
A.4. Solubilidad experimental para el sistema dM-3P [47] . . . . .	47
A.5. Solubilidad experimental para dCl-2B [48] . . . . .	48
A.6. Solubilidad experimental para dCl-3P [48] . . . . .	49



# Nomenclatura

## Caracteres Alfabéticos

$A^r$	Energía residual de Helmholtz
$a^r$	Energía residual de Helmholtz adimensional
$k_B$	Constante de Boltzmann
$m_s$	Número de segmentos esféricos en SAFT-VR Mie
$M_w$	Masa molar
$N_A$	Constante de de Avogadro
$P$	Presión
$P_2^{\text{subl}}$	Presión de sublimación del sólido
$P_\ell$	Presión de vapor del líquido subenfriado
$P_c$	Presión crítica
$R$	Constante universal de los gases
$T$	Temperatura absoluta
$T_b$	Punto normal de ebullición
$T_c$	Temperatura crítica
$T_f$	Punto normal de ebullición
$\tilde{V}_2^{\text{subl}}$	Volumen molar del sólido
$\tilde{v}_c$	Volumen crítico
$y_2$	Solubilidad del soluto sólido en la fase supercrítica
$Z$	Factor de compresibilidad



## Caracteres Griegos

$\epsilon/k_B$	Energía de interacción entre segmentos en SAFT-VR Mie
$\lambda_a$	Exponente atractivo en SAFT-VR Mie
$\lambda_r$	Exponente repulsivo en SAFT-VR Mie
$\rho$	Densidad molar
$\sigma$	diámetro de segmento en SAFT-VR Mie
$\phi_i$	Coefficiente de fugacidad del componente puro $i$
$\hat{\phi}_i^\alpha$	Coefficiente de fugacidad efectivo en mezcla, para el componente $i$ en fase $\alpha$
$\omega$	Factor acéntrico de Pitzer

## Abreviaciones

AAD	Desviación media absoluta
EoS(s)	Equation(s) of state - Ecuaciones de estado
SAFT	Statistical Associating Fluid Theory - Teoría estadística del fluido asociante
sc-CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono supercrítico
SCF	Fluido supercrítico
VR	Variable range - Rango variable



# Capítulo 1

## Antecedentes generales

### 1.1. Introducción

Los fluidos supercríticos (SCF), desde hace décadas, han llamado la atención como una alternativa a los solventes convencionales utilizados en la separación sólido-líquido de sustancias de interés. Sus propiedades fisicoquímicas son un intermedio de la respectiva fase líquida y vapor, como se ilustra en la Tabla 1.1; sobre este hecho recae en gran parte el interés en su aplicación como solvente, además de otras características propias de cada sustancia.

**TABLA 1.1:** Comparación de valores característicos de densidad ( $\rho$ ), viscosidad ( $\eta$ ) y difusividad ( $D$ ) para gases, líquidos y fluido supercrítico. Extraído desde Ref. [1]

Fase	$\rho / \text{kg m}^{-3}$	$\eta / \text{Pa s}$	$D / \text{m}^2 \text{s}^{-1}$
Líquido	600 – 1600	$10^{-3}$	$10^{-9}$
Fluido Supercrítico	100 – 900	$10^{-5} - 10^{-4}$	$10^{-8}$
Gas	0.6 – 2	$10^{-5}$	$10^{-5}$

En la Tabla 1.2, se muestran algunos solventes supercríticos comunes que se utilizan en la actualidad. Uno de los más demandados es el dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ). Este compuesto tiene propiedades críticas relativamente bajas en comparación con otros solventes, lo que permite alcanzar el estado supercrítico a temperaturas bajas y a presiones moderadas. Por otra parte su uso está en línea con los principios de la química verde [3] pues es sabido que esta molécula es un nocivo gas de efecto invernadero y que toneladas de éste son generadas como subproducto de una gran variedad de

TABLA 1.2: Constantes críticas para solventes supercríticos comunes. Extraído desde Ref. [2]

Compuesto	$T_c$ / K	$P_c$ / bar
Dióxido de Carbono	304.1	73.8
Hexafluoruro de Azufre	318.7	37.6
Etano	305.4	48.8
Propano	369.8	42.5
Difluorometano (F32)	351.6	58.3
Agua	647.3	221.2

procesos químicos industriales tales como procesos de fermentación, combustión y síntesis del amoníaco [4] y que generalmente se libera a la atmósfera a menos que se le pueda dar utilidad y valor en otros procesos. Otras características que lo vuelven atractivo es que no es inflamable, no corrosivo y no tóxico, a diferencia por ejemplo del etano, agua y amoníaco respectivamente. En la actualidad el uso de estos solventes abarca una amplia gama de aplicaciones, por ejemplo el sc-CO<sub>2</sub> es utilizado en cromatografía como fase móvil lo cual permite mejorar una serie de parámetros cromatográficos como selectividad, velocidad y eficiencia en comparación con la cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC) [5]; en industria de alimentos y farmacéutica el sc-CO<sub>2</sub> se utiliza para purificar o extraer solutos que tengan algún valor nutricional, farmacológico o que posea actividad biológica [4, 6], estos solutos son generalmente sólidos, termolábiles y por la naturaleza de su aplicación se requiere una pureza muy elevada; por último en los dispositivos LED se utilizan pigmentos en su diseño los cuales, como en el caso anterior, también son sólidos termolábiles que se requieren en una pureza elevada [7]. También encuentra aplicaciones en la industria [8] tales como procesamiento de polímeros, procesos de limpieza y secado, uso como solvente y medio de reacción en reacciones químicas y bioquímicas entre otras.

## 1.2. Solubilidad en fluidos supercríticos

Previo a cualquier intento de aplicación realista a escala industrial de la tecnología de fluidos supercríticos como solvente requiere en primer lugar de disponer de técnicas experimentales sensibles, precisas y reproducibles para poder medir las solubilidades de los potenciales solutos de interés en un intervalo de temperatura y presión que abarque las condiciones de operación del proceso que

se quiera realizar. Una descripción detallada respecto de las diversas metodologías experimentales empleadas para tal fin puede encontrarse en los trabajos de Knox [9] y Richon [10].

Hoy en día existe una amplia base de datos de solubilidad de diversos solutos en una amplia gama de solventes y cosolventes, destacan en este aspecto una serie de publicaciones de diversos autores [11–16] que revisan y compilan periódicamente los avances en mediciones y técnicas experimentales empleadas en el estudio de equilibrio de fases a alta presión para diversos sistemas entre los años 1978 y 2012. Además, en 2007 Grupta *et al.* publican un libro [17] que compila datos de solubilidad en sc-CO<sub>2</sub> de varios compuestos químicos orgánicos, inorgánicos y de interés biológico; destacan también otros dos trabajos: en 2010 Škerget *et al.* [18], publica una revisión de solubilidades en fluidos supercríticos y subcríticos para sistemas estudiados durante los años 2005 y 2010, luego como continuación del trabajo anterior en 2017 Knez *et al.* [19], amplían este esfuerzo a la revisión de sistemas y mediciones experimentales realizadas entre 2010 y 2017. En estas publicaciones los compuestos abarcan sustancias orgánicas, inorgánicas, organometálicos y moléculas que presentan actividad biológica y farmacológica, además destaca que el solvente más usado en los estudios experimentales es el dióxido de carbono aunque también destacan otros solventes como argón, propano y CFCs.

Dado que la generación de bases de datos experimentales requiere de tiempo y es costosa, modelos matemáticos que permitan la interpolación y extrapolación de valores solubilidad en función de alguna variable de operación son altamente valorados. En este contexto tradicionalmente existen dos alternativas para este propósito: a) modelos empíricos que correlacionan la solubilidad de un soluto en términos de la densidad o la presión; b) correlación o predicción de la solubilidad mediante ecuaciones de estado que describan el equilibrio termodinámico entre el solvente y el soluto. Uno de los modelos semiempíricos más notables y utilizados en este campo es la ecuación de Chrastill [20]:

$$\ln y_2 = k \ln(\rho) + \frac{\alpha}{T} + \beta \quad (1.1)$$

En esta expresión matemática  $y_2$  es la concentración del soluto en la fase supercrítica y  $\rho$  la densidad de la fase fluida,  $k$  es el número de asociación (con  $k > 0$ ),  $\alpha$  depende del calor de solvatación y el calor de vaporización del soluto y  $\beta$  depende de la masa molecular de la especie.  $k$ ,  $\alpha$  y  $\beta$  se ajustan a los datos experimentales. La ecuación Ec. (1.1) se dice semiempírica pues es posible derivar sus



términos y darles un significado físico tratando a la solvatación del soluto como un fenómeno químico, donde  $k$  moléculas del solvente B solvatan a una molécula del soluto A formando un complejo de solvatación  $AB_k$ . Hoy en día, existen diversos modelos de correlación de solubilidad basados en densidad, muchos de ellos son modificaciones a la ecuación Ec. (1.1). Sparks *et al.* [21] realiza una revisión de los modelos de correlación más destacados a esa fecha, además de proponer su propia modificación.

Por otra parte, desde la perspectiva termodinámica, existe una expresión rigurosa y analítica que permite el cómputo de la solubilidad como se verá en el Capítulo 3 y que se muestra a continuación:

$$y_2 = \frac{P_2^s}{P \widehat{\phi}_2^{\text{SCF}}} \exp \left[ \frac{V_2^s}{RT} (P - P_2^s) \right] \quad (1.2)$$

en esta expresión, una propiedad clave es el coeficiente de fugacidad efectivo en mezcla del soluto ( $\widehat{\phi}_2^{\text{SCF}}$ ) el cual puede ser determinado mediante ecuaciones de estado, esto es una relación funcional entre variables de estado de un sistema que permite describir las propiedades de los fluidos y sus mezclas. Existen diversos tipos de ecuaciones de estado que se utilizan en la actualidad a fin de modelar o correlacionar información experimental relativa a equilibrio entre fases como se muestra en la Fig. 1.1 En el contexto de la solubilidad en fluidos supercríticos las ecuaciones cúbicas de

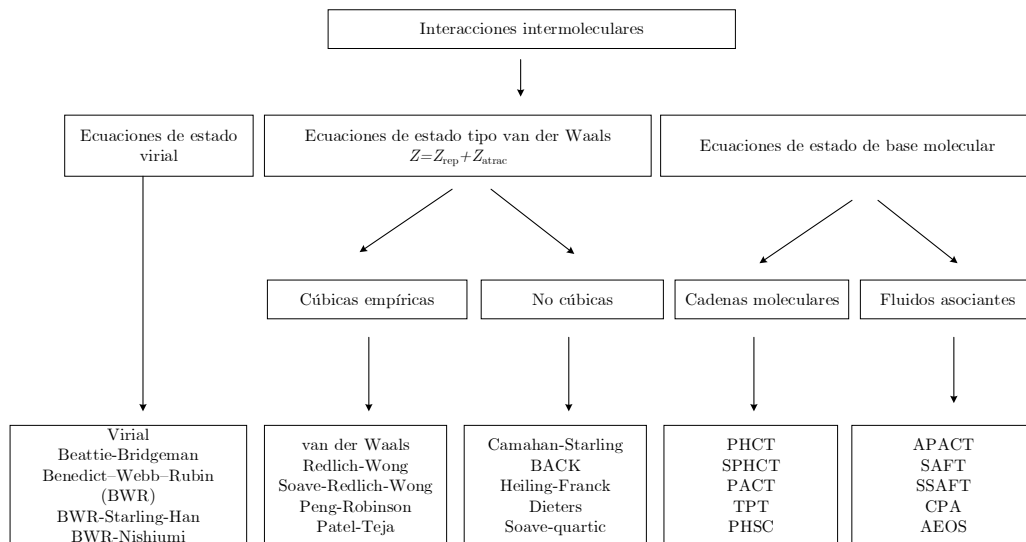


FIGURA 1.1: Clasificación de varios tipos de ecuaciones de estado, con ejemplos de ecuaciones en cada categoría, Fuente: Reproducido de la Ref.[22]

estado, tales como Peng-Robinson, Soave, Redlich-Wong acopladas a reglas de mezclado como van

der Waals un fluido, Wong-Sandler han sido ampliamente utilizadas para el estudio de diversos sistemas [23–28]. Las ecuaciones cúbicas tienen la ventaja de ser modelos matemáticamente sencillos y por lo tanto realizan cálculos con un mínimo esfuerzo computacional, pero con la desventaja de tener una nula o muy mínima base teórica que permita racionalizar las tendencias observadas. Por otra parte las ecuaciones viriales además de ser matemáticamente sencillas poseen un fuerte fundamento teórico en la mecánica estadística [29] y ha sido exitosamente usada para modelar solubilidad en fluidos supercríticos [30] a presión moderada cuando es truncada al segundo término, sin embargo a altas presiones requiere de un tercer coeficiente virial los cuales son muy difíciles de medir experimentalmente y desde la teoría aún es imposible determinarlos con exactitud.

Las ecuaciones de estado moleculares poseen un fuerte respaldo teórico, uno de los modelos más relevantes de esta familia son las ecuaciones de estado SAFT (teoría estadística del fluido asociante) desarrollada en principio por Chapman *et al.* [31, 32], sin embargo hoy en día existen diversos modelos SAFT que se han ido desarrollando a través del tiempo. Una de las características que ha hecho que los modelos SAFT sean valorados es que permite describir o caracterizar a las moléculas mediante un set de entre tres a cinco parámetros en su formulación original, cada uno de ellos describe alguna característica que tiene impacto en el comportamiento de la sustancia (forma, tamaño, energía de interacción, efectos asociativos, entre otros). En la literatura las aplicaciones de SAFT de solubilidad en fluidos supercríticos son escasas, el primer trabajo se debe a Economou *et al.* en 1992 [33] quienes modelaron con la versión SAFT de Huang y Radosz [34, 35] compuestos policíclicos aromáticos en dióxido de carbono y etileno supercrítico con excelentes resultados. Otros estudios posteriores se han realizado en 2005 para ácido acético y compuestos aromáticos [36], vitaminas en 2014 [37] y más recientemente Sodeifian ha aplicado estas ecuaciones al estudio de solubilidad de fármacos [38–40].

Finalmente, independiente de la ecuación de estado que se utilice para calcular el coeficiente de fugacidad efectivo en mezcla del soluto en la Ec. (1.2) se requiere conocer dos propiedades físicas del soluto: la presión de sublimación ( $P_2^{\text{subl}}$ ) y el volumen molar del sólido ( $\tilde{V}_2^s$ ), dichas propiedades son difíciles de medir experimentalmente y en ausencia de ellas se puede recurrir a correlaciones o métodos de contribución grupal para estimarlas como se discutirá en el siguiente capítulo.

### 1.3. Motivación y propuesta de investigación

De lo señalado anteriormente, tanto el enfoque de correlaciones de base empírica o ecuaciones de estado cúbicas de base semiempírica permiten en muchos casos correlacionar datos experimentales de solubilidad en fluidos supercríticos, sin embargo ninguno de estos enfoques brinda una conexión entre la estructura molecular y el comportamiento de la solubilidad. Por otra parte la ecuación de estado virial truncada al segundo término está limitada a predecir solubilidades a presión baja a moderada requiriendo de terceros coeficientes viriales para condiciones de alta presión, los solo están disponibles para un número reducido de moléculas de interés. Es por ello que las ecuaciones de estado molecular como la ecuación de estado SAFT surgen como una alternativa atractiva para abordar estas dificultades pues los parámetros moleculares utilizados para describir a las moléculas tienen un significado físico concreto como se comentó en la sección precedente. En sus diversas versiones la ecuación de estado SAFT ha permitido relacionar la estructura molecular con el comportamiento del equilibrio de fases [41]. Más aún en el caso de la formulación SAFT-VR Mie [42] los parámetros moleculares son transferibles a un campo de fuerzas que facultan a realizar estudios de simulación computacional de los sistemas en estudio [43–45].

En base a lo expuesto, la propuesta de esta investigación es estudiar la capacidad de una ecuación de estado moderna de modelar la solubilidad de moléculas en solventes supercríticos y evaluar el impacto de las diferencias químico-estructurales de los solutos a través de los parámetros moleculares de la ecuación de estado. Las moléculas de interés son compuestos químicos con un potencial rol biológico (vitaminas, nutrientes, etc) y como tales tienden a ser termolábiles y se requieren en un estado de alta pureza, por lo que su extracción mediante fluidos supercríticos es una alternativa atractiva. En la Fig. 1.2 se muestran las estructuras químicas de los compuestos químicos que son de atractivas como casos de estudio en este trabajo.

A estas moléculas se les conoce su solubilidad en trabajos recientes [46–48], pero aún no se han modelado mediante ecuaciones de estado moleculares.

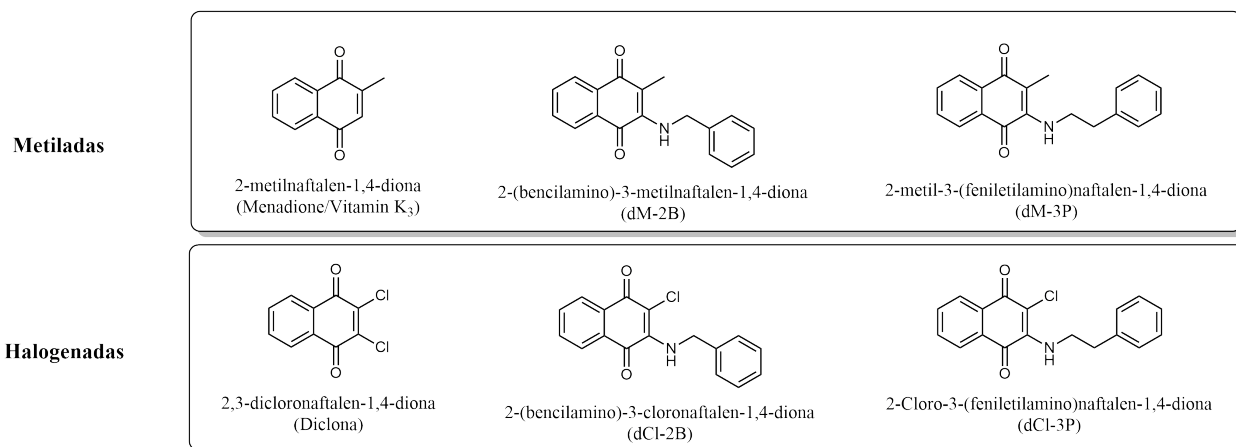


FIGURA 1.2: Estructuras moleculares de solutos a estudiar en este trabajo. Fuente: Elaboración propia

## 1.4. Hipótesis

Una ecuación de estado molecular, basada en la teoría estadística del fluido asociado permitirá, modelar la solubilidad de moléculas con potencial actividad biológica (vitaminas y derivados) en fluidos supercríticos y describir, en términos de parámetros moleculares, las diferencias de solubilidad entre distintos sistemas.

## 1.5. Objetivos

### 1.5.1. Objetivo general

Modelar y describir el equilibrio de fases sólido-fluido de moléculas con potencial actividad biológica (vitaminas y derivados) en solvente supercrítico a través de ecuación de estado molecular.

**1.5.2. Objetivos específicos**

- (i) Desarrollar un algoritmo computacional para el cálculo de solubilidad en fluidos supercríticos mediante la ecuación de estado molecular SAFT-VR Mie.
- (ii) Relacionar la estructura molecular con el comportamiento de la solubilidad de las moléculas en estudio.



## Capítulo 2

# Estimación de propiedades termofísicas

Como se estableció en el Capítulo 1, para modelar la solubilidad de sólidos en fluidos supercríticos se requiere de dos propiedades físicas del soluto; a) el volumen molar, b) la presión de sublimación. Es deseable que estas propiedades sean determinadas de manera experimental, sin embargo tratándose de moléculas recién sintetizadas la información experimental puede ser escasa, o bien el desarrollo de la técnica experimental poco avanzada o costosa como es el caso de la medición de presión de sublimación de sólidos [49]. Es por ello que se deben utilizar metodologías que permitan estimar o predecir determinadas propiedades de las sustancias ya sea, a partir de información experimental conocida o mediante métodos de contribución de grupos [2, 50].

### 2.1. Temperatura normal de ebullición

La temperatura normal de ebullición es la temperatura a la cual la presión de vapor del líquido se iguala la presión atmosférica (1 atm). La importancia de conocer su valor para las moléculas de estudio en este trabajo radica en que es una propiedad necesaria para poder estimar presiones de vapor, como se mostrará más adelante.

Mackay [51], expone diversas metodologías para la estimación del punto de ebullición. En este trabajo, se utiliza el método de Stein-Brown [52], que es una mejora del método de contribución de grupos de Joback [53]. Las ecuaciones que permiten la estimación de la temperatura de ebullición

son:

$$T_b = 198.2 + \sum_i n_i (\Delta T_b)_i \quad (2.1)$$

$$T_b^{\text{corr}} = \begin{cases} T_b + 94.84 + 0.5577T_b + 0.0007705T_b^2 & \text{si } T_b \leq 700 \text{ K} \\ T_b + 282.7 + 0.5209T_b & \text{si } T_b > 700 \text{ K} \end{cases} \quad (2.2)$$

en la tabla Tabla 2.1 se muestran las contribuciones a la temperatura de ebullición de los fragmentos moleculares usados en este trabajo.

**TABLA 2.1:** Contribuciones de grupos o fragmentos moleculares a la temperatura normal de ebullición en el método de Joback y Stein-Brown. Fuente: [2]

Fragmento molecular	$\Delta T_i$	Fragmento molecular	$\Delta T_i$
-CH <sub>3</sub>	21.98	>C=O (Anillo)	94.76
-CH <sub>2</sub> -	24.22	>NH	45.28
=CH- (Anillo)	28.03	CH (aromatico)	28.53
=C< (Anillo)	28.19	-C (aromatico)	30.76
-Cl	34.08		

## 2.2. Propiedades críticas

La gran mayoría de las moléculas orgánicas son inestables térmicamente a temperaturas elevadas ( $T > 500 \text{ K}$ ), por lo que no es posible la determinación experimental de las propiedades del punto crítico. Es por ello, que se han de desarrollado metodologías que permiten estimar estas propiedades en base a la estructura molecular, como el método de Joback [53] que es el método de contribución grupal mejorado de su antecesor, el método de contribución grupal de Lyndersen [54]. El cálculo de las propiedades críticas (temperatura, presión y volumen) se realiza a través de las

siguientes expresiones:

$$T_c(\text{K}) = T_b \left[ 0.584 + 0.965 \left\{ \sum_k N_k(tck) \right\} - \left\{ \sum_k N_k(tck) \right\}^2 \right]^{-1} \quad (2.3)$$

$$P_c(\text{bar}) = \left[ 0.113 + 0.0032 N_{\text{atoms}} - \sum_k N_k(pck) \right]^{-2} \quad (2.4)$$

$$V_c \left( \text{cm}^3 \text{mol}^{-1} \right) = 17.5 + \sum_k N_k(vck) \quad (2.5)$$

donde las contribuciones se indican como  $tck$ ,  $pck$  y  $vck$ ,  $N_{\text{atoms}}$  es la cantidad de átomos totales de la molécula. Las identidades de los grupo y los valores de Joback para las contribuciones a las propiedades críticas se encuentran en la Tabla 2.2. Para  $T_c$ , se necesita un valor de la temperatura normal de ebullición,  $T_b$  cuyo cálculo se describe en la Sección 2.1.

TABLA 2.2: Contribuciones grupales Joback para las Ecs. (2.3) a (2.5)

Grupo $k$	$N_k(tck) / \text{K}$	$N_k(pck) / \text{bar}$	$N_k(vck) / \text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$
=C< (Anillo)	0.0143	0.0008	32
=CH- (Anillo)	0.0082	0.0011	41
>C=O	0.0284	0.0028	55
>C=O (Anillo)	0.0284	0.0028	55
-CH <sub>2</sub> -	0.0189	0	56
-CH <sub>3</sub>	0.0141	-0.0012	65
-Cl	0.0105	-0.0049	58
-NH-	0.0295	0.0077	35

### 2.3. Factor acéntrico

En 1955 Pitzer [55, 56] propuso una nueva propiedad para caracterizar a los fluidos definida mediante la relación

$$\omega = -\log_{10} \left[ \lim_{(T/T_c=0.7)} \left( \frac{P^{\text{sat}}}{P_c} \right) \right] - 1.0 \quad (2.6)$$

esta definición es útil y conveniente pues para gases monoatómicos (Ar, Kr, Xe) el valor de  $\omega$  es



prácticamente cero. Es común interpretar al factor acéntrico como una medida de la esfericidad de la molécula, siendo una molécula más esférica en cuanto más cercano a cero sea su valor de  $\omega$ . La forma más común de calcular o estimar el factor acéntrico es conociendo los valores de sus propiedades críticas en conjunto con un valor adicional de presión de saturación y temperatura de la curva ELV en el plano  $P - T$ , para lo cual se utiliza una correlación de estados correspondientes, conocida como expansión de Pitzer

$$\ln P^{\text{sat}} = f^{(0)} + \omega f^{(1)} + \omega^2 f^{(2)} \quad (2.7)$$

donde los coeficientes  $f^{(i)}$  son funciones que dependen de la temperatura están dadas por

$$f^{(0)} = \frac{-5.97616\tau + 1.29874\tau^{1.5} - 0.60394\tau^{2.5} - 1.06841\tau^5}{T_r} \quad (2.8a)$$

$$f^{(1)} = \frac{-5.03365\tau + 1.11505\tau^{1.5} - 5.41217\tau^{2.5} - 7.46628\tau^5}{T_r} \quad (2.8b)$$

$$f^{(2)} = \frac{-0.64771\tau + 2.41539\tau^{1.5} - 4.26979\tau^{2.5} - 3.25259\tau^5}{T_r} \quad (2.8c)$$

donde  $\tau = 1 - T_r$ . Ignorando la contribución cuadrática de la Ec. (2.7), el factor acéntrico puede ser estimado mediante la expresión

$$\omega = -\frac{\ln(P_c/1.01325) + f^{(0)}(T_{b,r})}{f^{(1)}(T_{b,r})} \quad (2.9)$$

## 2.4. Volumen molar de sólidos

Si bien existen técnicas experimentales bien establecidas para la determinación de densidad de sólidos [57], en caso de no disponer de la instrumentación necesaria el método de Immirzi-Pirini [58, 59] es una alternativa útil para obtener esta información.

El método de Immirzi-Pirini, es uno de contribución de grupos desarrollado en 1977; se basa en la aditividad de los volúmenes de los fragmentos moleculares, lo cual permite calcular el volumen molecular como:

$$v_2^m = \sum_i n_i v_i \quad (2.10)$$

donde  $n_i$  es la frecuencia de ocurrencia de un fragmento molecular y  $v_i$  es el volumen del fragmento. Luego, el volumen molar del sólido es calculado mediante la relación:

$$V_2^s = \frac{v_2^m}{1.66} \quad (2.11)$$

en la tabla Tabla 2.3 se encuentran los fragmentos moleculares y sus contribuciones.

**TABLA 2.3:** Contribuciones de grupos o fragmentos moleculares al volumen molecular en el método de Immirzi-Pirini. Fuente: Refs. [58, 59]

Fragmento molecular	$v_i / \text{Å}^3 \text{ molec.}^{-1}$	Fragmento molecular	$v_i / \text{Å}^3 \text{ molec.}^{-1}$
-H	6.9	-Cl	26.7
>C<	11	Anillo de benceno	75.2
=O	14	Anillo de naftaleno	123.7
>N-	7.2		



## 2.5. Presión de sublimación de sólidos

En este trabajo, la presión de sublimación de los solutos estudiados es determinada mediante el método de Grain. Es sabido que la dependencia de la presión con la temperatura, para una transición de fases (v.g. líquido-vapor), está dada por la ecuación de Clausius-Clapeyron [51]:

$$\frac{d \ln P}{dT} = \frac{\Delta H_b}{\Delta Z_b RT^2} \quad (2.12)$$

Para poder integrar la ecuación anterior, es necesario considerar la dependencia del  $\Delta H_b$  con la temperatura mediante la siguiente corrección [51]:

$$\Delta H_b = \Delta H_b^\circ (3 - 2T_{\rho b})^{m_b} \quad (2.13)$$

$$\Delta H_b^\circ = K_F RT_b \ln (RT_b)$$

$m_b$  es una constante cuyo valor es determinado de acuerdo al estado físico del compuesto y la razón de la temperatura ( $T$ ) respecto del punto normal de ebullición ( $T_b$ ), denotado por  $T_{\rho b}$ . De lo cual,

se obtiene la siguiente relación [51]:

$$\ln P_\ell = \frac{K_F \ln(RT_b)}{\Delta Z_b} \left[ 1 - \frac{(3 - 2T_{\rho b})^{m_b}}{T_{\rho b}} - 2m_b (3 - 2T_{\rho b})^{m_b - 1} \ln T_{\rho b} \right] \quad (2.14)$$

$$m_b = 0.4133 - 02575T_{\rho b}$$

$R$  es la constante universal de los gases ( $82.06 \text{ atm cm}^3 / \text{mol K}$ ),  $K_F$  se denomina factor estructural relacionado con la clase química y tamaño de la molécula (se usa un valor de 1.06);  $\Delta Z_b$  es la diferencia entre los factores de compresibilidad entre líquido y sólido, para el que se recomienda un valor de 0.97. Para el caso de los sólidos es necesario incluir un término adicional a la Ec. (2.14), tal que [60]:

$$\ln P_s = \ln P_\ell + \ln \Delta P_s \quad (2.15)$$

donde  $\Delta P_s$  toma una forma semejante a la Ec. (2.14)

$$\ln \Delta P_s = 0.60 \ln(RT_f) \left[ 1 - \frac{(3 - 2T_{\rho f})^{m_f}}{T_{\rho f}} - 2m_f (3 - 2T_{\rho f})^{m_f - 1} \ln T_{\rho f} \right] \quad (2.16)$$

$$m_f = 0.4133 - 02575T_{\rho f}$$

$P_s$  es la presión de vapor del sólido (atm);  $\Delta P_s$  es la disminución de la presión de vapor sólido relativa al líquido sobreenfriado (atm);  $T_f$  es la temperatura normal de fusión (K);  $T_{\rho f}$  es la razón de la temperatura ( $T$ ) respecto del punto normal de fusión.

# Capítulo 3

## Modelos termodinámicos

### 3.1. Equilibrio de fases sólido-gas

Las condiciones de equilibrio material están establecidas matemáticamente por la igualdad de potenciales químicos entre las especies químicas en cada fase:

$$\mu_1^s = \mu_1^{\text{SCF}} ; \mu_2^s = \mu_2^{\text{SCF}} \quad (3.1)$$

que junto con las restricciones de igualdad de temperatura y presión en cada fase:

$$T^s = T^{\text{SCF}} ; P^s = P^{\text{SCF}} \quad (3.2)$$

esto es equilibrio térmico-mecánico, establecen el equilibrio termodinámico multifásico y multi-componente.

Sin embargo, es tradicional y conveniente utilizar las fugacidades ( $\hat{f}$ ) en lugar de potenciales químicos [61], con lo cual las expresiones de equilibrio material quedan:

$$\hat{f}_1^s = \hat{f}_1^{\text{SCF}} ; \hat{f}_2^s = \hat{f}_2^{\text{SCF}} \quad (3.3)$$

### 3.2. Solubilidad de sólidos en gases

Con el objetivo de encontrar una relación matemática para el cálculo de la solubilidad, se realizarán algunas simplificaciones al problema.

Si el fluido no penetra en el interior ni se adsorbe en el sólido, se considera que la fase sólida es pura. Con lo cual la Ec. (3.3) se simplifica:

$$f_2^s(T, P) = \hat{f}_2^{\text{SCF}}(T, P, y_2) \quad (3.4)$$

los superíndices s y SCF denotan la fase sólida y el fluido supercrítico, respectivamente. Dado que el sólido puede ser tratado como una sustancia pura, la fugacidad para el sólido puro es [62]

$$f_2^s = P_2^s \phi_2^s \exp \left[ \int_{P_2^s}^P \left( \frac{V_2^s}{RT} dP \right) \right] \quad (3.5)$$

$P_2^s$  es la presión de sublimación del sólido,  $\phi_2^s$  es el coeficiente de fugacidad del vapor del sólido puro,  $V_2^s$  es el volumen molar del sólido puro; la exponencial en la Ec. (3.5) se denomina corrección de Poynting.

$$\vartheta = \exp \int_{P_2^s}^P \left( \frac{V_2^s}{RT} \right) dP \quad (3.6)$$

Considerando a  $\phi_2^s$  cercano a la unidad dado que la presión de sublimación es baja y considerando al volumen en la integral independiente de la presión se obtiene:

$$f_2^s = P_2^s \exp \left[ \frac{V_2^s}{RT} (P - P_2^s) \right] \quad (3.7)$$

Por otra parte, la fugacidad del soluto en la fase supercrítica es:

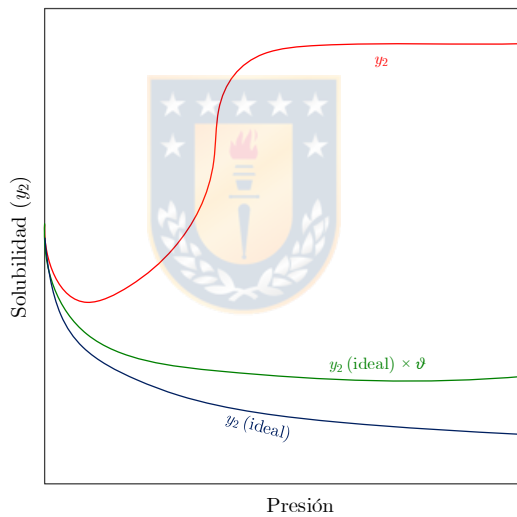
$$\hat{f}_2^{\text{SCF}} = y_2 \hat{\phi}_2^{\text{SCF}} P \quad (3.8)$$

$y_2$  es la solubilidad y  $\hat{\phi}_2^{\text{SCF}}$  es el coeficiente de fugacidad del soluto en el fluido supercrítico y es una de las magnitudes claves en el cómputo de la solubilidad. Igualando las Ecs. (3.5) y (3.8), y

despejando  $y_2$  en términos de las demás variables se obtiene:

$$y_2 = \frac{P_2^s}{P \hat{\phi}_2^{\text{SCF}}} \exp \left[ \frac{V_2^s}{RT} (P - P_2^s) \right] \quad (3.9)$$

En la fig Fig. 3.1, se muestra una representación las curvas de solubilidad obtenidas considerando solamente idealidad de la fase fluida, incorporando la corrección de Poynting, y la curva típica obtenida con la Ec. (3.9) que considera la no idealidad del fluido. Se observa con claridad que una ecuación de estado del gas ideal es incapaz de modelar la solubilidad en fluidos supercríticos incluso si se incorpora la corrección de Poynting, pero al incorporar el coeficiente de fugacidad (mediante el uso de una ecuación de estado) permite, al menos cualitativamente, describir completamente la fenomenología del problema de estudio.



**FIGURA 3.1:** Formas características de la curva de solubilidad en escala logarítmica. Fuente: Elaboración propia

Desde el punto de vista matemático, el calculo de la solubilidad a partir de la 3.9 es una ecuación no lineal, considerando que el coeficiente de fugacidad es una función de la composición, temperatura y presión. En este trabajo se utilizará el método de Newton para resolver la ecuación. Es por ello, que conviene expresar a la Ec. (3.9) como la siguiente función objetivo:

$$(F.O)_1 = y_2 - \frac{P}{P_2^s \hat{\phi}_2^{\text{SCF}}} \exp \left[ \frac{V_2^s (P - P_2^s)}{RT} \right] \quad (3.10)$$

### 3.3. Modelo SAFT (Statistical Associated Fluid Theory)

Como se ha mencionado previamente el uso de la Ec. (3.9) requiere del computo del coeficiente de actividad efectivo en mezcla del soluto, o dicho de otra forma se requiere de un modelo termodinámico que permita obtener el potencial químico residual de ese componente en la mezcla. Para tal cometido, las ecuaciones de estado cúbicas han sido tradicionalmente utilizadas, sin embargo en este trabajo se aplicará una ecuación de estado molecular en el contexto de la teoría estadística de fluidos asociados, más conocida en la literatura como SAFT.

Las ecuaciones de estado SAFT tienen su origen a fines de la década de los ochenta en los trabajos de Chapman *et al.* [31, 32] quienes desarrollaron la ecuación basándose en la teoría de perturbación termodinámica (TPT) de Wertheim [63–67]. La idea central es que la energía de Helmholtz residual de un sistema puede ser expresada como la suma de las energías de Helmholtz atribuibles a interacciones moleculares de corto alcance (repulsión), interacciones de largo alcance (dispersión o fuerzas de London), formación de interacciones covalentes (cadenas) y asociación entre cadenas (por ejemplo, enlaces de hidrógeno), matemáticamente:

$$a^r = \frac{\tilde{A}^r}{N_A k_B T} = a^{\text{HS}} + a^{\text{disp}} + a^{\text{chain}} + a^{\text{assoc}} \quad (3.11)$$

Una forma de comprender la Ec. (3.11) es pensar en un proceso que consta de cuatro etapas como se ilustra en la Fig. 3.2. Primero, un fluido formado por segmentos esféricos con energía  $a^{\text{HS}}$  se les permite interactuar mediante fuerzas de dispersión que contribuye con el término  $a^{\text{disp}}$  y luego se forman cadenas mediante enlaces covalentes incorporando una contribución de energía  $a^{\text{chain}}$  y finalmente las cadenas pueden asociarse entre si lo cual aporta un término  $a^{\text{assoc}}$  a la energía residual de Helmholtz.

Una de las cualidades de esta ecuación de estado es que permite describir al fluido en estudio mediante un conjunto de al menos tres parámetros moleculares que describen el tamaño, forma e interacciones moleculares, incorporando dos parámetros más si es que el fluido es asociante los cuales describen la fuerza y el volumen de asociación. Además la formulación como la suma de contribuciones a la energía de Helmholtz no otorga un marco rígido sobre el cual desarrollar la ecuación, sino que dependiendo de como se determinen aquellas contribuciones se van generando

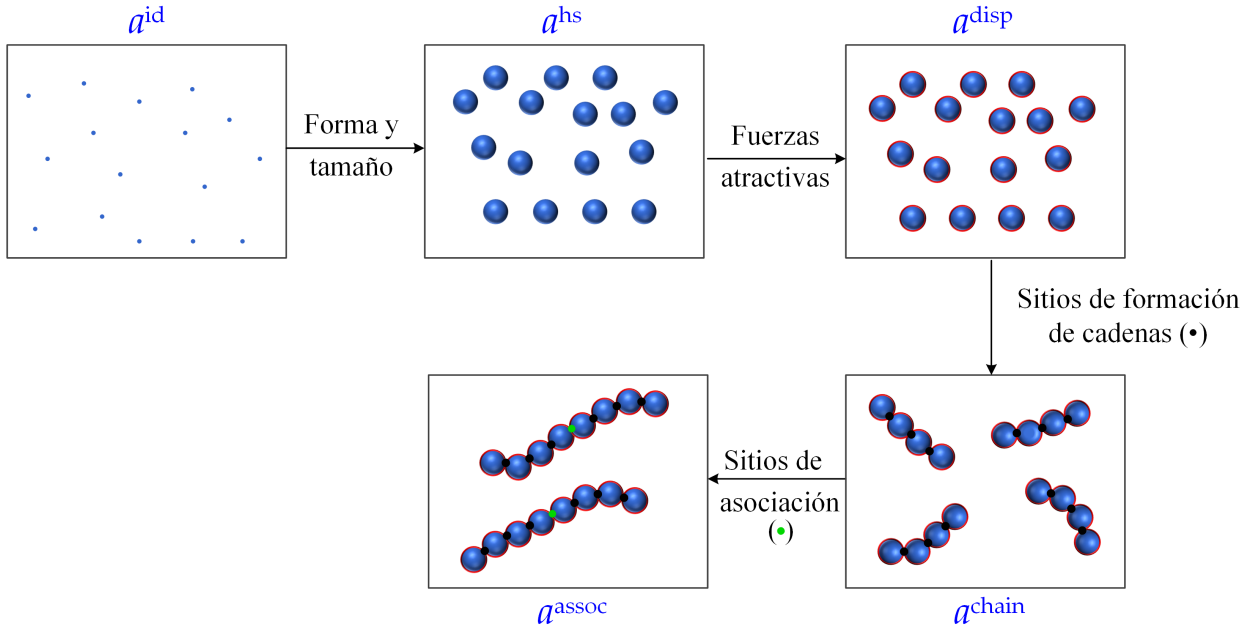


FIGURA 3.2: Formación de cadenas y complejos de asociación a partir de esferas rígidas de acuerdo al modelo SAFT. Fuente: Elaboración propia en base a las referencias [62, 68]

distintos tipos de ecuaciones SAFT, y a la fecha existe una gran variedad de ecuaciones de tipo SAFT [69] tales como: SAFT-VR, soft-SAFT, SAFT- $\gamma$  Mie, PC-SAFT, PCP-SAFT entre otras. Para mayores detalles sobre los distintos tipos de ecuaciones SAFT que se han desarrollado, además de sus aplicaciones, ventajas y desventajas se recomienda revisar la bibliografía pertinente [70–74].

### 3.3.1. SAFT-VR Mie para mezclas

En los treinta años de existencia de la ecuación SAFT, una de las versiones más modernas corresponde a la SAFT-VR Mie [42], esto es una ecuación SAFT de rango variable aplicada a segmentos esféricos rígidos que interactúan mediante un potencial molecular Mie [75], el cual está dado en forma genérica por:

$$u_{i,i}^{\text{Mie}}(r) = C_{i,j} \epsilon_{i,j} \left[ \left( \frac{\sigma_{i,j}}{r_{i,j}} \right)^{\lambda_{r,i,j}} - \left( \frac{\sigma_{i,j}}{r_{i,j}} \right)^{\lambda_{a,i,j}} \right] \quad (3.12)$$

con:

$$C_{ij} = \frac{\lambda_{r,ij}}{\lambda_{r,ij} - \lambda_{a,ij}} \left( \frac{\lambda_{r,ij}}{\lambda_{a,ij}} \right)^{\frac{\lambda_{a,ij}}{\lambda_{r,ij} - \lambda_{a,ij}}} \quad (3.13)$$



El potencial Mie caracteriza las interacciones moleculares de cada componente mediante cuatro parámetros:  $\epsilon_{ii}$  describe la profundidad del pozo de potencial (parámetro energético),  $\sigma_{ii}$  describe el tamaño (diámetro) del segmento esférico,  $\lambda_{a,ii}$  y  $\lambda_{r,ii}$  describen la dependencia exponencial del potencial respecto del inverso de la distancia de separación en su parte atractiva y repulsiva respectivamente, los cuales están relacionados entre sí, como se demuestra al calcular la primera perturbación de la energía de Helmholtz:

$$a_1 = 2\pi\rho \int_{\sigma}^{\infty} g(r)u^{\text{Mie}}(r)r^2 dr \quad (3.14)$$

donde  $g(r)$  es la función de distribución radial, si se asume la aproximación de campo promedio tal que  $g(r) = 1$  se obtiene:

$$a_1 = 2\pi\rho\sigma^3\epsilon\alpha \quad (3.15)$$

donde  $\alpha$  está descrito por:

$$\alpha = \frac{1}{\epsilon\sigma^3} \int_{\sigma}^{\infty} u^{\text{Mie}}(r)r^2 dr = C \left[ \left( \frac{1}{\lambda_a - 3} \right) - \left( \frac{1}{\lambda_r - 3} \right) \right] \quad (3.16)$$

este último resultado es muy relevante pues nos indica que los exponentes en la Ec. (3.12) no son independientes entre sí y que el parámetro  $\alpha$  establece la relación entre ellos, además se dice que potencial Mie es conformacional ya que dos moléculas con el mismo set de parámetros ( $\sigma, \epsilon, \alpha$ ) tendrán la misma energía de Helmholtz y por lo tanto el mismo comportamiento termodinámico.

La expresión para la energía de Helmholtz está dada por:

$$a = a^{\text{ideal}} + a^{\text{mono}} + a^{\text{chain}} \quad (3.17)$$

donde  $a^{\text{mono}} = a^{\text{HS}} + a^{\text{disp}}$ , corresponde a la energía Helmholtz de un fluido de esferas rígidas que interactúan mediante el potencial Mie descrito por Ec. (3.12). En la Fig. 3.3 se muestran representaciones esquemáticas del significado de las contribuciones de la energía de Helmholtz y de los parámetros moléculas en SAFT-VR Mie.

Con esto un componente no asociante queda descrito por un set de cinco parámetros: diámetro del segmento esférico ( $\sigma$ ), profundidad del pozo del potencial Mie ( $\epsilon$ ), parámetro exponencial atractivo

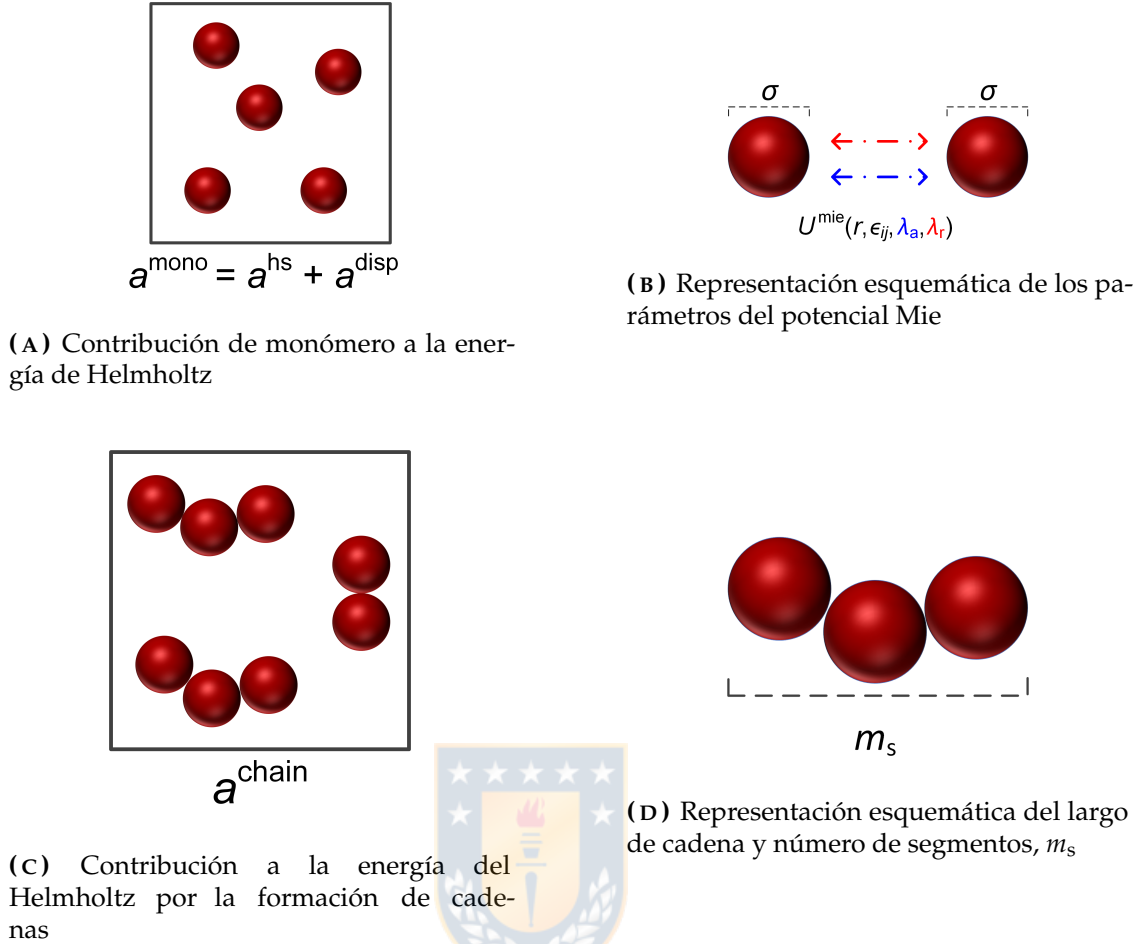


FIGURA 3.3: Representación esquemática de las contribuciones a la energía de Helmholtz y los parámetros moleculares en SAFT-VR Mie. Fuente: Elaboración propia en base a referencia [44]

( $\lambda_a$ ) y repulsivo ( $\lambda_r$ ) del potencial Mie y cantidad de segmentos esféricos de la cadena ( $m_s$ ) en la escala Coarse-Grain, esto es una cantidad entera de segmentos para la cadena que tiene como ventaja retener la compatibilidad para su uso en simulaciones moleculares.

En las siguientes secciones se describen las ecuaciones relevantes de como se calculan cada una de las contribuciones a la energía Helmholtz en el contexto de SAFT-VR Mie, además de explicitar la metodología de obtención de los parámetros moleculares que describen a los fluidos basada en principio de estados correspondientes. Una discusión detallada de los fundamentos teóricos de las expresiones que se mostrarán más adelante puede encontrarse en el trabajo original de Lafitte *et al.*[42]

### 3.3.1.1. Contribución ideal

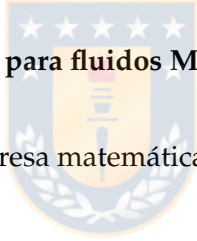
La contribución ideal se expresa matemáticamente por:

$$a^{\text{ideal}} = \left( \sum_{i=1}^{\text{n.c}} \ln(\rho_i \Lambda_i) \right) - 1 \quad (3.18)$$

Esta expresión  $\rho_i$  corresponde a la densidad y  $\Lambda_i$  corresponde a la longitud de onda térmica de Broglie, dada por la expresión:

$$\Lambda_i = \frac{h}{\sqrt{2\pi m_i k_B T}} \quad (3.19)$$

La Ec. (3.18) se deriva directamente desde una descripción mecano-estadística del gas ideal, en ella se condensa la contribución a la energía de Helmholtz de los movimientos traslacionales, rotacionales y vibracionales de las moléculas que conforman el sistema ideal.



### 3.3.1.2. Contribución de monómero para fluidos Mie

La contribución del monómero se expresa matemáticamente por:

$$a^{\text{mono}} = \sum_{i=1}^n (x_i m_s) a^{\text{M}}$$

en la expresión anterior,  $m_s$  corresponde a la cantidad de segmentos (monómeros) que conforman una cadena, y  $a^{\text{M}}$  es la contribución a la energía de Helmholtz correspondiente a un segmento. En el marco de SAFT-VR Mie, esta contribución es expresada bajo un esquema de perturbaciones de tercer orden, donde se comienza con la energía de un sistema de esferas rígidas ( $a^{\text{hs}}$ ) y luego se expande un polinomio en función de  $\beta = (k_B T)^{-1}$  hasta tercer orden, es decir:

$$a^{\text{M}} = a^{\text{HS}} + \beta a_1 + \beta^2 a_2 + \beta^3 a_3 \quad (3.20)$$

En la expresión anterior, el término de referencia corresponde a la energía de Helmholtz de un fluido de esferas rígidas, por lo que las expresiones para sistemas multicomponentes [76] son

aplicables:

$$a^{hs} = \frac{6}{\pi\rho_s} \left[ \left( \frac{\zeta_2^3}{\zeta_3^2} - \zeta_0 \right) \ln(1 - \zeta_3) + \frac{3\zeta_1\zeta_2}{(1 - \zeta_3)} + \frac{\zeta_2^3}{\zeta_3(1 - \zeta_3)^2} \right] \quad (3.21)$$

en la Ec. (3.21)  $\rho_s$  es la densidad total del número de segmentos esféricos, que se expresa en términos de la densidad de la mezcla,  $\rho$ , mediante la relación:

$$\rho_s = \sum_{i=1}^n m_{s,i} x_i \rho \quad (3.22)$$

los términos  $\zeta_k$  de la Ec. (3.21) dependen del diámetro,  $d$ , y  $\rho_s$ , y están definidos por:

$$\zeta_k = \frac{\pi\rho_s}{6} \left( \sum_{i=1}^n x_{s,i} d_{i,i}^k \right) \quad , \quad k \in \{0, 1, 2, 3\} \quad (3.23)$$

donde  $x_{s,i}$  corresponde a la fracción molar de los segmentos del componente  $i$ , definida por:

$$x_{s,i} = \frac{m_{s,i} x_i}{\sum_{j=1}^n m_{s,j} x_j} \quad (3.24)$$

por otra parte, el diámetro efectivo  $d_{i,i}$  de los segmentos del  $i$ -ésimo componente se determina mediante la siguiente integral de acuerdo a Barker *et al.* [77]:

$$d_{i,i} = \int_0^{\sigma_{i,i}} \left[ 1 - \exp\left(-\beta u_{i,i}^{\text{Mie}}(r)\right) \right] dr \quad (3.25)$$

en la Ec. (3.25), la función  $u_{i,i}^{\text{Mie}}(r)$  corresponde al potencial intermolecular Mie definido por la Ec. (3.12). Los parámetros del potencial Mie para el caso de mezclas se determinan según reglas de mezclado. El parámetro  $\sigma_{ij}$  de mezcla se obtiene de la regla usual:

$$\sigma_{ij} = \frac{1}{2} (\sigma_{ii} + \sigma_{jj}) \quad (3.26)$$

Para la profundidad del pozo del potencial, el parámetro de mezcla se obtiene por la expresión

$$\epsilon_{ij} = (1 - k_{ij}) \frac{\sqrt{\sigma_{ii}^3 \sigma_{jj}^3}}{\sigma_{ij}^3} \sqrt{\epsilon_{ii} \epsilon_{jj}} \quad (3.27)$$

donde  $k_{ij}$  corresponde al parámetro de interacción binario. Análogamente, se incorpora un parámetro de corrección  $\gamma$  para la regla de mezclado de los exponentes de los términos repulsivos y atractivos dada por:

$$\lambda_{k,ij} - 3 = (1 - \gamma_k) \sqrt{(\lambda_{k,ii} - 3) (\lambda_{k,jj} - 3)}, \quad \text{con } k = a \text{ o } r \quad (3.28)$$

En este punto, solo resta indicar las expresiones de las contribuciones de la energía de Helmholtz corresponden a términos de perturbación. El término de perturbación de primer orden  $a_1$  de la mezcla se obtiene de la suma de los términos para cada tipo de interacción por pares:

$$a_1 = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n x_{s,i} x_{s,j} a_{1,ij} \quad (3.29)$$

donde  $a_{1,ij}$  está dado por :

$$a_{1,ij} = C_{ij} \left[ x_{0,ij}^{\lambda_{a,ij}} \left\{ a_{1,ij}^s (\rho_s; \lambda_{a,ij}) + B_{ij} (\rho_s; \lambda_{a,ij}) \right\} - x_{0,ij}^{\lambda_{r,ij}} \left\{ a_{1,ij}^s (\rho_s; \lambda_{r,ij}) + B_{ij} (\rho_s; \lambda_{r,ij}) \right\} \right] \quad (3.30)$$

con  $x_{0,ij} = \sigma_{ij} / d_{ij}$ . Además:

$$B_{ij} (\rho_s; \lambda_{ij}) = 2\pi\rho_s d_{ij}^3 \epsilon_{ij} \left[ \frac{1 - \zeta_x / 2}{(1 - \zeta_x)^3} I_{\lambda,ij} - \frac{9\zeta_x (1 + \zeta_x)}{2(1 + \zeta_x)^3} J_{\lambda,ij} \right] \quad (3.31)$$

$$\zeta_x = \frac{\pi\rho_s}{6} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n x_{s,i} x_{s,j} d_{ij}^3 \quad (3.32)$$

Las funciones  $I_{\lambda_{ij}}$  y  $J_{\lambda_{ij}}$  son dos integrales que dependen de los parámetros moleculares del potencial Mie y están dadas por:

$$I_{\lambda,ij} = -\frac{x_{0,ij}^{3-\lambda_{ij}} - 1}{\lambda_{ij} - 3} \quad (3.33)$$

$$J_{\lambda,ij} = -\frac{(x_{0,ij})^{4-\lambda_{ij}} (\lambda_{ij} - 3) - (x_{0,ij})^{3-\lambda_{ij}} (\lambda_{ij} - 4) - 1}{(\lambda_{ij} - 3) (\lambda_{ij} - 4)} \quad (3.34)$$

y el término de perturbación  $a_{1,ij}^s$  por el potencial de Sutherland se obtiene desde

$$a_{1,ij}^s (\rho_s; \lambda_{ij}) = -2\rho_s \left( \frac{\pi\epsilon_{ij} d_{ij}^3}{\lambda_{ij} - 3} \right) \frac{1 - \zeta_x^{\text{eff}} (\lambda_{ij}) / 2}{(1 - \zeta_x^{\text{eff}} (\lambda_{ij}))^3} \quad (3.35)$$

$\zeta_x^{\text{eff}}(\lambda_{ij})$  corresponde a la fracción de empaque efectiva, que se obtiene usando la aproximación de van der Waals de un fluido de la correspondiente fracción de empaque de la mezcla  $\zeta_x$

$$\zeta_x^{\text{eff}}(\lambda_{ij}) = c_1(\lambda_{ij})\zeta_x + c_2(\lambda_{ij})\zeta_x^2 + c_3(\lambda_{ij})\zeta_x^3 + c_4(\lambda_{ij})\zeta_x^4 \quad (3.36)$$

Los coeficientes  $c_1$ ,  $c_2$ ,  $c_3$  y  $c_4$  se determinan a partir del siguiente producto matricial,

$$\begin{pmatrix} c_1 \\ c_2 \\ c_3 \\ c_4 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0,81096 & 1,7888 & -37,578 & 92,284 \\ 1,0205 & -19,341 & 151,26 & -463,50 \\ -1,9057 & 22,845 & -228,14 & 973,92 \\ 1,0885 & -6,1962 & 106,98 & -677,64 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ 1/\lambda_{ij} \\ 1/\lambda_{ij}^2 \\ 1/\lambda_{ij}^3 \end{pmatrix} \quad (3.37)$$

El segundo término perturbativo está dado por:

$$a_2 = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n x_{s,i} x_{s,j} a_{2,ij} \quad (3.38)$$

en la Ec. (3.38) el término  $a_{2,ij}$  se calcula según:

$$\begin{aligned} a_{2,ij} = & \frac{1}{2} K^{\text{HS}} (1 + \chi_{ij}) \epsilon_{ij} C_{ij}^2 \left[ x_{0,ij}^{2\lambda_{a,ij}} \left\{ a_{1,ij}^s(\rho_s; 2\lambda_{a,ij}) + B_{ij}(\rho_s; 2\lambda_{a,ij}) \right\} \right. \\ & - 2x_{0,ij}^{(\lambda_{a,ij} + \lambda_{r,ij})} \left\{ a_{1,ij}^s(\rho_s; \lambda_{a,ij} + \lambda_{b,ij}) + B_{ij}(\rho_s; \lambda_{a,ij} + \lambda_{r,ij}) \right\} \\ & \left. + x_{0,ij}^{2\lambda_{r,ij}} \left\{ a_{1,ij}^s(\rho_s; 2\lambda_{r,ij}) + B_{ij}(\rho_s; 2\lambda_{r,ij}) \right\} \right] \end{aligned} \quad (3.39)$$

con  $K^{\text{HS}}$  corresponde a la compresibilidad isotérmica de una mezcla de esferas rígidas:

$$K^{\text{HS}} = \frac{(1 - \zeta_x)^4}{1 + 4\zeta_x + 4\zeta_x^2 - 4\zeta_x^3 + \zeta_x^4} \quad (3.40)$$

además:

$$\chi_{ij} = f_1(\alpha_{ij}) \bar{\zeta}_x + f_2(\alpha_{ij}) \bar{\zeta}_x^5 + f_3(\alpha_{ij}) \bar{\zeta}_x^8 \quad (3.41)$$

$$\bar{\zeta}_x = \frac{\pi \rho_s}{6} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n x_{s,i} x_{s,j} \sigma_{ij}^3 \quad (3.42)$$

$$\alpha_{ij} = C_{ij} \left( \frac{1}{\lambda_{a,ij} - 3} - \frac{1}{\lambda_{r,ij} - 3} \right) \quad (3.43)$$

Por último el tercer término perturbativo se obtiene de la función empírica:

$$a_{3,ij} = -\epsilon_{ij}^3 f_4(\alpha_{ij}) \bar{\zeta}_x \exp \left[ f_5(\alpha_{ij}) \bar{\zeta}_x + f_6(\alpha_{ij}) \bar{\zeta}_x^2 \right] \quad (3.44)$$

Las funciones  $f_k$  está dada por la función

$$f_k(\alpha_{ij}) = \left( \sum_{n=0}^{n=3} \phi_{k,n} \alpha_{ij}^n \right) / \left( 1 + \sum_{n=4}^{n=6} \phi_{k,n} \alpha_{ij}^{n-3} \right) \quad , \quad i \in 1, 2, \dots, 6 \quad (3.45)$$

donde los valores de los coeficientes  $\phi_{k,n}$  se determinan mediante simulaciones de dinámica molecular y se muestran en la Tabla 3.1

TABLA 3.1: Coeficientes  $\phi_{k,n}$  usados para las funciones  $f_k$

$n$	$\phi_{1,n}$	$\phi_{2,n}$	$\phi_{3,n}$	$\phi_{4,n}$	$\phi_{5,n}$	$\phi_{6,n}$	$\phi_{7,n}$
0	7.5365557	-359.44	1550.9	-1.19932	-1911.28	9236.9	10
1	-37.60463	1825.6	-5070.1	9.063632	21390.175	-129430	10
2	71.745953	-3168.0	6534.6	-17.9482	-51320.7	357230	0.57
3	-46.83552	1884.2	-3288.7	11.34027	37064.54	-315530	-6.7
4	-2.467982	-0.82376	-2.7171	20.52142	1103.742	1390.2	-8
5	-0.50272	-3.1935	2.0883	-56.6377	-3264.61	-4518.2	...
6	8.0956883	3.7090	0	40.53683	2556.181	4241.6	...

### 3.3.1.3. Contribución de cadena para fluidos Mie

La energía libre de Helmholtz debida a la formación de cadenas se puede obtener como una suma de las contribuciones la función de distribución radial del fluido Mie correspondiente a los segmentos unidos tangencialmente (ver Fig. 3.3c):

$$a^{\text{chain}} = - \sum_{i=1}^n x_i (m_{s,i} - 1) \ln g_{ii}^{\text{Mie}}(\sigma_{ii}) \quad (3.46)$$

$m_{s,i}$  es la longitud de la cadena de cada componente y  $g_{ii}^{\text{Mie}}(\sigma_{ii})$  es la función de correlación de pares de segmentos Mie que forman la cadena. Una expresión analítica para  $g_{ij}^{\text{Mie}}(\sigma_{ij})$  puede ser obtenida aplicando una regla de mezclado a la perturbación de expansión, obteniéndose:

$$g_{ij}^{\text{Mie}}(\sigma_{ij}) = g_{d,ij}^{\text{HS}}(\sigma_{ij}) \exp \left[ \frac{\beta \epsilon g_{1,ij}(\sigma_{ij})}{g_{d,ij}^{\text{HS}}(\sigma_{ij})} + \frac{(\beta \epsilon)^2 g_{2,ij}(\sigma_{ij})}{g_{d,ij}^{\text{HS}}(\sigma_{ij})} \right] \quad (3.47)$$

La expresión para  $g_{d,ij}^{\text{HS}}$  se obtiene de:

$$g_{d,ij}^{\text{HS}}(\sigma_{ij}) = \exp \left( k_0 + k_1 x_{0,ij} + k_2 x_{0,ij}^2 + k_3 x_{0,ij}^3 \right) \quad (3.48)$$

donde los coeficientes  $k_i$  dependientes de la densidad (para  $i = 0, \dots, 3$ ) se calculan a partir de las relaciones de componentes puros dadas en las ecuaciones usando un tratamiento vdW-1:

$$k_0 = - \ln(1 - \zeta_x) + \frac{42\zeta_x - 39\zeta_x^2 + 9\zeta_x^3 - 2\zeta_x^4}{6(1 - \zeta_x)^3} \quad (3.49)$$

$$k_1 = \frac{(\zeta_x^4 + 6\zeta_x^2 - 12\zeta_x)}{2(1 - \zeta_x)^3} \quad (3.50)$$

$$k_2 = \frac{-3\zeta_x^2}{8(1 - \zeta_x)^2} \quad (3.51)$$

$$k_3 = \frac{(-\zeta_x^4 + 3\zeta_x^2 + 3\zeta_x)}{6(1 - \zeta_x)^3} \quad (3.52)$$



La contribución de primer orden para la función de distribución radial se obtiene en términos de la de la primera perturbación de un fluido Sutherland dado por:

$$g_{1,ij}(\sigma_{ij}) = \frac{1}{2\pi\epsilon_{ij}d_{ij}^3} \left[ 3 \frac{\partial a_{1,ij}}{\partial \rho_s} - C_{ij}\lambda_{a,ij}x_{0,ij}^{\lambda_{a,ij}} \frac{a_{1,ij}^S(\rho_s; \lambda_{a,ij}) + B_{ij}(\rho_s; \lambda_{a,ij})}{\rho_s} + C_{ij}\lambda_{r,ij}x_{0,ij}^{\lambda_{r,ij}} \frac{a_{1,ij}^S(\rho_s; \lambda_{r,ij}) + B_{ij}(\rho_s; \lambda_{r,ij})}{\rho_s} \right] \quad (3.53)$$

el término de segundo orden de la función de distribución radial  $g_{2,ij}(\sigma_{ij})$  depende de una correlación para la función de distribución radial de una aproximación de compresibilidad macroscópica (MCA: Macroscopic Compressibility Approximation), en términos de las fluctuaciones del potencial de Sutherland:

$$g_{2,ij}(\sigma_{ij}) = (1 + \gamma_{c,ij}) g_{2,ij}^{MCA}(\sigma_{ij}) \quad (3.54)$$

con:

$$g_{2,ij}^{MCA}(\sigma_{ij}) = \frac{1}{2\pi\epsilon_{ij}^2 d_{ij}^3} \left[ 3 \frac{\partial \left( \frac{a_2}{1 + \chi_{ij}} \right)}{\partial \rho_s} - \epsilon K_{ij}^{HS} C_{ij}^2 \lambda_{r,ij} x_{0,ij}^{2\lambda_{r,ij}} \frac{a_{1,ij}^S(\rho_s; 2\lambda_{r,ij}) + B_{ij}(\rho_s; 2\lambda_{r,ij})}{\rho_s} + \epsilon_{ij} K_{ij}^{HS} C_{ij}^2 (\lambda_{r,ij} + \lambda_{a,ij}) x_{0,ij}^{\lambda_{r,ij} + \lambda_{a,ij}} \frac{a_{1,ij}^S(\rho_s; \lambda_{r,ij} + \lambda_{a,ij}) + B_{ij}(\rho_s; \lambda_{r,ij} + \lambda_{a,ij})}{\rho_s} - \epsilon_{ij} K_{ij}^{HS} C_{ij}^2 \lambda_{a,ij} x_{0,ij}^{2\lambda_{a,ij}} \frac{a_{1,ij}^S(\rho_s; 2\lambda_{a,ij}) + B_{ij}(\rho_s; 2\lambda_{a,ij})}{\rho_s} \right] \quad (3.55)$$

y el factor de corrección,  $\gamma_{c,ij}$  se obtiene de:

$$\gamma_{c,ij} = \phi_{7,0} (-\tanh(\phi_{7,1}(\phi_{7,2} - \alpha)) + 1) \bar{\zeta}_x \theta_{ij} \times \exp(\phi_{7,3} \bar{\zeta}_x + \phi_{7,4} \bar{\zeta}_x^2) \quad (3.56)$$

donde  $\theta_{ij} = \exp(\beta\epsilon_{ij}) - 1$ .

### 3.3.2. Parametrización del modelo SAFT-VR Mie mediante principio de estados correspondientes

En el contexto SAFT-VR Mie, se considera a las moléculas formadas por  $m_s$  esferas rígidas tangentes que interactúan bajo un potencial Mie. Tradicionalmente la obtención del set de parámetros moleculares que describen una molécula se realiza mediante la regresión de información experimental de la sustancia pura tales como densidades de fase líquida, presiones de vapor entre otras posibilidades.

Otra alternativa es propuesta por Mejía *et al.*[44] quienes desarrollaron una metodología *top-down* para la obtención de los parámetros moleculares, es decir que a partir de información macroscópica (propiedades críticas, densidad, factor acéntrico) se obtiene información microscópica (parámetros moleculares). A continuación se detallan las ecuaciones y procedimiento que permiten obtener los parámetros moleculares en el contexto SAFT-VR Mie, para más detalles y fundamentos de la derivación de dichas expresiones se sugiere remitirse al trabajo original [41] antes mencionado.

El primer paso para la determinación de los parámetros moleculares, es fijar el largo de la cadena o número de segmentos ( $m_s$ ) de la representación Coarse-Grain de la molécula. Si bien la teoría no limita el valor de este parámetro, su valor fluctúa entre 1 y 6. Luego, la parte atractiva del potencial se fija en un valor de  $\lambda_a = 6$  acorde a la teoría de London y restando solo determinar tres parámetros:  $\sigma$ ,  $\epsilon$ ,  $\lambda_r$ . La determinación de  $\lambda_r$  se realiza mediante una correlación con el factor acéntrico, dada por la serie de Padé:

$$\lambda_r = \frac{\sum_{i=0} a_i \omega^i}{1 + \sum_{i=1} b_i \omega^i} \quad (3.57)$$

donde  $a_i$  y  $b_i$  son coeficientes que dependen de la cantidad de esferas del modelo Coarse-Grained y cuyos valores se entregan en la Tabla 3.2. Una vez determinado  $\lambda_r$ , se puede determinar el valor de la constante  $\alpha$  a través de la ecuación Ec. (3.16). Ahora, el fluido descrito por el potencial Mie  $\lambda_r - 6$  tendrá un punto crítico único y la temperatura crítica reducida se puede correlacionar con el valor

de la contante  $\alpha$  mediante la serie de Padé:

$$T_c^* = \frac{\sum_{i=0} c_i \alpha^i}{1 + \sum_{i=1} d_i \alpha^i} ; \quad T_c^* = \frac{k_B T_c}{\varepsilon} \quad (3.58)$$

donde  $c_i$  y  $d_i$  son parámetros que dependen de la cantidad de esferas del modelo Coarse-Grained y cuyos valores se entregan en la Tabla 3.2. Por otra parte, una expresión similar a la 3.58 se puede obtener para otras propiedades críticas como la presión y densidad crítica. Para la obtención de una correlación que permita la obtención del parámetro  $\sigma$  se ha demostrado [44] que la propiedad macroscópica más adecuada es la densidad de la fase líquida a  $T_r = 0.7$  de forma semejante a lo que se realiza con el factor acéntrico en las Ecs. (2.9) y (3.57). Con esto la densidad de fase líquida reducida de los fluidos Mie,  $\rho^*|_{T_r=0.7}$  se correlaciona con la constante  $\alpha$  mediante una serie de Padé:

$$\rho^*|_{T_r=0.7} = \frac{\sum_{i=0} j_i \alpha^i}{1 + \sum_{i=0} k_i \alpha^i} ; \quad \rho^* = \rho \sigma^3 N_{av} \quad (3.59)$$

### 3.3.3. Relaciones termodinámicas para cómputo de solubilidad mediante SAFT

Como se ha explicado anteriormente y como se observa en la Ec. (3.9) el computo de la solubilidad requiere del coeficiente de fugacidad efectivo en mezcla del soluto en la fase supercrítica. De la termodinámica clásica se tiene que el coeficiente de fugacidad efectivo en mezcla está definido por:

$$\ln \hat{\phi}_i = \left[ \frac{\partial(n \ln \phi)}{\partial n_i} \right]_{T,P,n_j} \quad (3.60)$$

el cual puede ser expresado de la siguiente forma, para relacionarlo con la energía de Helmholtz residual,

$$\ln \hat{\phi}_i = \left( \frac{\partial a^r}{\partial n_i} \right)_{T,\rho,n} - \ln(Z) \quad (3.61)$$

TABLA 3.2: Coeficientes para las Ecs. (3.57) a (3.59)

$m_s = 4$ ( $0.2054 < \omega < 0.9125$ )						
$i$	0	1	2	3	4	5
$a_i$	6.4159	-34.3656	59.6108	-21.6579	-35.821	27.2358
$b_i$		-6.9751	19.2063	-26.0583	17.4222	-4.5757
$c_i$	0.135	1.3115	-10.1437	24.0729	-24.8084	9.7109
$d_i$		-5.854	13.3411	-14.3302	6.7309	-0.783
$j_i$	0.1025	-1.1948	2.8448	-1.9519		
$k_i$		-8.1077	16.7865	-9.6354	-1.239	
$m_s = 5$ ( $0.2731 < \omega < 1.0635$ )						
$i$	0	1	2	3	4	
$a_i$	6.1284	-9.15 68	-0.2229	4.5311		
$b_i$		-2.8486	2.7828	-0.903		
$c_i$	0.1107	1.9807	-6.672	5.4841		
$d_i$		-3.1341	2.7657	-0.2737	-0.0431	
$j_i$	0.1108	-0.99	2.2187	-1.5027		
$k_i$		-7.3749	14.5313	-7.4967	-1.9209	
$m_s = 6$ ( $0.3378 < \omega < 1.1974$ )						
$i$	0	1	2	3		
$a_i$	5.9217	-8.0711	0.4264	2.56		
$b_i$		-2.5291	2.1864	-0.6298		
$c_i$	0.1302	1.9357	-6.4591	5.1864		
$d_i$		-3.1078	2.8058	-0.4375		
$j_i$	0.2665	-0.4268	-0.2732	0.6486		
$k_i$		1.7499	-10.137	9.4381		

desarrollando la derivada molar parcial de la energía residual de Helmholtz, es posible demostrar que Ec. (2.48), es equivalente a:

$$\ln \hat{\phi}_i = a^r + (Z - 1) + \left( \frac{\partial a^r}{\partial x_i} \right)_{T, \rho, x_{j \neq i}} - \sum_{j=1}^c x_j \left( \frac{\partial a^r}{\partial x_j} \right)_{T, \rho, x_{i \neq j}} - \ln(Z) \quad (3.62)$$

por otra parte el factor de compresibilidad de la mezcla, está dado en términos de la energía residual de Helmholtz:

$$Z = 1 + \rho \left( \frac{\partial a^r}{\partial \rho} \right)_{T, x} \quad (3.63)$$

Bajo el esquema SAFT, a  $T$  y  $P$  fijas y con un valor inicial de solubilidad, se debe calcular dos incógnitas en simultáneo ( $\rho$  y  $Z$ ). Entonces, se tendrá un sistema de ecuaciones no lineal, compuesto por la Ec. (3.10)) y de una ecuación adicional para que el sistema de ecuaciones esté determinado:

$$P = -\frac{\partial \tilde{A}}{\partial \tilde{V}_{T,n}} = \rho ZRT \quad (3.64)$$

que reordenándola, queda como la función objetivo:

$$(F.O)_2 = P - \rho ZRT \quad (3.65)$$



# Capítulo 4

## Resultados y discusión

### 4.1. Propiedades termofísicas y parámetros SAFT

Las propiedades termofísicas de los solutos fueron determinadas mediante diversas metodologías descritas en el Capítulo 2. En las Tablas 4.1 y 4.2 se muestran los resultados para cada una de las moléculas involucradas en este trabajo.

**TABLA 4.1:** Propiedades físicas de las moléculas de estudio, calculadas con las metodologías expuestas en el 2.

Compuesto	Fórmula	$M_w / \text{g mol}^{-1}$	$T_f / \text{K}$	$T_b / \text{K}$	$T_c / \text{K}$	$P_c / \text{bar}$	$\tilde{v}_c / \text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$	$\omega$
Dióxido de Carbono	CO <sub>2</sub>	44.01	–	–	304.2	73.8	92.81	0.225
Menadiona	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	172.18	379.30	587.37	827.96	35.47	429.50	0.619
Diclona	C <sub>10</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	227.04	466.10	612.09	852.76	35.77	535.50	0.694
dM-2B	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	277.32	364.75	706.52	918.36	24.46	812.50	1.015
dM-3P	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub>	291.34	365.70	718.12	923.98	22.29	868.50	1.051
dCl-2B	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub>	297.74	391.80	712.31	927.80	25.95	805.50	1.034
dCl-3P	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>2</sub>	311.76	374.50	723.92	933.17	23.59	861.50	1.071

Además, como se describió en el Capítulo 3 estas propiedades permiten parametrizar la ecuación de estado molecular SAFT-VR Mie. Primero, se fija el número de esferas rígidas que describen a las moléculas. La elección de este parámetro es en cierto aspecto arbitraria, sin embargo se sugiere que represente la geometría de la molécula preservando la misma razón ancho-largo que la molécula extendida [44]. En la Tabla 4.3 se muestran los resultados de esta parametrización.

**TABLA 4.2:** Volúmenes molares y presiones de sublimación de los solutos sólidos a las temperaturas de estudio.

Compuestos	$\tilde{V}_2^s / \text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$	$P_2^{\text{subl}} / \text{bar}$		
		313.15 K	323.15 K	333.15 K
Menadiona	131.3	$1.265 \times 10^{-6}$	$3.940 \times 10^{-6}$	$1.135 \times 10^{-5}$
Diclona	140.2	$4.506 \times 10^{-8}$	$1.616 \times 10^{-7}$	$5.318 \times 10^{-7}$
dM-2B	216.6	$3.572 \times 10^{-9}$	$1.389 \times 10^{-8}$	$4.930 \times 10^{-8}$
dM-3P	231.6	$1.878 \times 10^{-9}$	$7.482 \times 10^{-9}$	$2.717 \times 10^{-8}$
dCl-2B	213.6	$1.423 \times 10^{-9}$	$5.762 \times 10^{-9}$	$2.125 \times 10^{-8}$
dCl-3P	228.6	$1.130 \times 10^{-9}$	$4.599 \times 10^{-9}$	$1.704 \times 10^{-8}$

**TABLA 4.3:** Parámetros moleculares de las moléculas de estudio, estimadas con la metodología descrita en el Capítulo 3

Compuesto	$m_s$	$\lambda_r$	$\lambda_a$	$\epsilon/k_B / \text{K}$	$\sigma / \text{Å}$
Dióxido de Carbono	2	14.5	6	194.94	2.848
Menadiona	4	20.891	6	508.56	3.8474
Diclona	4	25.562	6	571.44	4.0461
dM-2B	6	31.375	6	594.72	3.9965
dM-3P	6	33.976	6	614.92	4.0684
dCl-2B	6	32.733	6	609.75	4.0301
dCl-3P	6	35.573	6	630.44	4.1019

## 4.2. Computo de equilibrio de fases

### 4.2.1. Determinación de densidad fluido supercrítico

Con los resultados de la estimación de propiedades físicas y parametrización (Tablas 4.1 y 4.3) la ecuación de estado SAFT-VR Mie está en condiciones de ser usada para cálculo de propiedades termodinámicas. Un primer aspecto que es interesante de explorar es la predicción de la densidad del solvente puro,  $\text{CO}_2$ , mediante la ecuación de estado. Como se aprecia en la Fig. 4.1 la ecuación de estado SAFT VR-Mie es capaz de reproducir cualitativamente la isoterma de densidad en función de la presión.

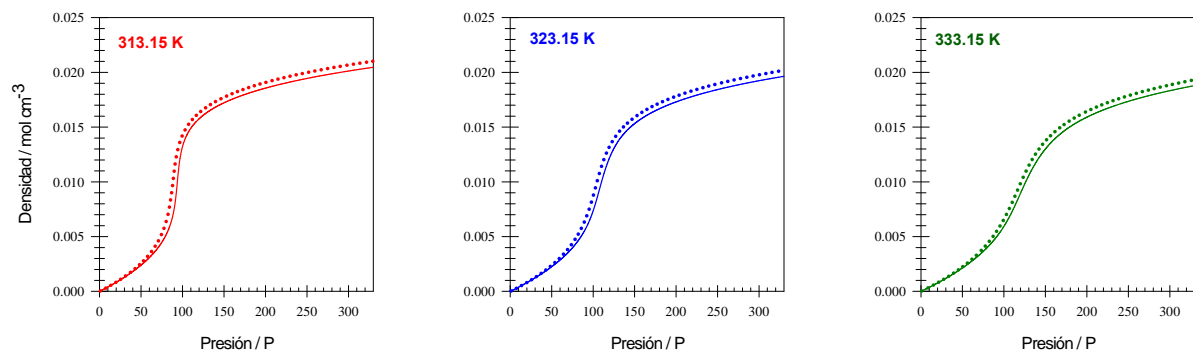


FIGURA 4.1: Densidad del CO<sub>2</sub> en función de la presión a distintas temperaturas. Línea sólida representa el cálculo de la ecuación de estado, la línea punteada la información experimental del NIST [78].

Cuantitativamente, la desviación media absoluta para la predicción de la densidad se resume en la tabla Tabla 4.4 y en las Figs. 4.2 y 4.3.

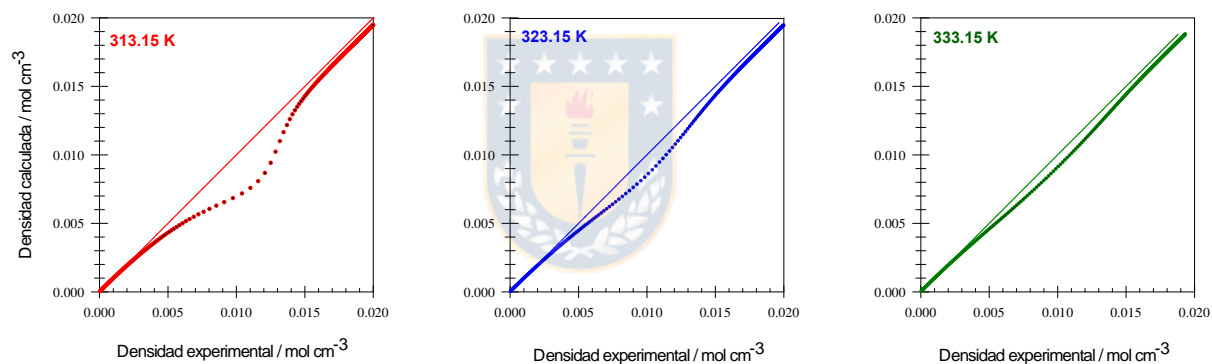


FIGURA 4.2: Gráfico comparativo entre la densidad calculada con SAFT-VR Mie y la solubilidad experimental de CO<sub>2</sub> a distintas temperaturas. La línea sólida indica cuando el valor experimental coincide con el calculado, los puntos corresponden a el resultado de la comparación.

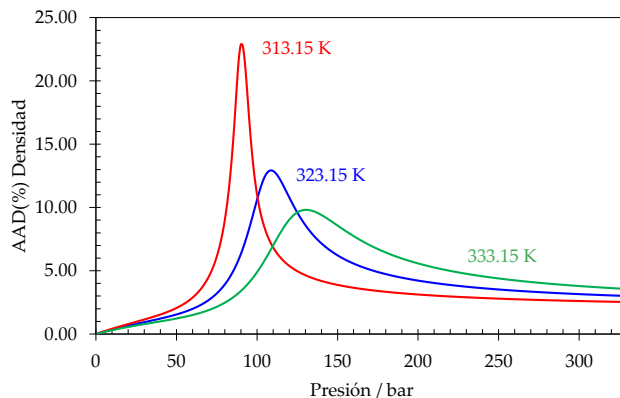


FIGURA 4.3: Desviación media absoluta porcentual (AAD(%)) de la densidad de CO<sub>2</sub> en función de la presión.



**TABLA 4.4:** Desviación media absoluta porcentual de la densidad de CO<sub>2</sub> calculadas con SAFT VR-Mie a distintas temperaturas.

$T / K$	AAD(%) densidad
313.15	3.98
323.15	4.33
333.15	4.48
AAD(%) Global	4.26

De las figuras se puede observar que a cualquier temperatura la predicción de la densidad a presiones moderadas es poco precisa, sin embargo a bajas y altas presiones se obtiene una predicción más confiable. Se observa además que en la medida que la temperatura aumenta menos pronunciado es el error en la zona de presión moderada, pero a su vez aumenta ligeramente el error en la zona de alta presión.

#### 4.2.2. Correlación de solubilidad

La ecuación de estado SAFT-VR Mie fue incapaz de predecir la solubilidad de los sistemas exclusivamente con los parámetros moleculares. Entonces, a fin de poder correlacionar los valores de solubilidad experimental con la ecuación de estado, se ajustó el parámetro de interacción binario ( $k_{ij}$ ) de la regla de mezclado en el parámetro energético (Ec. (3.27)) para cada isoterma de los sistemas en estudio. Los resultados del ajuste se muestran en la Tabla 4.5. Es importante destacar que solo es este parámetro el que es ajustado a la información experimental de solubilidad, los parámetros moleculares se obtienen directamente desde la metodología descrita en el capítulo anterior.

##### 4.2.2.1. Isotermas de solubilidad

Mediante la ecuación de estado SAFT-VR Mie se determinaron las isotermas de seis moléculas a tres temperaturas distintas. Para efectos de análisis las moléculas se han agrupado en dos categorías basadas en sus diferencias químico-estructurales: a) moléculas metiladas; b) moléculas halogenadas, acorde a lo señalado en la Fig. 1.2. Para ambos grupos de moléculas se observa en las Figs. 4.4 y 4.5 que el modelo SAFT-VR Mie modela cualitativamente bien la fenomenología de la solubilidad

TABLA 4.5: Parámetro de interacción binario ( $k_{ij}$ ) ajustado a solubilidad experimental para SAFT-VR Mie

Compuesto	313.15 K	323.15 K	333.15 K
Menadiona	0.0830	0.0864	0.0882
Diclona	0.0604	0.0666	0.0679
dM-2B	0.1015	0.1021	0.1024
dM-3P	0.1098	0.1099	0.1066
dCl-2B	0.1151	0.1151	0.1146
dCl-3P	0.1059	0.1055	0.1056

en función de la temperatura en condiciones isotérmicas. A nivel cuantitativo, en la Tabla 4.6 se

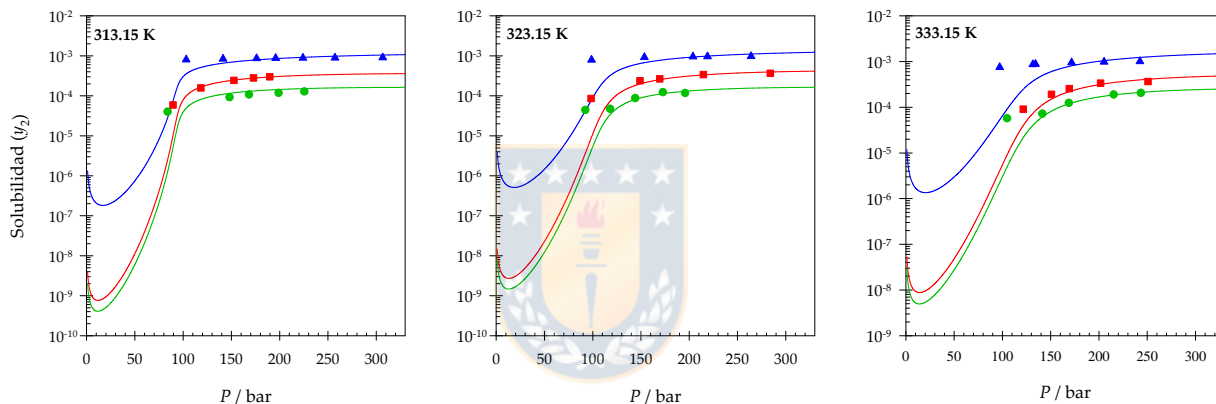


FIGURA 4.4: Isotermas de solubilidad de las moléculas metiladas a 313.15 K, 323.15 K y 333.15 K respectivamente.

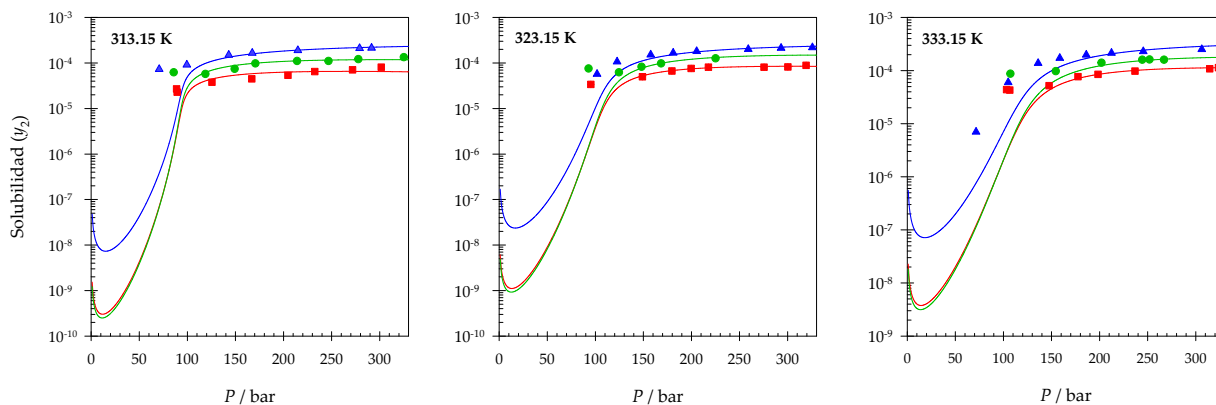
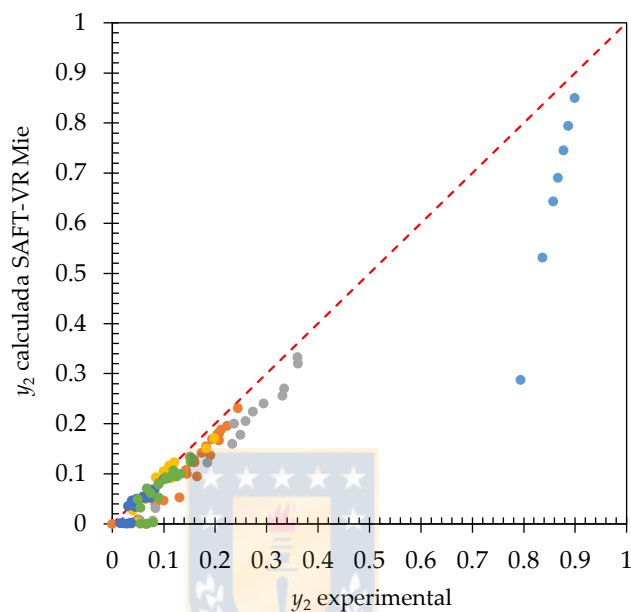


FIGURA 4.5: Isotermas de solubilidad de las moléculas halogenadas a 313.15 K, 323.15 K y 333.15 K respectivamente.

muestran los valores de desviación media absoluta para cada molécula estudiada en función de la

temperatura, donde se observa que la desviación media de los valores calculados con la ecuación de estado es del 25.61 %. Además en la Fig. 4.6 se muestra un gráfico comparativo de la solubilidad reescalada calculada y la solubilidad reescalada experimental, donde se aprecia que la ecuación de estado tiende a subpredecir la solubilidad en gran parte los sistemas, siendo más dramático este efecto en la molécula de menadiona que presenta más dispersión que el resto de las moléculas.



**FIGURA 4.6:** Gráfico comparativo de solubilidad calculada-solubilidad experimental. La línea roja segmentada indica cuando la solubilidad experimental coincide con la calculada. Menadiona (●), Diclona (●); dM-2b (●); dM-3P (●); dCl-2B (●), dCl-3P (●).

Respecto de las moléculas metiladas, se observa que la correlación de la solubilidad mejora en la zona de alta presión debido a que en esa región la ecuación de estado modela de mejor manera la densidad de la fase supercrítica como se discutió previamente en la Sección 4.2.1 ( ver Fig. 4.3). Respecto de las tendencias de solubilidad observadas, la menadiona es la molécula más pequeña y más soluble con valores que se diferencian de las otras dos moléculas derivadas en aproximadamente un orden de magnitud, mientras que dM-2B y dM-3P si bien presentan diferencias de solubilidad tienen a tener valores de solubilidad más cercanos entre sí. Lo anterior se puede explicar en términos de los parámetros moleculares de la ecuación de estado, ya que para las moléculas metiladas existe una relación directa entre el tamaño molecular y la solubilidad exhibida comparando el producto  $m_s \cdot \sigma$  para cada molécula como se muestra en la Tabla 4.7, entre más alto sea el valor de esta propiedad, más grande es la molécula y por lo tanto menor es su solubilidad en la fase supercrítica.

**TABLA 4.6:** Desviación media absoluta porcentual de la solubilidad para las moléculas estudiadas a distintas temperaturas.

Compuesto	AAD( %)			
	$T = 313 \text{ K}$	$T = 323 \text{ K}$	$T = 333 \text{ K}$	Global
Menadiona	16.90	27.17	41.33	28.47
Diclona	24.57	21.10	36.64	27.44
dM-2B	18.36	24.70	22.39	21.82
dM-3P	21.17	29.90	22.90	24.66
dCl-2B	33.49	14.76	27.33	25.19
dCl-3P	23.23	31.11	24.00	26.11
Global	22.95	24.79	29.10	25.61

**TABLA 4.7:** Producto  $m_s \cdot \sigma$  para SAFT-VR Mie para compuestos metilados y halogenados

Metiladas		Halogenadas	
Molécula	$m_s \cdot \sigma / \text{Å}$	Molécula	$m_s \cdot \sigma / \text{Å}$
Menadiona	15.390	Diclona	16.184
dM-2B	23.979	dCl-2B	24.181
dM-3P	24.410	dCl-3P	24.611

Respecto de las moléculas halogenadas la ecuación de estado es capaz de representar apropiadamente a la solubilidad de las moléculas en la región de presión moderada y alta a las temperaturas de 312.15 K y 323.15 K como se observa en la Fig. 4.5, sin embargo a la temperatura de 333.15 K se observa un peor desempeño a nivel cuantitativo, debido a que los valores de solubilidad que se desean calcular se encuentran en el intervalo presiones en que la ecuación de estado presenta el peor desempeño en modelar a la solubilidad del sistema. Respecto de la relación entre parámetros moleculares y la solubilidad para este grupo de compuestos, no fue posible establecer una relación entre ellas. Esto puede sugerir que la solubilidad en ese grupo de moléculas no está influenciada por el tamaño molecular de forma exclusiva, sino que por otros factores que la ecuación de estado no puede describir tales como efectos de asociación, interacciones multipolares soluto-solvente o efectos conformacionales del soluto como se ha sugerido en estudios recientes [79].

Desde una perspectiva comparativa, la implementación de la ecuación de estado SAFT es cuanti-

tativa y cualitativamente superior al uso de las ecuaciones de estado cúbicas. En trabajos previos del autor de esta tesis [80] se estudiaron estos sistemas mediante la ecuación de estado de Peng-Robinson; cuantitativamente la desviación media absoluta global en el cálculo de solubilidad es del 37.22 %. Es notable destacar que utilizando la misma información de los compuestos puros (propiedades críticas, factor acéntrico) para parametrizar a ambos modelos, la ecuación de estado SAFT-VR Mie mejora la predicción de los valores de solubilidad en un 11.61 % relativo a la ecuación de estado Peng-Robinson. A modo de ilustración en la Fig. 4.7 se muestra un gráfico comparativo de las isotermas calculadas con ambas ecuaciones de estado para la molécula dM-2B, se observa que la ecuación de estado cúbica presenta un pobre desempeño en la zona de presión moderada al tener una curvatura insuficiente para correlacionar la solubilidad subestimado sus valores lo cual empeora con el incremento de temperatura, además a presiones altas tiende a sobreestimar los valores de solubilidad al incrementar rápidamente la pendiente de la curva. Conclusiones similares pueden desprenderse para el resto de las moléculas estudiadas.

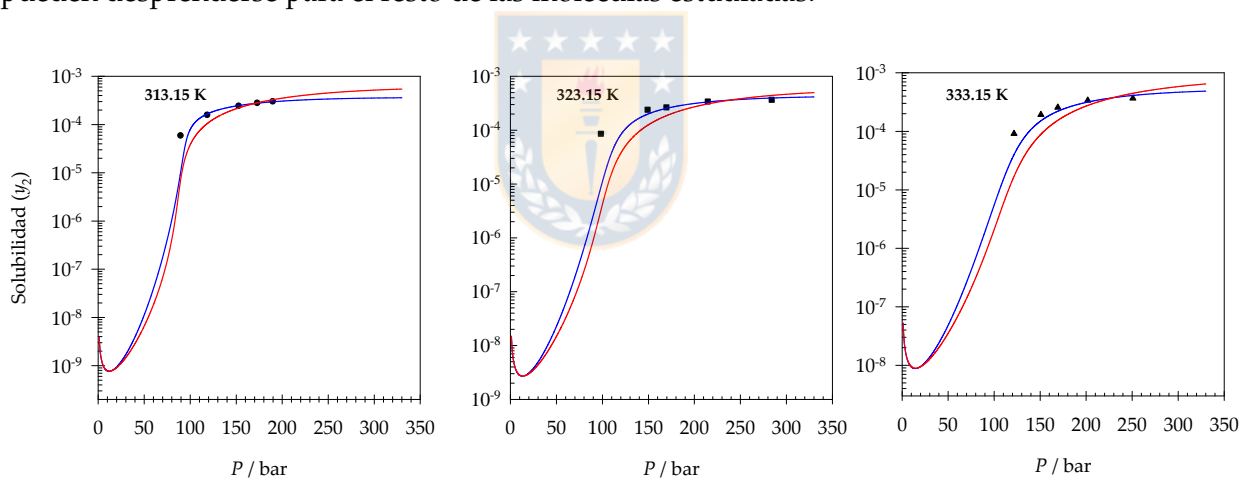


FIGURA 4.7: Isotermas de solubilidad para dM-2B. (—) PR-EoS [80]; (—) SAFT-VR Mie EoS

# Capítulo 5

## Conclusiones

En este trabajo de tesis se estudió la aplicación de una ecuación de estado molecular en el contexto de la teoría estadística del fluido asociante (SAFT) para el estudio de solubilidad de moléculas con potencial actividad biológica en fluidos supercríticos en el rango de temperatura de 313.15 K a 333.15 K. Para ello, se estudió a la solubilidad mediante el método  $\phi - \phi$  acoplado a la ecuación de estado SAFT-VR Mie la cual tiene como característica ser una ecuación de estado moderna, flexible y de comprobado éxito en el modelamiento termodinámico de diversos sistemas. A fin de aplicar esta metodología se requirieron propiedades termofísicas de los solutos (propiedades críticas, presión de sublimación, volumen molar sólido, entre otras), las cuales no se encuentran reportadas en la literatura ya sea porque su medición es experimentalmente inaccesible o como en este caso sintetizadas recientemente y su caracterización aún es incompleta. Como primera aproximación, se utilizaron métodos de contribución grupos y correlaciones para completar esta falta de información.

Para la EoS escogida, SAFT-VR Mie, se obtuvo satisfactoriamente el conjunto parámetros que describen a las moléculas estudiadas en la escala Coarse-Grained en el contexto de esta teoría. Con ello, primero se modeló la densidad de la fase supercrítica resultando de este análisis que globalmente la ecuación es capaz de modelar correctamente esta propiedad, sin embargo, el error se concentra en la zona de presiones intermedias cercanas al punto crítico, lo cual limita la precisión de la ecuación de estado para el computo de solubilidad en esa zona. Luego, se aplicó la ecuación de estado al estudio de las tres isotermas de solubilidad para cada molécula estudiada. Los resultados obtenidos permiten que desde un punto de vista cuantitativo la ecuación SAFT-VR Mie es superior

que los modelos cúbicos tradicionales reduciendo en error de la estimación de los valores de solubilidad en un 11 %, lo que resulta notable dado que para parametrizar ambos modelos se utilizan las mismas propiedad de las sustancias puras. Más aún, para un conjunto de moléculas clasificadas como metiladas en este trabajo fue posible establecer una relación entre el tamaño molecular y las tendencias de solubilidad.

Finalmente, como proyección de este trabajo se establece que el campo de fuerza generado para cada molécula (es decir, los parámetros moleculares) puede ser empleados en la implementación de simulaciones moleculares en la escala Coarse-Grain lo cual podría ayudar complementar la información que se ha obtenido con el enfoque clásico del cómputo de solubilidad mediante ecuaciones de estado. Además, otros aspectos pendientes de estudiar es la mejora de los métodos de estimación de propiedades y la incorporación de efectos asociantes y polares en la ecuación de estado utilizada.



# Capítulo A

## Isotermas de solubilidad para las moléculas estudiadas

En este anexo se adjuntan las isotermas de solubilidad de todas las moléculas y su respectiva información experimental





## A.1. Menadiona

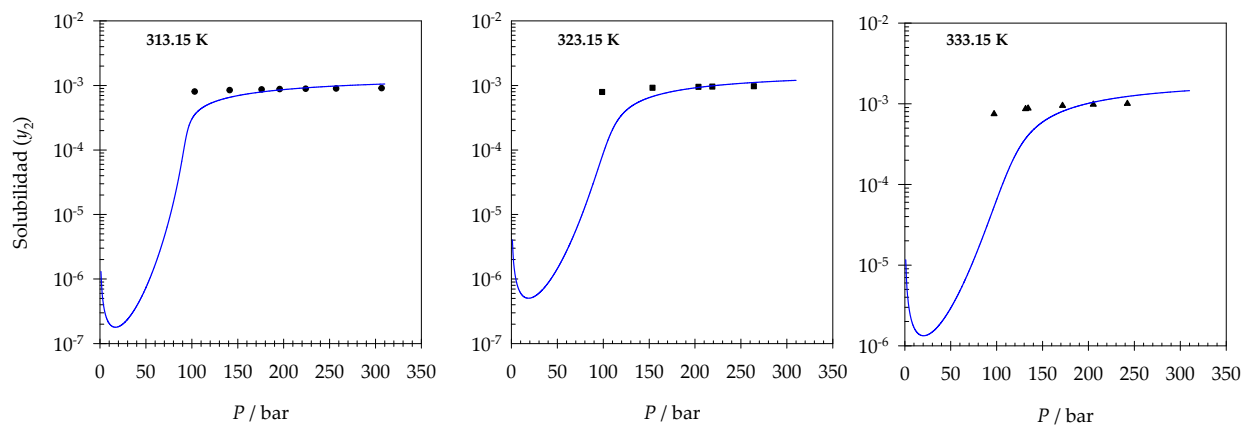


FIGURA A.1: Isotermas de solubilidad para menadiona calculadas mediante SAFT-VR Mie. Fuente: Elaboración propia

TABLA A.1: Solubilidad experimental para menadiona.[46]

$T = 313.15 \text{ K}$		$T = 323.15 \text{ K}$		$T = 333.15 \text{ K}$	
$P / \text{bar}$	$y_2 \times 10^4$	$P / \text{bar}$	$y_2 \times 10^4$	$P / \text{bar}$	$y_2 \times 10^4$
103.2	8.00	98.7	7.94	97.2	7.50
141.3	8.43	153.6	9.23	131.5	8.64
176.1	8.64	203.8	9.54	134.3	8.80
195.8	8.73	218.9	9.61	171.7	9.48
224.1	8.84	264.1	9.76	205.3	9.83
257.2	8.93			242.4	10.06
306.7	9.05				

## A.2. Diclona

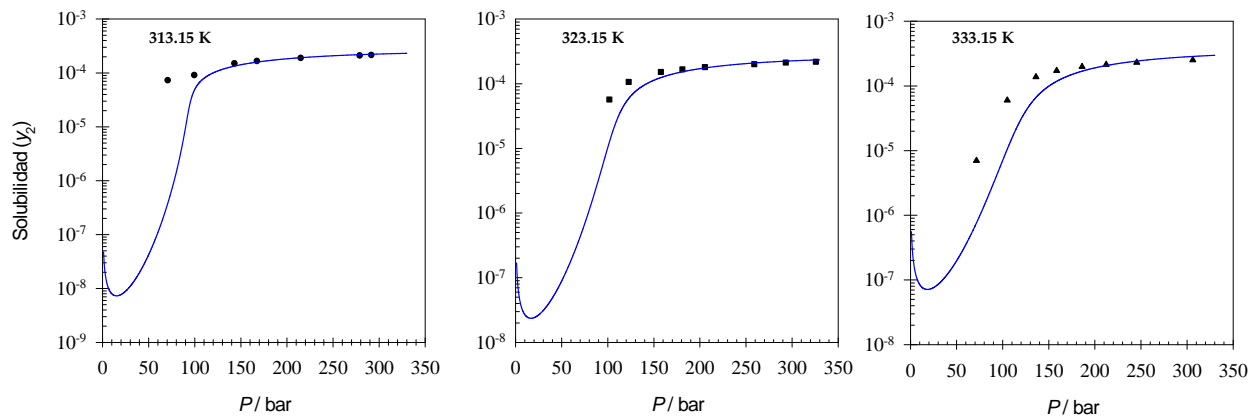


FIGURA A.2: Isotermas de solubilidad para diclona calculadas mediante SAFT-VR Mie. Fuente: Elaboración propia

TABLA A.2: Solubilidad experimental para diclona.[46]

$T = 313.15 \text{ K}$		$T = 323.15 \text{ K}$		$T = 333.15 \text{ K}$	
$P / \text{bar}$	$y_2 \times 10^5$	$P / \text{bar}$	$y_2 \times 10^5$	$P / \text{bar}$	$y_2 \times 10^5$
70.7	7.30	101.7	5.70	71.5	0.70
99.5	9.10	122.6	10.7	104.9	6.00
143.0	15.0	157.6	15.2	136.1	13.8
167.5	16.6	181.0	16.7	158.6	17.2
214.9	18.9	205.4	18.1	186.1	19.8
279.0	21.0	259.0	20.1	212.3	21.4
291.5	21.4	293.2	21.3	245.4	23.0
		325.8	21.9	306.2	25.1

## A.3. dM-2B

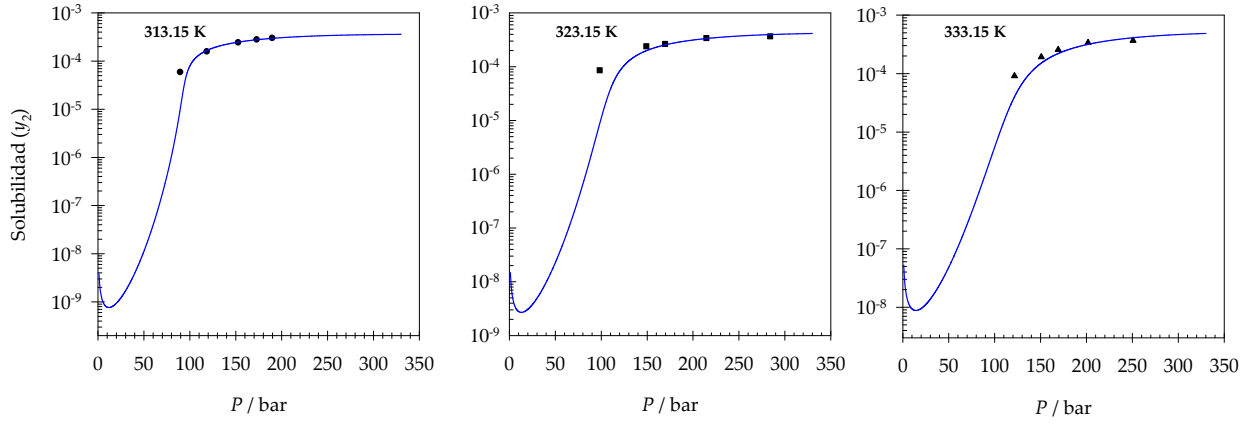


FIGURA A.3: Isotermas de solubilidad para dM-2B calculadas mediante SAFT-VR Mie. Fuente: Elaboración propia.

TABLA A.3: Solubilidad experimental del sistema dM-2B [47]

$T = 313.15 \text{ K}$		$T = 323.15 \text{ K}$		$T = 333.15 \text{ K}$	
$P / \text{bar}$	$y_2 \times 10^5$	$P / \text{bar}$	$y_2 \times 10^5$	$P / \text{bar}$	$y_2 \times 10^5$
89.5	5.90	98.2	8.60	121.6	9.10
118.4	15.8	149.0	24.0	150.8	19.2
152.6	24.4	169.5	26.6	169.2	25.6
172.8	28.0	214.6	34.1	201.7	33.8
189.7	30.1	284.0	36.8	250.8	36.7

## A.4. dM-3P

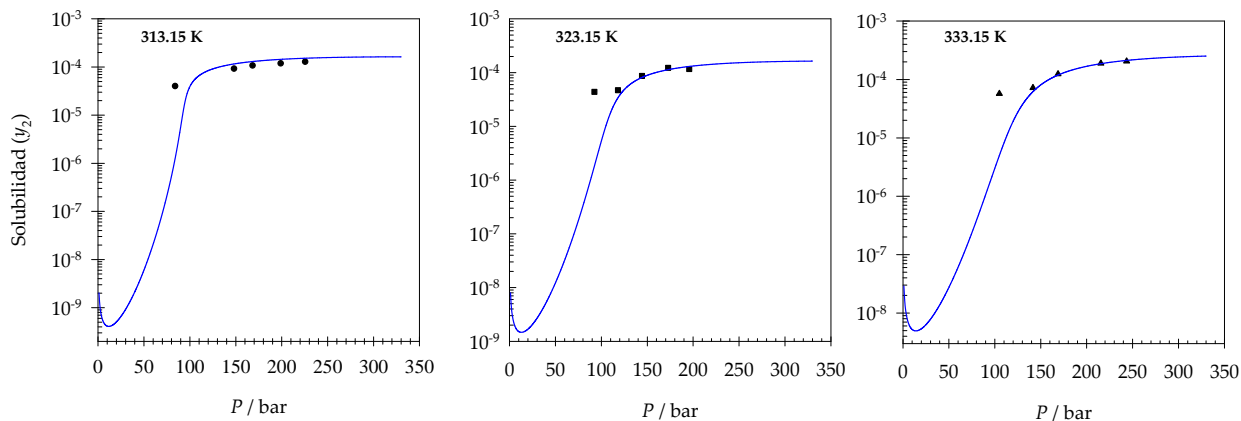


FIGURA A.4: Isotermas de solubilidad para dM-3P calculadas mediante SAFT-VR Mie. Fuente: Elaboración propia

TABLA A.4: Solubilidad experimental para el sistema dM-3P [47]

$T = 313.15 \text{ K}$		$T = 323.15 \text{ K}$		$T = 333.15 \text{ K}$	
$P / \text{bar}$	$y_2 \times 10^5$	$P / \text{bar}$	$y_2 \times 10^5$	$P / \text{bar}$	$y_2 \times 10^5$
84.0	4.00	92.4	4.40	104.9	5.70
148.2	9.20	118.0	4.70	141.5	7.20
168.3	10.7	144.2	8.70	168.9	12.4
199.0	11.8	172.8	12.3	215.4	18.9
225.6	12.8	195.8	11.7	243.5	20.5

## A.5. dCl-2B

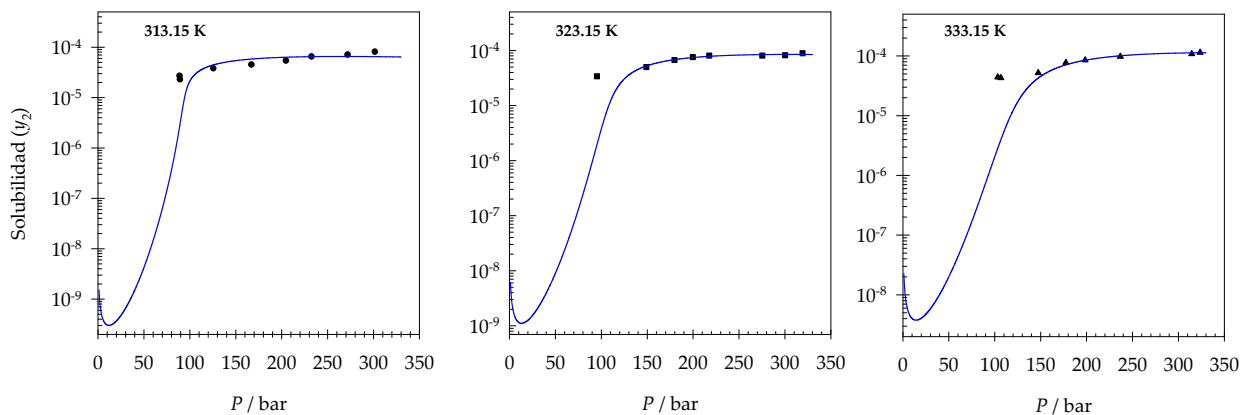


FIGURA A.5: Isotermas de solubilidad para dCl-2B calculadas mediante SAFT-VR Mie. Fuente: Elaboración propia

TABLA A.5: Solubilidad experimental para dCl-2B [48]

$T = 313.15 \text{ K}$		$T = 323.15 \text{ K}$		$T = 333.15 \text{ K}$	
$P / \text{bar}$	$y_2 \times 10^5$	$P / \text{bar}$	$y_2 \times 10^5$	$P / \text{bar}$	$y_2 \times 10^5$
88.8	2.70	95.2	3.40	103.3	4.40
89.4	2.30	149.0	5.00	106.6	4.30
125.6	3.80	179.7	6.70	147.4	5.20
167.0	4.50	199.7	7.60	177.5	7.70
204.6	5.40	217.6	8.10	198.4	8.50
232.5	6.50	275.4	8.10	236.8	9.80
271.8	7.10	300.3	8.20	314.5	10.8
301.6	8.10	319.2	8.90	323.6	11.4

## A.6. dCl-3P

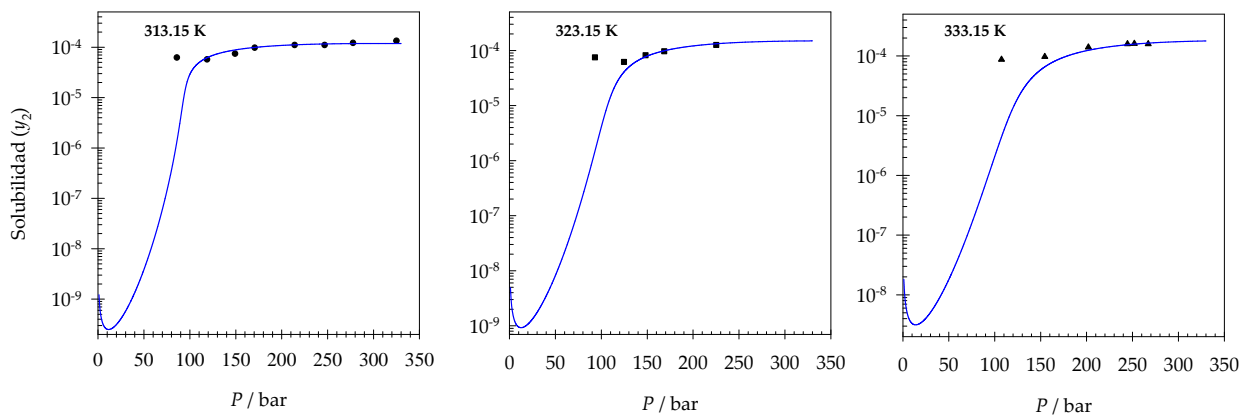


FIGURA A.6: Isotermas de solubilidad para dCl-3P calculadas mediante SAFT-VR Mie. Fuente: Elaboración propia

TABLA A.6: Solubilidad experimental para dCl-3P [48]

$T = 313.15 \text{ K}$		$T = 323.15 \text{ K}$		$T = 333.15 \text{ K}$	
$P / \text{bar}$	$y_2 \times 10^5$	$P / \text{bar}$	$y_2 \times 10^5$	$P / \text{bar}$	$y_2 \times 10^5$
85.9	6.20	93.00	7.50	107.4	8.70
118.8	5.70	124.6	6.20	154.5	9.70
149.3	7.40	148.2	8.20	202.0	14.0
170.8	9.70	168.5	9.70	252.0	16.1
214.2	11.0	225.2	12.6	244.5	15.9
246.8	11.0			267.1	15.9
277.8	12.1				
325.1	13.3				

# Capítulo B

## Trabajos presentados

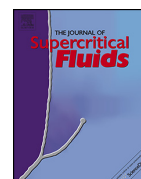
Producto de este trabajo de tesis se generó un artículo en calidad de publicado en la *Journal of Supercritical Fluids*

- **Carlos Morales-Díaz**, Adolfo L. Cabrera, Juan C. de la Fuente, Andrés Mejía, Modelling of solubility of vitamin K<sub>3</sub> derivatives in supercritical carbon dioxide using cubic and SAFT equations of state, *The Journal of Supercritical Fluids*, Volume 167, 2021, 105040, ISSN 0896-8446, <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2020.105040>.



Contents lists available at ScienceDirect

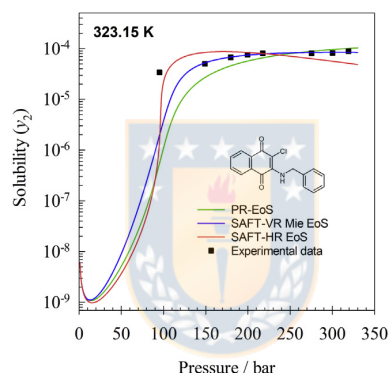
## The Journal of Supercritical Fluids

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/supflu](http://www.elsevier.com/locate/supflu)Modelling of solubility of vitamin K<sub>3</sub> derivatives in supercritical carbon dioxide using cubic and SAFT equations of stateCarlos Morales-Díaz<sup>a</sup>, Adolfo L. Cabrera<sup>b</sup>, Juan C. de la Fuente<sup>b</sup>, Andrés Mejía<sup>a,\*</sup><sup>a</sup> Departamento de Ingeniería Química, Universidad de Concepción, POB 160-C, Concepción, Chile<sup>b</sup> Laboratorio de Termodinámica de Procesos, Departamento de Ingeniería Química y Ambiental, Universidad Técnica Federico Santa María, Avda. España 1680, Valparaíso, Chile

## HIGHLIGHTS

- Group contribution methodologies allow the estimation of properties needed in solubility calculation.
- Vitamin K<sub>3</sub> and derivatives were modelled with three equations of state.
- Models with molecular parameters correlates solubility data better than PR-EoS.

## GRAPHICAL ABSTRACT



## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 10 May 2020

Received in revised form 11 August 2020

Accepted 3 September 2020

Available online 2 October 2020

## Keywords:

Solubility

Supercritical fluids

SAFT

Thermodynamic modelling

Thermophysical properties

## ABSTRACT

In this work, the cubic Peng–Robinson and two versions of the SAFT (–HR and –VR Mie) equations of state are applied to study the solubility of six vitamin K<sub>3</sub> derivatives in supercritical carbon dioxide. For these molecules, most of their thermophysical properties are unknown, hence, group contribution methods are applied to estimate the needed properties involved in the computation of solubility as well as the parameters of the equations of state. The performance of the equations of state to describe bulk densities, as well as the ability to correlate the experimental solubility of the compounds and their relationship with the molecular structure is studied. It is found that all the equations of state describe acceptably the density in the supercritical region of interest, but the solubility prediction from the SAFT–VR Mie model presents the best performance.

© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

The solubility of solids in fluids is relevant in purification and extraction processes of chemical compounds of interest. The

solvent used depends on the solute–solvent interaction and the cost and ease of operation. For a long time, distillation and solvent extraction processes were used for the extraction of organic molecules of low polarity, which had the disadvantage of requiring high temperature operating conditions and using harmful substances as solvents, respectively, to achieve the desired results. In this sense, the use of supercritical fluids marked a turning point in this area. It was in the seventies when it was possible to use sc-

\* Corresponding author.

E-mail address: [amejia@udec.cl](mailto:amejia@udec.cl) (A. Mejía).<https://doi.org/10.1016/j.supflu.2020.105040>

0896-8446/© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.



**Nomenclature**

$A^r$	residual Helmholtz energy
$a^r$	dimensionless residual Helmholtz energy
$k_B$	Boltzmann constant
$m$	number of segments in SAFT-HR
$m_s$	number of spherical segments in SAFT-VR Mie
$M_w$	molar mass
$N_A$	Avogadro constant
$P$	pressure
$P_2^{\text{subl}}$	sublimation pressure of solid compound
$P_\ell$	vapor pressure of the supercooled liquid
$P_c$	critical pressure
$R$	universal gas constant
$T$	absolute temperature
$T_b$	normal boiling temperature
$T_c$	critical temperature
$T_f$	normal fusion temperature
$u^0/k_B$	dispersion energy in SAFT-HR
$\bar{v}_2^{\text{subl}}$	molar volume of solid compound
$\bar{v}_c$	critical volume
$\bar{v}^{00}$	segment volume in SAFT-HR
$Y_2$	solubility of solid solute in the supercritical fluid
$Z$	compressibility factor
<b>Greek letters</b>	
$\varepsilon/k_B$	interaction energy between segments in SAFT-VR Mie
$\varepsilon^{AB}/k_B$	association energy between sites "A" and "B" in SAFT-HR
$\kappa^{AB}$	association volume in SAFT-HR
$\lambda_a$	attractive exponent in SAFT-VR Mie
$\lambda_r$	repulsive exponent segments in SAFT-VR Mie
$\rho$	molar density
$\sigma$	segment diameter in SAFT-VR Mie
$\phi_i$	fugacity coefficient of pure component $i$
$\phi_i^*$	effective fugacity coefficient of component $i$ in mixture
$\omega$	acentric factor
<b>Acronyms and abbreviations</b>	
AAD	average absolute deviation
EoS(s)	equation(s) of state
HR	Huang & Radosz
SAFT	statistical associating fluid theory
sc-CO <sub>2</sub>	supercritical carbon dioxide
SCF	supercritical fluid
SLVE	solid-liquid-vapor equilibrium
VR	variable range

CO<sub>2</sub> to obtain decaffeinated coffee, a process that was previously carried out using dichloromethane, a solvent of recognized harmfulness, which is attributed to being carcinogenic and teratogenic. Since then, the interest in the measurement and prediction of solubility in supercritical carbon dioxide has attracted the attention of researchers.

Many solutes that might be purified from natural sources are of interest in the food or pharmaceutical industry. It is important to have a detailed knowledge of the phase behavior of these substances in the supercritical region and, if possible, of the impact of molecular structure differences on such behavior. For example, vitamin K<sub>3</sub> solubility has been widely studied over time [1–3]. The interest in vitamin K<sub>3</sub> and its derivatives relies on its recognized

biological activity [4], such as provitamin precursors necessary for blood clotting, a potential anticancer effect, and a relevant role in the prevention of osteoporosis is also assumed. Recently, Reveco-Chilla [5], Zacconi and coworkers [6,7] used this molecule as a lead compound to generate a series of related molecules from changes of functional groups in the molecular structure, as it is illustrated in Fig. 1. In those works, the solubility in supercritical carbon dioxide was experimentally studied at three temperatures and high pressures.

Although direct study through experimentation provides the most reliable route to know the thermophysical and equilibrium properties, its main disadvantage lies in the high costs involved and difficulties in performing the experiments. Therefore, alternative methodologies are sought that allow a balance between minimizing experimental efforts and the ability to correlate or predict the phase equilibrium of the studied systems. For this purpose, there are two established methodologies; one approach is to use semi-empirical correlation methods, which are principally based on the dependence of solubility with temperature and pressure, where the Chrastil model [8] has broader use. A second approach is the use of equations of state extended for mixtures by using mixing rule [9–11]. In this second method, the Peng–Robinson equation of state [12] with van der Waals mixing rule stand out in particular. On the other hand, molecular-based equations of state have gained importance in thermodynamic modelling, because of their strong theoretical basis and the possibility for establishing relationships between molecular structure and thermophysical properties at equilibrium. In this category of equation of states, statistical associating fluid theory (SAFT) proposed originally by Chapman et al. [13] stands out, which provides a general framework in which molecular interactions, shape and molecular geometry are considered and described in the equation through molecular parameters. For the case of solubility of pharmaceutical components, Sodeifian et al. [14] have been applied a second generation of SAFT EoS, namely the Perturbed-Chain Statistical Associating Fluid (PCP-SAFT) proposed by Gross [15] to model the solubility behavior of ketofen fumarate in supercritical carbon dioxide. The main advantage of the equations of state is that they allow predicting or correlating the phase equilibrium and the solubility of the species under wide conditions of temperature and pressure, considering the effects of geometry, size and molecular interactions directly in calculating the thermodynamic properties. In this work, we test the capacity of the two version of the SAFT equation of state, namely, the model proposed by Huang and Radosz (SAFT-HR) [16,17] and one of the most current versions of SAFT, which is based on a Mie interaction potential (SAFT-VR Mie) [18] to predict the solubility in supercritical carbon dioxide. This last equation also allows the generation of a molecular force field that can be directly used to perform molecular simulations based on coarse-grained model. We also carry out calculations with the Peng–Robinson equation of state extended to mixtures by using the van der Waals mixing rule for comparative purposes. In addition, we establish a group contribution methodology that allows the estimation of relevant thermophysical properties of solutes (sublimation pressure and molar volume) when experimental information is scarce or non-existent.

## 2. Theory and models

### 2.1. Phase equilibrium relationships

For the thermodynamical modelling of the solubilities in supercritical solvents, one must consider the equilibrium between

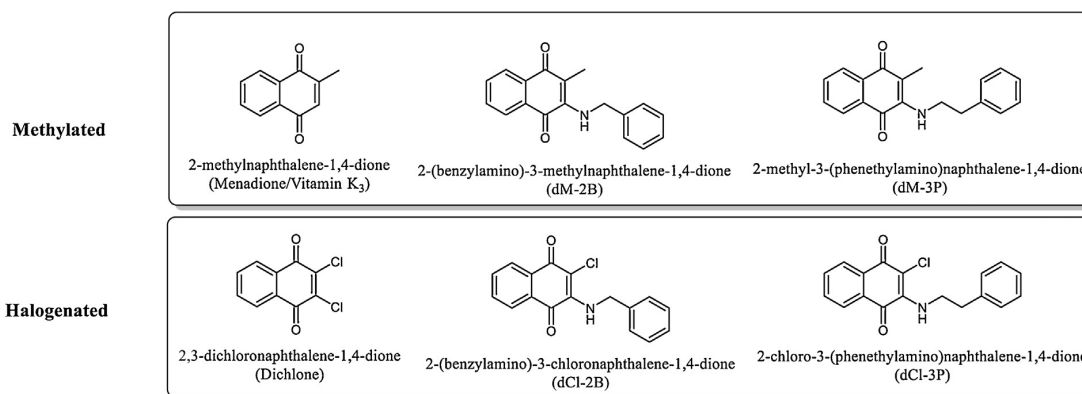


Fig. 1. Relationship between the lead molecule (menadione) and its derivatives classified in two categories, methylated and halogenated.

the solid and fluid phase, considering the isofugacity condition between the solid solute and the solute in the supercritical fluid:

$$f_2^s = \hat{f}_2^{\text{SFC}} \quad (1)$$

where  $f_2^s$  represents the fugacity of the pure solid (here 2 denotes the solid solute), and  $\hat{f}_2^{\text{SFC}}$  represent the effective fugacity of the solute in the mixture. In this work, the solid phase is treated as a pure substance, and considering the molar volume of the solid constant, the well-known equation to calculate the solubility of the solid solute in the fluid ( $y_2$ ) can be derived from Eq. (1) [19]:

$$y_2 = \frac{P_2^{\text{subl}}}{P} \cdot \left( \frac{\phi_2^s}{\hat{\phi}_2^{\text{SFC}}} \right) \cdot \exp \left( \frac{\bar{v}_2^s \cdot (P - P_2^{\text{subl}})}{RT} \right) \quad (2)$$

In Eq. (2),  $P_2^{\text{subl}}$  and  $\bar{v}_2^s$  are the sublimation pressure and the molar volume of the pure solid, respectively.  $P$  and  $T$  are the absolute pressure and temperature. This expression accounts the non-ideality behavior of pure saturated vapor ( $\phi_2^s$ ) which often is considered equal to unity due to the fact that the sublimation pressure is too small. The non-ideality behaviour of the solute in the mixture is represented by the effective fugacity coefficient ( $\hat{\phi}_2^{\text{SFC}}$ )

## 2.2. Estimation of thermophysical properties of solid solutes

Two key properties of the solid solute are necessary to model the solubility in supercritical carbon dioxide (sc-CO<sub>2</sub>), the molar volume of the solid and the sublimation pressure at a given temperature, as shown in Eq. (2). Unfortunately, there is no available experimental data for the studied solids. Therefore, it is necessary to explore methods of estimating them from other well-known or available properties. According to classical handbook of physical properties estimation [20–22], the sublimation pressure can be determined by the method proposed by Grain and Watson [23,24] and the molar volume of solids through the group contribution method of Immirzi–Perini [20,25] with low deviations (<5%). In the case of SAFT-HR, the parameters for the vitamin K<sub>3</sub> derivatives are determined by using their molar mass and the corresponding correlations proposed by Huang and Radosz [16,17]. In the case of SAFT-VR Mie, the molecules are described as chains formed by a certain amount of tangent spheres (monomers that interact through a Mie potential), and their parameters are determined by correlations which are based on a corresponding state theory proposed by Mejía, Herdes and Müller [26]. The critical data for

the compounds will be estimated here from group contributions methods proposed by Joback [23,27,21]. In the following subsection, we summarized the main expressions to calculate the above properties.

### 2.2.1. Sublimation pressure of solid solute

The sublimation pressure of solutes can be estimated using the Grain-Watson method. The dependence of the equilibrium pressure with the temperature is given by the Clausius–Clapeyron equation:

$$\frac{d \ln P}{dT} = \frac{\Delta H_b}{\Delta Z_b RT^2} \quad (3)$$

where  $\Delta Z_b$  is the difference of compressibility factor of the liquid and vapor and takes a value of 0.97. To integrate Eq. (3), the authors suggest considering the following thermal dependence of enthalpy:

$$\Delta H_b = \Delta H_b^c (3 - 2T_{\rho b})^{m_b} \quad (4a)$$

$$\Delta H_b^c = K_F RT_b \ln(RT_b) \quad (4b)$$

$$m_b = 0.4133 - 0.2575 T_{\rho b} \quad (4c)$$

where  $T_{\rho b}$  is a ratio between the temperature ( $T$ ) and the boiling point of the compound  $T_b$ ,  $K_F$  is the Fishine constant [28] and it is related to chemical nature and size of the molecule [23]. In this work we use a constant value of  $K_F$  equals to 1.06, as suggested by the author for molecules with many functional groups and carbon number greater than twelve. The final expression to compute the vapor pressure of the supercooled liquid is:

$$\ln P_\ell = \frac{K_F \ln(RT_b)}{\Delta Z_b} \left[ 1 - \frac{(3 - 2T_{\rho b})^{m_b}}{T_{\rho b}} - 2m_b (3 - 2T_{\rho b})^{m_b - 1} \ln T_{\rho b} \right] \quad (5)$$

to calculate the sublimation pressure of the solid ( $\ln P^{\text{subl}}$ ) the vapor pressure of the supercooled liquid must be corrected by the following expression:

$$\ln P^{\text{subl}} = \ln P_\ell + 0.60 \ln(RT_f) \left[ 1 - \frac{(3 - 2T_{\rho f})^{m_f}}{T_{\rho f}} - 2m_f (3 - 2T_{\rho f})^{m_f - 1} \ln T_{\rho f} \right] \quad (6a)$$

$$m_f = 0.4133 - 0.2575 T_{\rho f} \quad (6b)$$

where  $T_{\rho f}$  is a ratio between the temperature ( $T$ ) and the melting point of the solid  $T_f$ . In all these equations the gas constant  $R$  must be in atm L/mol K units. The calculated values of the sublimation pressure for the molecules studied in this work are reported in Table 1.

**Table 1**  
Estimated molar volume and sublimation pressure at different temperatures for of solid solutes.

Compound	$\tilde{v}_2^s / \text{cm}^3 \text{mol}^{-1} / \text{cm}_3 \text{mol}^{-1}$	$P_2^{\text{subl}} / \text{bar}$		
		313.15 K	323.15 K	333.15 K
Menadione	131.3	$1.265 \times 10^{-6}$	$3.940 \times 10^{-6}$	$1.135 \times 10^{-5}$
Dichlone	140.2	$4.506 \times 10^{-8}$	$1.616 \times 10^{-7}$	$5.318 \times 10^{-7}$
dM-2B	216.6	$3.572 \times 10^{-9}$	$1.389 \times 10^{-8}$	$4.930 \times 10^{-8}$
dM-3P	231.6	$1.878 \times 10^{-9}$	$7.482 \times 10^{-9}$	$2.717 \times 10^{-8}$
dCl-2B	213.6	$1.423 \times 10^{-9}$	$5.762 \times 10^{-9}$	$2.125 \times 10^{-8}$
dCl-3P	228.6	$1.130 \times 10^{-9}$	$4.599 \times 10^{-9}$	$1.704 \times 10^{-8}$

**Table 2**  
Thermophysical properties of chemical compounds used in this work. (a) Reported in this work; (b) estimated by Stein-Brown method [23,24]; (c) estimated by Joback method [23,27]; (d) estimated according to Ref. [21].

Compound	Formula	$M_w / \text{g mol}^{-1}$	$T_f / \text{K}^{(a)}$	$T_b / \text{K}^{(b)}$	$T_c / \text{K}^{(c)}$	$P_c / \text{bar}^{(c)}$	$\tilde{v}_c / \text{cm}^3 \text{mol}^{-1} (c)$	$\omega^{(d)}$
Carbon dioxide	CO <sub>2</sub>	44.01	–	–	304.2	73.8	92.81	0.225
Menadione	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	172.18	379.30	587.37	827.96	35.47	429.50	0.619
Dichlone	C <sub>10</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	227.04	466.10	612.09	852.76	35.77	535.50	0.694
dM-2B	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	277.32	364.75	706.52	918.36	24.46	812.50	1.015
dM-3P	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub>	291.34	365.70	718.12	923.98	22.29	868.50	1.051
dCl-2B	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub>	297.74	391.80	712.31	927.80	25.95	805.50	1.034
dCl-3P	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>2</sub>	311.76	374.50	723.92	933.17	23.59	861.50	1.071

$M_w$ : molar mass;  $T_c$ : critical temperature;  $P_c$ : critical pressure;  $\tilde{v}_c$ : critical volume;  $\omega$ : acentric factor.

### 2.2.2. Molar volume of solids

Nowadays measurement of the solid density or volume is not a difficult task [29], however if experimental data is not available, the Immirzi–Perini method [25] is a simple way to avoid this issue. This method is based in a group contribution framework, in which the molecule is separated in molecular fragments, so the molecular volume of the solid ( $v_2^m$ , in Å<sup>3</sup>/molecule) is the sum of all fragments volumes ( $v_i$ , in Å<sup>3</sup>/molecule) multiplied by the number of fragments present in the molecule ( $n_i$ ):

$$v_2^m = \sum_{\text{Allfragments}} n_i v_i \quad (7)$$

From Eq. (7), the molar volume of solid  $\tilde{v}_2^s$  (in cm<sup>3</sup> mol<sup>-1</sup>) is calculated from the expression [20,25]:

$$\tilde{v}_2^s = \frac{v_2^m}{1.66} \quad (8)$$

The numerical values are collected in Table 1.

## 2.3. Equations of state

### 2.3.1. The Peng–Robinson equation of state

The Peng–Robinson (PR) equation of state is given by [12]:

$$P = \frac{RT}{v-b} - \frac{a(T)}{v(v+b) + b(v-b)} \quad (9)$$

$$a_i(T) = 0.45724 \left( \frac{R^2 T_{c,i}^2}{P_{c,i}} \right) \cdot \alpha(T); \quad b_i = 0.07780 \frac{RT_{c,i}}{P_{c,i}} \quad (10a)$$

$$\alpha(T) = \left[ 1 + m_i \left( 1 - \sqrt{T/T_{c,i}} \right) \right]^2; \quad m_i = 0.37464 + 1.54226\omega_i - 0.26992\omega_i^2 \quad (10b)$$

where  $a_i$  and  $b_i$  are the parameters for pure components. For mixtures,  $a$  and  $b$  are described by the van der Waals mixing rules:

$$a = \sum_i \sum_j y_i y_j a_{ij}; \quad b = \sum_i y_i b_i; \quad a_{ij} = (1 - k_{ij}) \sqrt{a_i a_j} \quad (11)$$

Eq. (9) can be rearranged in the form of a polynomial of the compressibility factor  $Z$  ( $Z = PV/RT$ ):

$$Z^3 + (B - 1)Z^2 + (A - 2B - 3B^2)Z + (B^3 + B^2 - AB) = 0 \quad (12)$$

Where the variables  $A$  and  $B$  used in Eq. (12) are given by:

$$A = \frac{aP}{(RT)^2}; \quad B = \frac{bP}{RT} \quad (13)$$

The effective fugacity coefficient of component  $i$  in the mixture is calculated by the equation:

$$\ln \hat{\phi}_i = (Z - 1) \frac{B_i}{B} - \ln(Z - B) - \frac{A}{2\sqrt{2}B} \left( \frac{2 \sum_j y_{ij} a_{ij}}{a} - \frac{B_i}{B} \right) \ln \left( \frac{Z + (1 + \sqrt{2})B}{Z + (1 - \sqrt{2})B} \right) \quad (14)$$

### 2.3.2. The statistical associating fluid theory (SAFT) models

Since the late 1990s to the present, many versions of the SAFT equation of state have been developed. In this approach the molecules are modeled as associating chains formed of bonded spherical monomers, with short ranged attractive sites as explained by McCabe and Galindo [30]. A complete review of the development, applications, strengths and challenges of these can be found in the literature [31]. In this work, two versions of SAFT, the SAFT-HR [16,17] and SAFT-VR Mie [18] are used, where the general formulation of the SAFT framework is:

$$\frac{A^r}{N_A k_B T} = a^r = a^{\text{mono}} + a^{\text{chain}} + a^{\text{assoc}} \quad (15)$$

where “ $a$ ” stands for the dimensionless Helmholtz energy, the superscripts “mono”, “chain” and “assoc” indicates the monomer, chain and association (v.g hydrogen-bonding interaction) contribution to residual Helmholtz energy ( $a^r$ ). In this molecular EoS, the pure fluid is characterized by a set of parameters that allow the computation of thermophysical properties and solve phase equilibrium computation. The SAFT parameters for pure fluids are obtained from fitting the EoS prediction to experimental data, where the vapor pressure and liquid density are the most used thermophysical properties. However, recent works have also included

**Table 3**  
Molecular parameters of SAFT equations of state.

Compound	SAFT-HR					SAFT-VR Mie				
	$m$	$\nu^{00}/\text{cm}^3 \text{ mol}^{-1}$	$(u^0/k_B)/\text{K}$	$(\epsilon^{AB}/k_B)/\text{K}$	$10^2 \cdot \kappa^{AB}$	$m_s$	$\lambda_r$	$\lambda_a$	$\epsilon/k_B/\text{K}$	$\sigma/\text{Å}$
Carbon dioxide	1.417	13.578	216.08	–	–	2	14.5	6	194.94	2.848
Menadione	8.736	12.237	207.297	–	–	4	20.891	6	508.56	3.8474
Dichlone	11.295	12.145	208.7	–	–	4	25.562	6	571.44	4.0461
dM-2B	13.64	12.091	209.335	2093.35	15	6	31.375	6	594.72	3.9965
dM-3P	14.293	12.079	209.449	2094.49	15	6	33.976	6	614.92	4.0684
dCl-2B	14.593	12.074	209.494	2094.94	15	6	32.733	6	609.75	4.0301
dCl-3P	15.247	12.064	209.58	2095.8	15	6	35.573	6	630.44	4.1019

**Table 4**  
Average deviation for the density of pure CO<sub>2</sub> over the pressure range 1–330 bar.

T/K	AAD(%) density		
	PR-EoS	SAFT-HR	SAFT-VR Mie
313.15	2.73	3.96	3.98
323.15	2.68	5.05	4.33
333.15	2.63	6.28	4.48
Average AAD (%)	2.68	5.10	4.26

AAD(%) is the absolute average deviation:  $\text{AAD}(\%) = \frac{100}{n} \sum_{i=1}^n \left| 1 - \frac{y_{2,i}^{\text{model}}}{y_{2,i}^{\text{exp}}} \right|$  where  $n$  is the number of data points,  $y_{2,i}^{\text{exp}}$  the experimental solubility and  $y_{2,i}^{\text{model}}$  is the solubility computed by the model.

the enthalpy of vaporization, calorific capacities, speed of sound. As mentioned in Section 2.2, the parameters used in this work are determined by a correlation based on the molar mass for SAFT-HR and by correlations based on a corresponding state theory for SAFT-VR Mie. The thermophysical properties and the molecular parameters used in this work are reported in Tables 2 and 3 respectively.

Finally, the fugacity coefficient of a component in mixture and the compressibility factor can be computed from the residual Helmholtz energy, composition ( $y_i$ ) and density ( $\rho$ ) derivatives as follows:

$$\ln \hat{\phi}_i = a^r + (Z - 1) + \left( \frac{\partial a^r}{\partial y_i} \right)_{T, \rho, y_{j \neq i}} - \sum_{j=1}^c y_j \left( \frac{\partial a^r}{\partial y_j} \right)_{T, \rho, y_{i \neq j}} - \ln(Z) \quad (16)$$

$$Z = 1 + \rho \left( \frac{\partial a^r}{\partial \rho} \right)_{T, y_{i \neq j}} \quad (17)$$

### 3. Results and discussion

The first step to predict the solubility is to check the accuracy of the EoS model to describe the thermophysical properties of the solvent. In this work, the density of the CO<sub>2</sub> at three isothermal conditions and over the pressure range 1–330 bar were calculated from EoSs. As it is expected, PR EoS predicts the density with the lowest deviation because the model is parameterized to reproduce the critical properties of carbon dioxide. On the other hand, in the SAFT models, the deviations of the experimental data are obtained between 4% and 6%, as shown in Table 4.

Fig. 2 shows the experimental density of CO<sub>2</sub> at 323.15 K [32] and the results from the EoS models. It is observed that all the models predict the experimental tendency. Specifically, the SAFT-HR EoS, overestimate the density at high pressures as opposed to the SAFT-VR Mie EoS, which underestimates the density values. In the supplementary material (Figs. S7–S9), other isotherms at 313.15 K and 333.15 K are reported.

In order to describe the solubility of vitamin K<sub>3</sub> derivatives in supercritical carbon dioxide it is necessary to use an adjustable non-zero interaction parameter ( $k_{ij}$ ) which are reported summarized in Table 5.

In general terms, it is observed that all EoS models reproduce qualitatively the phenomenology of the behaviour of solubility as function of pressure at a constant temperature [33]. However, it is noted that molecules modeled with the SAFT-HR at 313.15 K exhibit a discontinuity on the solubility curve near to 77 bar as shown in Fig. 3a. This phenomenon has been previously observed in cubic equations of state, where the reason lies in the fact that at 77 bar, the criterion of isofugacity gives a multiplicity of roots suggesting that the model predicts a multiphase equilibrium (v.g SLVE) [34], however this is not the case here. The discontinuity obtained is due to the fact that the model overestimates the critical point of pure CO<sub>2</sub> (320 K, 92.7 bar; [35]), so at the temperature of 313.15 K it predicts a subcritical isotherm with multiplicity of roots in density as shown in Fig. 3b. Considering all cases explored here with the SAFT-HR, it is possible to estimate an average deviation of 32.18% with respect to the solubility experimental data. It is important to observe that SAFT-HR is more adequate for methylated rather than halogenated molecules. This difference can be attributed to the correlation used for pure parameters determination, which is only based on the molar mass of the compounds. Therefore, two fluids with similar molar mass but different structure, for example a fluid with methyl group or chlorine atom, will display similar parameters but the nature of solvent-solute interactions are not the same.

For the SAFT-VR Mie model, the average deviation was 25.65%, which is remarkable due to a significant simplification has been made in this EoS model where the association contribution is not considered. In this case, there is no substantial difference in the performance of the prediction of solubility in the two categories of compounds, giving similar deviations from the experimental values for all the molecules.

Between the SAFT EoS models, it was found that the SAFT-HR EoS have a more pronounced curvature than SAFT-VR Mie in most of the cases. As it is illustrated in Figs. 4 and 5 for the case of methylated and halogenated compounds at 323.15 K. Furthermore, for methylated compounds, it is observed that both SAFT models reveal a direct dependence on the molecular size and the solubility exhibited in the mixture. It was found that the larger the molecular size is, the less the solubility will be (Table 6 comparing the  $m_s \cdot \sigma$  or  $m \cdot \nu^{00}$  product for SAFT-VR Mie and SAFT-HR, respectively). However, in the case of halogenated derivatives, this trend is not found, suggesting that the solubility is not influenced predominantly by the molecular size but by other factors not described by the EoS, such as multipolar interactions between the solute and the solvent.

The PR-EoS has a less pronounced curvature than the SAFT EoS models, which directly influences the poor prediction of solubilities at intermediate pressures and show the worst performance in correlating the experimental solubility, which reinforces the idea that it is necessary for a more robust model that accounts for the nature of the molecules and their interactions. In all cases, the deviation is not only attributable to the estimation of the molecular parameters by the correlations but also due to the uncertainty associated with the estimation of the thermophysical properties of the solute,

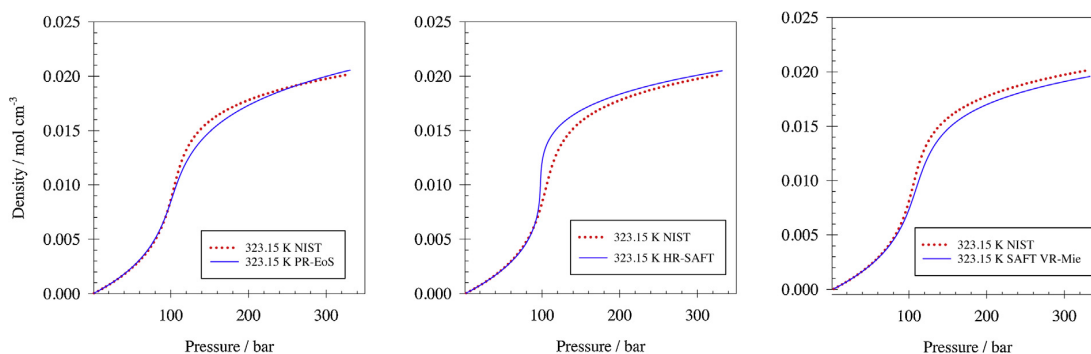


Fig. 2. Experimental density of CO<sub>2</sub> from NIST [32] compared to the prediction by the different models at 323.15 K. From right to left, PR-EoS; SAFT-HR EoS and SAFT-VR Mie EoS, respectively.

Table 5  
Binary interaction parameters ( $k_{ij}$ ) obtained for the models used in this work.

Compound	PR			HR SAFT			SAFT-VR Mie		
	313.15 K	323.15 K	333.15 K	313.15 K	323.15 K	333.15 K	313.15 K	323.15 K	333.15 K
Menadione	0.1383	0.1432	0.1449	0.0488	0.0571	0.0653	0.0830	0.0864	0.0882
Dichlone	0.1124	0.1242	0.1241	0.0993	0.1071	0.1130	0.0604	0.0666	0.0679
dM-2B	0.1823	0.1904	0.1896	0.1151	0.1152	0.1213	0.1015	0.1021	0.1024
dM-3P	0.2099	0.2092	0.2083	0.1347	0.1428	0.1395	0.1098	0.1099	0.1066
dCl-2B	0.2139	0.2172	0.2189	0.1456	0.1460	0.1491	0.1151	0.1151	0.1146
dCl-3P	0.2102	0.2073	0.2124	0.1456	0.1540	0.1512	0.1059	0.1055	0.1056

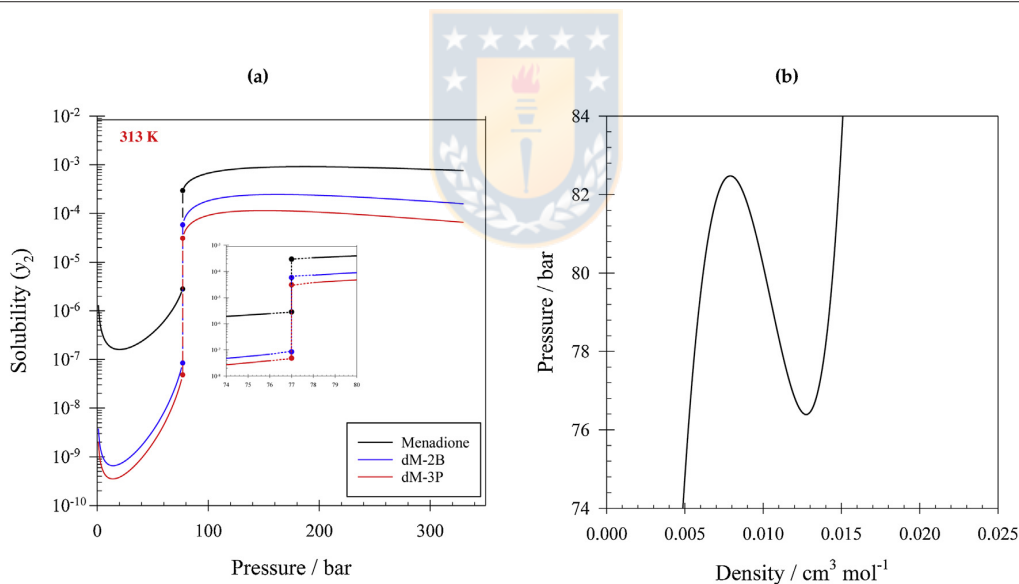


Fig. 3. (a) Computed isotherms with SAFT-HR at 313.15 K. (b) Subcritical isotherm at 313.15 K predicted by SAFT-HR for pure CO<sub>2</sub>.

Table 6  
Products  $m_s \cdot \sigma$  for SAFT-VR Mie and  $m \cdot \nu^{00}$  for SAFT-HR for the methylated and halogenated molecules.

Methylated			Halogenated		
Molecule	$m_s \cdot \sigma / \text{Å}$	$m \cdot \nu^{00} / \text{cm}^3 \text{mol}^{-1} / \text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$	Molecule	$m_s \cdot \sigma / \text{Å}$	$m \cdot \nu^{00} / \text{cm}^3 \text{mol}^{-1} / \text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$
Menadione	15.390	106.902	Dichlone	16.184	137.178
dM-2B	23.979	164.921	dCl-2B	24.181	176.196
dM-3P	24.410	172.645	dCl-3P	24.611	183.940

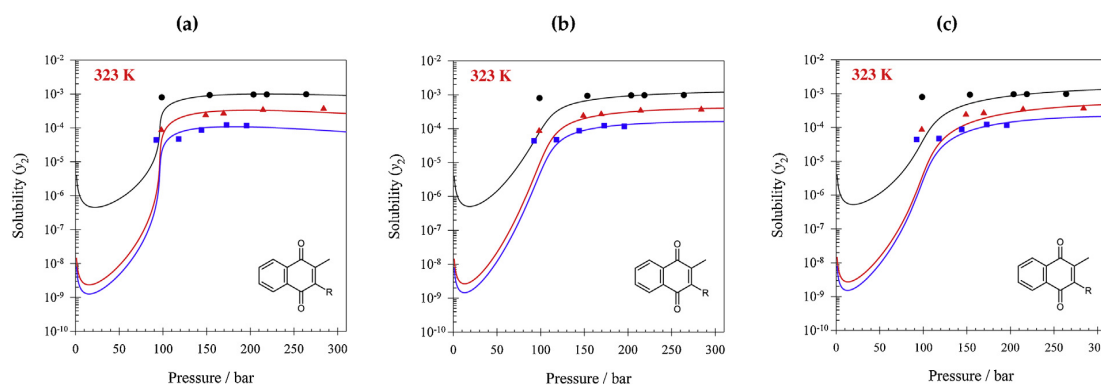


Fig. 4. Computed isotherms with SAFT EoS models at 323.15 K for methylated compounds. (a) SAFT-HR EoS; (b) SAFT-VR Mie EoS; (c) PR EoS. Markers are experimental data and solid lines the model prediction. Menadione (—, ●); dM-2B (—, ▲); dM-3P (—, ■).

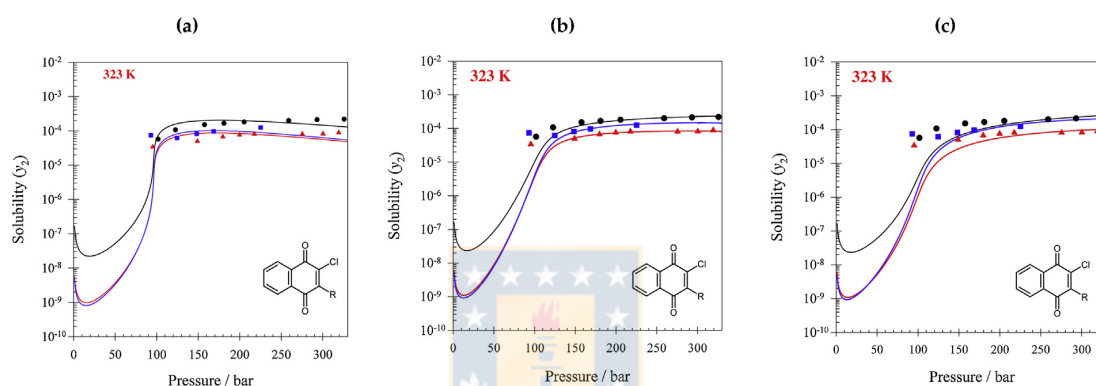


Fig. 5. Computed isotherms with SAFT EoS models at 323.15 K for halogenated compounds. (a) SAFT-HR EoS; (b) SAFT-VR Mie EoS; (c) PR EoS. Markers are experimental data and solid lines the model prediction. Dichlone (—, ●); dCl-2B (—, ▲); dCl-3P (—, ■).

Table 7

Average deviation for the systems studied.

Compound	AAD(%)		
	PR	SAFT-HR	SAFT-VR Mie
Menadione	37.04	18.23	28.47
Dichlone	43.41	35.10	27.44
dM-2B	37.32	26.69	21.82
dM-3P	33.99	32.91	24.66
dCl-2B	37.22	44.63	25.19
dCl-3P	34.32	35.52	26.11
Average AAD (%)	37.22	32.18	25.61

AAD (%) is the absolute average deviation: 
$$AAD(\%) = \frac{100}{n} \sum_{i=1}^n \left| 1 - \frac{y_{2,i}^{\text{model}}}{y_{2,i}^{\text{exp}}} \right|$$
 where  $n$  is the number of data points,  $y_{2,i}^{\text{exp}}$  the experimental solubility and  $y_{2,i}^{\text{model}}$  is the solubility computed by the model.

especially the sublimation pressure. The average deviations are summarized in Table 7.

In the supplementary material from Fig. S1 to Fig. S6, we provide all the solubility isotherms for the molecules studied with their respective deviations from the experimental data.

Finally, the deviations obtained with PR-EoS are similar to those reported in previous works for systems similar to those studied, such as cholesterol, aspirin, among others [36,11]. Also, in these works, it is appreciated that the introduction of other adjustable parameters decreases the deviation and the choice of the mixing rule. There are other works in which SAFT models are used to calculate the solubility of solids with biological activity [37,38].

The results are obtained with less deviation from the experimental information than this work; however, this is attributed to the fact that in these studies, the molecular parameters are adjusted directly from the empirical solubility data, not through correlations or alternative methodologies.

#### 4. Concluding remarks

The performance of SAFT (-HR and -VR Mie) and Peng–Robinson equations of state was studied in the solubility modelling of a set of chemically related molecules, in the temperature range from 313.15 K to 333.15 K and over a wide range of pressures (1–300) bar. For the accomplishment of this objective, thermophysical properties of the solutes were required (critical properties, sublimation pressure, solid molar volume, among others), which were not reported in the literature either because their measurement is experimentally inaccessible or as in this case recently synthesized molecules that have not yet been properly characterized. As a first approximation, group contribution methods have been used to complete this lack of information. For all the EoS models it was possible to obtain satisfactorily the set of three isotherms for each studied molecule. The results obtained allow us to establish that SAFT models compared to traditional cubic EoS are widely superior in the modelling of these systems, not only from a quantitative point but also as a way to understand the impact of molecular features such as size and interactions on solubility differences. In fact, SAFT-HR showed better ability to model appropriately methylated molecules than halogenated, but the Peng–Robinson

EoS model showed a poor quantitative behaviour when modelling the solubilities, which demonstrates that it is necessary to continue investigating in theoretically more robust methodologies to model this type of systems. Between the SAFT models, SAFT-VR Mie shows the best performance due to the improvement in how each term that contributes to the residual Helmholtz energy is described and how its parameters are obtained. Since the SAFT-HR model only requires the molecular mass, unlike the SAFT-VR Mie model that incorporates other thermophysical properties through a corresponding state theory, allow a better characterization of the differences between the molecules through the molecular parameters. Furthermore, SAFT-VR Mie through its molecular parameters gives a representation of the molecules in the coarse-grained scale, which would allow future studies to compare the results obtained by molecular simulations using its parameters.

### Declaration of Competing Interest

The authors report no declarations of interest.

### Acknowledgements

This work was financed by FONDECYT, Santiago, Chile (Project 1150822). C. Morales-Díaz acknowledges a master scholarship from the Dirección de Postgrado, Universidad de Concepción, Chile.

### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2020.105040>.

### References

- U. Meier, F. Gross, C. Trepp, High pressure phase equilibrium studies for the carbon dioxide/ $\alpha$ -tocopherol (vitamin E) system, *Fluid Phase Equilib.* 92 (1994) 289–302, [http://dx.doi.org/10.1016/0378-3812\(94\)80052-9](http://dx.doi.org/10.1016/0378-3812(94)80052-9).
- M. Johannsen, G. Brunner, Solubilities of the fat-soluble vitamins A, D, E, and K in supercritical carbon dioxide, *J. Chem. Eng. Data* 42 (1) (1997) 106–111, <http://dx.doi.org/10.1021/je960219m>.
- Ž. Knez, M. Škerget, Phase equilibria of the vitamins D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> and K<sub>3</sub> in binary systems with CO<sub>2</sub> and propane, *J. Supercrit. Fluids* 20 (2) (2001) 131–144, [http://dx.doi.org/10.1016/S0896-8446\(01\)00061-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-8446(01)00061-4).
- G.F. Combs, Vitamin K, in: G.F. Combs (Ed.), *The Vitamins*, 4th ed., Academic Press, San Diego, 2012, pp. 213–232, <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-381980-2.00008-6> (chap. 8).
- A.G. Reveco-Chilla, A.L. Cabrera, J.C. de la Fuente, F.C. Zacconi, J.M. del Valle, L.M. Valenzuela, Solubility of menadione and dichlorone in supercritical carbon dioxide, *Fluid Phase Equilib.* 423 (2016) 84–92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fluid.2016.04.001>.
- F.C. Zacconi, O.N. Nuñez, A.L. Cabrera, L.M. Valenzuela, J.M. del Valle, J.C. de la Fuente, Synthesis and solubility measurement in supercritical carbon dioxide of two solid derivatives of 2-methylnaphthalene-1,4-dione (menadione): 2-(benzylamino)-3-methylnaphthalene-1,4-dione and 3-(phenethylamino)-2-methylnaphthalene-1,4-dione, *J. Chem. Thermodyn.* 103 (2016) 325–332, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jct.2016.08.016>.
- F.C. Zacconi, A.L. Cabrera, F. Ordoñez-Retamales, J.M. del Valle, J.C. de la Fuente, Isothermal solubility in supercritical carbon dioxide of solid derivatives of 2,3-dichloronaphthalene-1,4-dione (dichlorone): 2-(benzylamino)-3-chloronaphthalene-1,4-dione and 2-chloro-3-(phenethylamino)naphthalene-1,4-dione, *J. Supercrit. Fluids* 129 (2017) 75–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.supflu.2016.09.014>.
- J. Chrastil, Solubility of solids and liquids in supercritical gases, *J. Phys. Chem.* 86 (15) (1982) 3016–3021, <http://dx.doi.org/10.1021/jj100212a041>.
- J. Wisniak, A. Apelblat, H. Segura, Prediction of gas–solid equilibrium using equations of state, *Fluid Phase Equilib.* 147 (1–2) (1998) 45–64, [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-3812\(98\)00247-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-3812(98)00247-7).
- S.F. Aghamir, Z. Nickmand, Prediction of solubility of cholesterol in supercritical solvents, *Sep. Sci. Technol.* 45 (14) (2010) 2119–2129, <http://dx.doi.org/10.1080/01496395.2010.504448>.
- M. Yazdizadeh, A. Eslamimanesh, F. Esmaeilzadeh, Applications of cubic equations of state for determination of the solubilities of industrial solid compounds in supercritical carbon dioxide: a comparative study, *Chem. Eng. Sci.* 71 (2012) 283–299, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ces.2011.10.055>.
- D.-Y. Peng, D.B. Robinson, A new two-constant equation of state, *Ind. Eng. Chem. Fundam.* 15 (1) (1976) 59–64, <http://dx.doi.org/10.1021/i160057a011>.
- W. Chapman, K. Gubbins, G. Jackson, M. Radosz, SAFT: equation-of-state solution model for associating fluids, *Fluid Phase Equilib.* 52 (1989) 31–38, [http://dx.doi.org/10.1016/0378-3812\(89\)80308-5](http://dx.doi.org/10.1016/0378-3812(89)80308-5).
- G. Sodeifian, N. Saadati Ardestani, S.A. Sajadian, H.S. Panah, Measurement, correlation and thermodynamic modeling of the solubility of ketotifen fumarate (KTF) in supercritical carbon dioxide: evaluation of PCP-SAFT equation of state, *Fluid Phase Equilib.* 458 (2018) 102–114, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fluid.2017.11.016>.
- J. Gross, An equation-of-state contribution for polar components: quadrupolar molecules, *AIChE J.* 51 (9) (2005) 2556–2568, <http://dx.doi.org/10.1002/aic.10502>.
- S.H. Huang, M. Radosz, Equation of state for small, large, polydisperse, and associating molecules, *Ind. Eng. Chem. Res.* 29 (11) (1990) 2284–2294, <http://dx.doi.org/10.1021/ie00107a014>.
- S.H. Huang, M. Radosz, Equation of state for small, large, polydisperse, and associating molecules: extension to fluid mixtures, *Ind. Eng. Chem. Res.* 30 (8) (1991) 1994–2005, <http://dx.doi.org/10.1021/ie00056a050>.
- T. Lafitte, A. Apostolacou, C. Avendaño, A. Galindo, C.S. Adjiman, E.A. Müller, G. Jackson, Accurate statistical associating fluid theory for chain molecules formed from Mie segments, *J. Chem. Phys.* 139 (15) (2013) 154504, <http://dx.doi.org/10.1063/1.4819786>.
- J.M. Prausnitz, R.N. Lichtenthaler, E.G. de Azevedo, *Molecular Thermodynamics of Fluid-Phase Equilibria*, Prentice Hall, 1998.
- E.J. Baum, *Chemical Property Estimation. Theory and Application*, Lewis Publishers, 1998.
- B. Poling, J. Prausnitz, J. O'Connell, *The Properties of Gases and Liquids*, McGraw-Hill, 2001.
- C. Yaws, *The Yaws Handbook of Physical Properties for Hydrocarbons and Chemicals: Physical Properties for More Than 54,000 Organic and Inorganic Chemical Compounds, Coverage for C1 to C100 Organics and Ac to Zr Inorganics*, Elsevier Science, 2015.
- R.S. Boethling, D. Mackay, *Handbook of Property Estimation Methods for Chemicals: Environmental and Health Sciences*, CRC Press, 2000.
- S.E. Stein, R.L. Brown, Estimation of normal boiling points from group contributions, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 34 (3) (1994) 581–587, <http://dx.doi.org/10.1021/ci00019a016>.
- A. Immirzi, B. Perini, Prediction of density in organic crystals, *Acta Crystallogr. Sect. A* 33 (1) (1977) 216–218, <http://dx.doi.org/10.1107/S0567739477000448>.
- A. Mejía, C. Herdes, E.A. Müller, Force fields for coarse-grained molecular simulations from a corresponding states correlation, *Ind. Eng. Chem. Res.* 53 (10) (2014) 4131–4141, <http://dx.doi.org/10.1021/ie404247e>.
- K.G. Joback, R.C. Reid, Estimation of pure-component properties from group-contributions, *Chem. Eng. Commun.* 57 (1–6) (1987) 233–243, <http://dx.doi.org/10.1080/00986448708960487>.
- S.H. Fishnet, Reliable latent heats of vaporization, *Ind. Eng. Chem.* 55 (6) (1963) 47–56, <http://dx.doi.org/10.1021/ie50642a008>.
- S. Gupta, *Practical Density Measurement and Hydrometry*, in: *Series in Measurement Science and Technology*, CRC Press, 2002.
- C. McCabe, A. Galindo, Chapter 8: SAFT associating fluids and fluid mixtures, in: *Applied Thermodynamics of Fluids*, The Royal Society of Chemistry, 2010, pp. 215–279, <http://dx.doi.org/10.1039/9781849730983-00215>.
- E.A. Müller, K.E. Gubbins, Molecular-based equations of state for associating fluids: a review of SAFT and related approaches, *Ind. Eng. Chem. Res.* 40 (10) (2001) 2193–2211, <http://dx.doi.org/10.1021/ie000773w>.
- M. McLinden, E.W. Lemmon, M.L. Huber, NIST Reference Fluid Thermodynamic and Transport Properties-REFPROP, Version 7. doi:10.18434/T4D303.
- T. Clifford, *Fundamentals of Supercritical Fluids*, 1st ed., Oxford Science Publications, Oxford University Press, USA, 1999.
- G. Xu, A.M. Scurto, M. Castier, J.F. Brennecke, M.A. Stadtherr, Reliable computation of high-pressure solid–fluid equilibrium, *Ind. Eng. Chem. Res.* 39 (6) (2000) 1624–1636, <http://dx.doi.org/10.1021/ie990653s>.
- J. Polishuk, About the numerical pitfalls characteristic for SAFT EOS models, *Fluid Phase Equilib.* 298 (1) (2010) 67–74, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fluid.2010.07.003>.
- M. Škerget, Z. Novak-Pintarič, Ž. Knez, Z. Kravanja, Estimation of solid solubilities in supercritical carbon dioxide: Peng–Robinson adjustable binary parameters in the near critical region, *Fluid Phase Equilib.* 203 (1) (2002) 111–132.
- M. Hosseini Anvari, G. Pazuki, A study on the predictive capability of the SAFT-VR equation of state for solubility of solids in supercritical CO<sub>2</sub>, *J. Supercrit. Fluids* 90 (2014) 73–83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.supflu.2014.03.005>.
- S.M. Hazaveie, G. Sodeifian, S.A. Sajadian, Measurement and thermodynamic modeling of solubility of tamulosin drug (anti cancer and anti-prostatic tumor activity) in supercritical carbon dioxide, *J. Supercrit. Fluids* 163 (2020) 104875, <http://dx.doi.org/10.1016/j.supflu.2020.104875>.

# Referencias

- [1] Y. Marcus y A. SenGupta. Ion Exchange and Solvent Extraction: A Series of Advances, tomo 15 de *Ion Exchange and Solvent Extraction Series*. Taylor & Francis (2001).
- [2] B. Poling, J. Prausnitz, y J. O'Connell. The properties of gases and liquids. McGraw-Hill (2001).
- [3] P. Anastas y N. Eghbali. *Chem. Soc. Rev.* **39** (1), 301–312 (2010).
- [4] A. A. Clifford y J. R. Williams. En *Methods Biotechnol.*, tomo 13, págs. 1–16. Humana Press (2000).
- [5] D. Poe. En *Supercritical Fluid Chromatography*, págs. 23–55. Elsevier (2017).
- [6] A. Clifford. En *Encyclopedia of Separation Science*, págs. 1442–1448. Elsevier (2000).
- [7] K. Tamura y T. Fukamizu. *Fluid Phase Equilibria* **489**, 68–74 (2019).
- [8] Knez, E. Markočič, M. Leitgeb, M. Primožič, M. Knez Hrnčič, y M. Škerget. *Energy* **77**, 235–243 (2014).
- [9] D. E. Knox. *Pure and Applied Chemistry* **77** (3) (2005).
- [10] D. Richon. *Pure and Applied Chemistry* **81** (10), 1769–1782 (2009).
- [11] R. E. Fornari, P. Alessi, y I. Kikic. *Fluid Phase Equilibria* **57** (1-2), 1–33 (1990).
- [12] R. Dohrn y G. Brunner. *Fluid Phase Equilibria* **106** (1-2), 213–282 (1995).
- [13] M. Christov y R. Dohrn. *Fluid Phase Equilibria* **202** (1), 153–218 (2002).
- [14] R. Dohrn, S. Peper, y J. M. Fonseca. *Fluid Phase Equilibria* **288** (1-2), 1–54 (2010).



- [15] J. M. Fonseca, R. Dohrn, y S. Peper. *Fluid Phase Equilibria* **300** (1-2), 1–69 (2011).
- [16] S. Peper, J. M. Fonseca, y R. Dohrn. *Fluid Phase Equilibria* **484**, 126–224 (2019).
- [17] R. B. Gupta y J.-J. Shim. *Solubility in Supercritical Carbon Dioxide*. CRC Press (2006).
- [18] Škerget, Mojca and Knez, Željko and Knez-Hrnčič, Maša. *J. Chem. Eng. Data* **56** (4), 694–719 (2011).
- [19] Ž. Knez, D. Cör, y M. K. Hrnčič. *Journal of Chemical & Engineering Data* **63** (4), 860–884 (2017).
- [20] J. Chrastil. *The Journal of Physical Chemistry* **86** (15), 3016–3021 (1982).
- [21] D. L. Sparks, R. Hernandez, y L. A. Estévez. *Chemical Engineering Science* **63** (17), 4292–4301 (2008).
- [22] J. O. Valderrama. *Ind. Eng. Chem. Res.* **42** (8), 1603–1618 (2003).
- [23] J. Wisniak, A. Apelblat, y H. Segura. *Fluid Phase Equilib.* **147** (1-2), 45–64 (1998).
- [24] J. Méndez-Santiago y A. S. Teja. *Fluid Phase Equilib.* **158-160**, 501–510 (1999).
- [25] S. K. Jha y G. Madras. *Fluid Phase Equilib.* **225** (1-2), 59–62 (2004).
- [26] M. Yazdizadeh, A. Eslamimanesh, y F. Esmailzadeh. *J. Supercrit. Fluids* **55** (3), 861–875 (2011).
- [27] M. Yazdizadeh, A. Eslamimanesh, y F. Esmailzadeh. *Chem. Eng. Sci.* **71**, 283–299 (2012).
- [28] L. A. Estévez, F. J. Colpas, y E. A. Müller. *Chemical Engineering Science* **232**, 116268 (2021).
- [29] T. Hill. *An Introduction to Statistical Thermodynamics*. Dover Books on Physics. Dover Publications (2012).
- [30] A. J. Schultz, K. R. Shaul, S. Yang, y D. A. Kofke. *J. Supercrit. Fluids* **55** (2), 479 – 484 (2010).
- [31] W. G. Chapman, K. Gubbins, G. Jackson, y M. Radosz. *Fluid Phase Equilib.* **52** (C), 31–38 (1989).
- [32] W. G. Chapman, K. E. Gubbins, G. Jackson, y M. Radosz. *Ind. Eng. Chem. Res.* **29** (8), 1709–1721 (1990).
- [33] I. G. Economou, C. J. Gregg, y M. Radosz. *Ind. Eng. Chem. Res.* **31** (11), 2620–2624 (1992).

- [34] S. H. Huang y M. Radosz. *Ind. Eng. Chem. Res.* **29** (11), 2284–2294 (1990).
- [35] S. H. Huang y M. Radosz. *Ind. Eng. Chem. Res.* **30** (8), 1994–2005 (1991).
- [36] H. Yang y C. Zhong. *J. Supercrit. Fluids* **33** (2), 99–106 (2005).
- [37] M. H. Anvari y G. Pazuki. *J. Supercrit. Fluids* **90**, 73 – 83 (2014).
- [38] G. Sodeifian, N. S. Ardestani, S. A. Sajadian, y H. S. Panah. *Fluid Phase Equilibria* **458**, 102–114 (2018).
- [39] G. Sodeifian, F. Razmimanesh, S. A. Sajadian, y H. S. Panah. *Fluid Phase Equilibria* **472**, 147–159 (2018).
- [40] G. Sodeifian, S. A. Sajadian, y R. Derakhsheshpour. *Fluid Phase Equilibria* **507**, 112422 (2020).
- [41] A. Mejía, H. Segura, J. Wisniak, y I. Polishuk. *Physics and Chemistry of Liquids* **44** (1), 45–59 (2006).
- [42] T. Lafitte, A. Apostolakou, C. Avendaño, A. Galindo, C. S. Adjiman, E. A. Müller, y G. Jackson. *J. Chem. Phys.* **139** (15), 154504 (2013).
- [43] E. A. Müller y G. Jackson. *Annual review of chemical and biomolecular engineering* **5**, 405–427 (2014).
- [44] A. Mejía, C. Herdes, y E. A. Müller. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **53** (10), 4131–4141 (2014).
- [45] V. Papaioannou, T. Lafitte, C. Avendaño, C. S. Adjiman, G. Jackson, E. A. Müller, y A. Galindo. *The Journal of Chemical Physics* **140** (5), – (2014).
- [46] A. G. Reveco-Chilla, A. L. Cabrera, J. C. de la Fuente, F. C. Zacconi, J. M. del Valle, y L. M. Valenzuela. *Fluid Phase Equilib.* **423**, 84–92 (2016).
- [47] F. C. Zacconi, O. N. Nuñez, A. L. Cabrera, L. M. Valenzuela, J. M. del Valle, y J. C. de la Fuente. *J. Chem. Thermodyn.* **103**, 325–332 (2016).
- [48] F. C. Zacconi, A. L. Cabrera, F. Ordoñez-Retamales, J. M. del Valle, y J. C. de la Fuente. *J. Supercrit. Fluids* **129**, 75–82 (2017).

- [49] J. O. Valderrama y J. Zavaleta. *Ind. Eng. Chem. Res.* **44** (13), 4824–4833 (2005).
- [50] E. N. Fierro, C. A. Faúndez, y J. O. Valderrama. *Formación Universitaria* **9**, 99 – 108 (2016).
- [51] R. S. Boethling y D. Mackay. *Handbook of property estimation methods for chemicals : environmental and health sciences*. CRC Press (2000).
- [52] S. E. Stein y R. L. Brown. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **34** (3), 581–587 (1994).
- [53] K. G. Joback y R. C. Reid. *Chem. Eng. Commun.* **57** (1-6), 233–243 (1987).
- [54] A. Lydersen, E. E. Station, R. Greenkorn, y O. Hougen. *Estimation of Critical Properties of Organic Compounds by the Method of Group Contributions*. Report // University of Wisconsin, College of Engineering, Engineering Experiment Station. University of Wisconsin (1955).
- [55] K. S. Pitzer, D. Z. Lippmann, R. F. Curl, C. M. Huggins, y D. E. Petersen. *Journal of the American Chemical Society* **77** (13), 3433–3440 (1955).
- [56] American Chemical Society, pages = 1–10, author = Kenneth S. Pitzer, title = Origin of the Acentric Factor, booktitle = ACS Symposium Series, (1977).
- [57] S. Tamari. *Meas. Sci. Technol.* **15** (3), 549–558 (2004).
- [58] A. Immirzi y B. Perini. *Acta Crystallogr. Sect. A* **33** (1), 216–218 (1977).
- [59] E. J. Baum. *Chemical Property Estimation. Theory and Application*. Lewis Publishers (1998).
- [60] W. Lyman, W. Reehl, y D. Rosenblatt. *Handbook of chemical property estimation methods: environmental behavior of organic compounds*. McGraw-Hill (1982).
- [61] R. Smith, H. Inomata, y C. Peters. *Introduction to supercritical fluids : a spreadsheet-based approach*. Elsevier (2013).
- [62] J. M. Prausnitz, R. N. Lichtenthaler, y E. G. de Azevedo. *Termodinámica molecular de los equilibrios de fases*. Pearson Educación (2000).
- [63] M. S. Wertheim. *J. Stat. Phys.* **35** (1), 19–34 (1984).
- [64] M. S. Wertheim. *J. Stat. Phys.* **35** (1-2), 35–47 (1984).

- [65] M. S. Wertheim. *J. Stat. Phys.* **42** (3), 477–492 (1986).
- [66] M. S. Wertheim. *J. Stat. Phys.* **42** (3-4), 459–476 (1986).
- [67] M. S. Wertheim. *J. Chem. Phys.* **87** (12), 7323–7331 (1987).
- [68] Y.-H. Fu y S. I. Sandler. *Ind. Eng. Chem. Res.* **34** (5), 1897–1909 (1995).
- [69] G. Sadowski. *Journal of Chemical & Engineering Data* **65** (12), 5627–5627 (2020).
- [70] E. A. Müller y K. E. Gubbins. *Ind. Eng. Chem. Res.* **40** (10), 2193–2211 (2001).
- [71] I. G. Economou. *Ind. Eng. Chem. Res.* **41** (5), 953–962 (2002).
- [72] G. Kontogeorgis y G. Folas. *Thermodynamic Models for Industrial Applications: From Classical and Advanced Mixing Rules to Association Theories*. Wiley (2009).
- [73] C. McCabe y A. Galindo. En *Applied Thermodynamics of Fluids*, págs. 215–279. The Royal Society of Chemistry (2010).
- [74] I. Nezbeda. *Frontiers in Physics* **8** (2020).
- [75] G. Mie. *Annalen der Physik* **316** (8), 657–697 (1903).
- [76] G. A. Mansoori, N. F. Carnahan, K. E. Starling, y T. W. L. Jr. *J. Chem. Phys.* **54** (4), 1523–1525 (1971).
- [77] J. Barker y D. Henderson. *Molecular Physics* **21** (1), 187–191 (1971).
- [78] M. M. E.W. Lemmon, M.L. Huber .
- [79] F. C. Zacconi, A. L. Cabrera, J. A. Lozada, J. M. del Valle, y J. C. de la Fuente. *The Journal of Supercritical Fluids* **157**, 104707 (2020).
- [80] Morales, Carlos. *Aplicación de ecuaciones de estado para la determinación de solubilidad de moléculas de interés farmacológico*. Memoria de título (2018).