



**UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN
FACULTAD DE INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA QUÍMICA**



**PREDICCIÓN DE SOLUBILIDAD DEL ÁCIDO POLILÁCTICO EN SOLVENTES
CONVENCIONALES UTILIZANDO COSMO-RS**

POR

Daniel Francisco Barrios Bastidas

Memoria de título presentada a la facultad de Ingeniería de la Universidad de Concepción para optar al título profesional de Ingeniero Civil Químico

Profesor Guía:

Oscar Enrique Valerio González

Profesor Comisión:

José Matías Garrido Acuña

Agosto 2025

Concepción (Chile)

© 2025 Daniel Francisco Barrios Bastidas

© 2025 Daniel Francisco Barrios Bastidas

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento.

Agradecimientos

En este espacio quisiera, en primera instancia, agradecer a mi familia por el apoyo y motivación incondicional a lo largo de estos años, tanto en los momentos altos como en los bajos, por siempre darme palabras de aliento y ánimo cuando lo necesitaba.

A mi profesor guía Oscar Valerio por aceptarme como memorista y entregarme su guía y conocimientos a lo largo de este proceso, además de crear un ambiente grato de trabajo.

A mis amigos de toda la vida, que siempre estuvieron presentes para brindarme su apoyo, consejos y experiencias y sobre todo por los momentos compartidos. A los amigos que fui conociendo a lo largo de esta etapa universitaria, quienes hicieron que esta experiencia fuera aún más enriquecedora y amena.

Finalmente, quiero agradecer a todo el equipo con el que compartí laboratorio durante este proceso, tanto el Laboratorio de Materiales Avanzados (lab. 417) como el Laboratorio de Productos Forestales (LPF) quienes siempre me brindaron ayuda y buena disposición cuando lo necesité.

Resumen

La solubilidad es una medida ampliamente utilizada en diversos procesos químicos e industriales. Actualmente, para identificar solutos y solventes compatibles se emplean parámetros empíricos, los cuales solo entregan información cualitativa a temperatura ambiente. Debido a esta limitación, surgió el uso de *COSMO-RS* para predecir solubilidades de forma cuantitativa y a distintas temperaturas. El objetivo de este estudio es establecer un protocolo de simulación que entregue predicciones precisas a bajo costo computacional.

Se llevaron a cabo pruebas experimentales de solubilidad utilizando ácido poliláctico (PLA) con diferentes solventes. En cloroformo, se obtuvo una solubilidad de 0,161 ($m_{\text{solute}}/m_{\text{solvente}}$) a 30 °C, 0,260 a 40 °C y 0,301 a 50 °C. Por otro lado, a 40 °C, la solubilidad fue de 0,0497 en 1,4-dioxano y 0,130 en tetrahidrofurano. Las simulaciones computacionales se llevaron a cabo modelando oligómeros de PLA en TmoleX. Se obtuvieron confórmeros representativos con *COSMOconf* y, finalmente, se realizaron simulaciones de solubilidad en *COSMOtherm*, utilizando como referencia la solubilidad del PLA en cloroformo a 40 °C para calcular la energía libre de fusión del polímero.

En *COSMO-RS* se evaluó la precisión de las predicciones de solubilidad respecto a los resultados experimentales, analizando los efectos de diversos parámetros relacionados con la representación geométrica del polímero y las referencias experimentales empleadas, además de explorar la posibilidad de extrapolar las predicciones a otros sistemas.

Finalmente, los parámetros óptimos determinados fueron: el uso de la plantilla *BP-TZVP-COSMO* para la selección de confórmeros, un oligómero de dos monómeros, la desactivación de grupos terminales y la utilización de la geometría del PLLA como modelo inicial, por representar de forma más precisa el polímero empleado. La aplicación de estos parámetros reportó una mejora, reduciendo el error medio absoluto final a un 13,9 %. Asimismo, se definió el uso de referencias de solubilidad a altas temperaturas para lograr una mayor precisión en las predicciones.

Además, para analizar un solo solvente y su comportamiento frente a la temperatura, es suficiente utilizar el oligómero inicial. En cambio, para determinar solubilidades en varios solventes, es necesario emplear el conjunto completo de confórmeros

Abstract

Solubility is a measure widely used in various chemical and industrial processes. Currently, empirical parameters are used to find compatible solutes and solvents, which provide only qualitative information at room temperature. From this limitation arose the use of COSMO-RS, to be able to predict solubilities quantitatively and at different temperatures. The purpose of this study is to establish a simulation protocol that delivers accurate predictions at a low computational cost.

Solubility tests were carried out using polylactic acid (PLA) as raw material with different solvents. In chloroform a solubility of 0,161 ($m_{solute}/m_{solvent}$) at 30 °C, 0,260 at 40 °C and 0,301 at 50 °C. On the other hand, at 40 °C a solubility of 0,0497 and 0,130 were obtained for 1,4-dioxane and tetrahydrofuran respectively. Computational simulations were performed by modeling PLA oligomers in *TmoleX*, searching for representative conformers in *COSMOconf*, to finally perform solubility simulations in *COSMOtherm*. Using as a reference the solubility of PLA in chloroform at 40 °C to obtain the polymer's free energy of fusion.

COSMO-RS sought to evaluate the accuracy of solubility predictions with respect to experimental results, examining the effects of various parameters related to the geometric representation of the polymer and the experimental references used, in addition to evaluating the possibility of extrapolating predictions to other systems.

Finally, the parameters evaluated and established were the use of the *BP-TZVP-COSMO* template as a conformers selection method, a 2-monomer oligomer, deactivation of terminal groups and the use of PLLA geometry as the initial model, being a more accurate representation of the polymer used. Applying these parameters results in an improvement in predictions, reducing the final mean absolute error to 13,9%. Finally, the use of high temperature solubility references was defined to achieve greater prediction accuracy.

Furthermore, to analyze only one solvent and study its temperature behavior, it is sufficient to use the initial oligomer. To find solubilities with various solvents, it is necessary to use the entire set of conformers.

Índice

1.	Introducción	1
2.	Objetivos	5
2.1.	Objetivo general	5
2.2.	Objetivos específicos.....	5
3.	Materiales y métodos	6
3.1.	Preparación del ácido poliláctico	6
3.2.	Cálculo de densidad de solventes.....	6
3.3.	Experimento de solubilidad.....	7
3.4.	Simulación molecular TmoleX	10
3.5.	Simulación de conformeros COSMOconf	11
3.6.	Cálculos de solubilidad COSMOtherm.....	13
4.	Resultados y discusión	16
4.1.	Resultados experimentales	16
4.2.	Método para seleccionar conformeros representativos	17
4.3.	Largo de cadena.....	21
4.4.	Desactivación de grupos terminales.....	25
4.5.	Geometría molecular inicial	27
4.6.	Dato experimental de referencia para obtener la energía libre de fusión.....	28
4.7.	Extrapolación de las predicciones a otros solventes	30
5.	Conclusiones	33
6.	Referencias	35
7.	Anexos.....	38
7.1.	Interpretación y análisis del perfil- σ y potencial- σ	38

7.2.	Gráficos de relación masa y volumen de los solventes estudiados.	40
7.3.	proporción de masa y soluto utilizados primera etapa experimental.	43
7.4.	Procedimiento para construcción y simulación molecular en TmoleX.....	44
7.5.	Procedimiento para simulación de confórmeros en COSMOconf.	48
7.6.	Procedimiento para simulación termodinámica en COSMOtherm.....	50
7.7.	Resultados experimentales visuales	55
7.8.	Resultados de evaluación individual de confórmeros.	60
7.9.	Tiempo de simulación y error absoluto medio porcentual respecto al largo de la cadena	65
7.10.	Predicciones de solubilidad para conjunto total de confórmeros.....	66
8.	Resumen FI	69

Índice de figuras

Figura 1.1. Principales conformeros del butano (Karnik & Hasan, 2021).....	4
Figura 3.1. (a) Vial con gránulos de PLA (b) Vial con gránulos de PLA y solvente.	8
Figura 3.2. (a) Viales a diferentes concentraciones depositados en rejilla metálica (b) Rejilla metálica en <i>Shaking Incubator ES-60</i>	9
Figura 3.3. (a) Rango de solubilidad del PLA en tetrahidrofurano a 40 °C (b) Solubilidad seleccionada del PLA en tetrahidrofurano a 40 °C. El círculo verde es indicativo de presencia de partículas de PLA no solubilizadas.	9
Figura 3.4. Estructura esquelética de un oligómero de PLA con 3 monómeros.	10
Figura 3.5. (a) Solubilidades individuales de conformeros de un oligómero de PLA con 2 monómeros (b) Área de dispersión respecto a las solubilidades individuales de conformeros de un oligómero de PLA de 2 monómeros.....	14
Figura 4.1. Solubilidades simuladas del PLA en cloroformo obtenidas a partir del conjunto total de 8 conformeros y de cada conformero individual utilizando el método 1 para un oligómero de 3 monómeros, comparado con datos experimentales. Para conocer los resultados individuales de cada conformero revisar figura 7.41 de anexos.	17
Figura 4.2. Solubilidades simuladas del PLA en cloroformo obtenidas a partir del conjunto total de 30 conformeros y de cada conformero individual utilizando el método 2 para un oligómero 3 monómeros, comparado con datos experimentales. Para conocer los resultados individuales de cada conformero revisar figura 7.41 de anexos.....	18
Figura 4.3. Solubilidades simuladas del PLA en cloroformo a partir de evaluación individual de conformeros, conjunto total y el oligómero inicial simulado en <i>TmoleX</i> utilizando método 1 para (a) oligómero inicial de 1 monómeros (b) oligómero inicial de 2 monómeros (c) oligómero inicial de 3 monómeros (d) oligómero inicial de 4 monómeros (e) oligómero inicial de 5 monómeros. Para conocer los resultados individuales de cada conformero y conjunto de conformeros revisar figuras 7.39 a 7.43 y tablas 7.3 a 7.7 respectivamente de anexos.	22
Figura 4.4. Error absoluto medio porcentual respecto al tiempo de simulación para diferentes largos de cadena. Para profundizar en los detalles cuantitativos, revisar anexo 7.8.....	23
Figura 4.5. Error absoluto medio porcentual respecto al tiempo de simulación para diferentes largos de cadena (a) para polietileno (b) para EVOH (Zhou et al., 2021).	24

Figura 4.6. Error absoluto medio porcentual de los datos simulados respecto a la evaluación individual de confórmers para diferentes largos de cadena, utilizando el método 2 de búsqueda de confórmers enfocado en la diversidad geométrica.	24
Figura 4.7. Comparativa del error absoluto medio porcentual de los datos simulados entre grupos terminales activados y desactivados.	26
Figura 4.8. (a) Oligómero inicial utilizado de PLA. (b) Oligómero inicial de PLLA.	27
Figura 4.9. Error absoluto medio porcentual respecto a las simulaciones realizadas de PLA y PLLA.	28
Figura 4.10. Solubilidades simuladas del PLA en cloroformo para evaluación individual de confórmers, conjunto total y molécula inicial utilizando método 1, grupos terminales desactivados y oligómero inicial de PLLA para (a) referencia de solubilidad a 30 °C (b) referencia de solubilidad a 40 °C (c) referencia de solubilidad a 50 °C. Para conocer los resultados individuales de cada confórmero y conjunto de confórmers revisar figuras 7.44 a 7.46 y tablas 7.8 a 7.10 respectivamente de anexos.	29
Figura 4.11. Error absoluto medio porcentual de las predicciones realizadas para diferentes referencias de solubilidad.	30
Figura 7.1. (a) Densidad de carga de apantallamiento de un oligómero de PLA con 2 monómeros (b) Perfil- σ respectivo al oligómero.	38
Figura 7.2. Potencial- σ de un oligómero de PLA con 2 monómeros.	39
Figura 7.3. Relación entre volumen y masa de cloroformo a temperatura ambiente. [Primera prueba]	40
Figura 7.4. Relación entre volumen y masa de cloroformo a temperatura ambiente. [Segunda prueba]	40
Figura 7.5. Relación entre volumen y masa de tetrahidrofurano a temperatura ambiente. [Primera prueba]	41
Figura 7.6. Relación entre volumen y masa de tetrahidrofurano a temperatura ambiente. [Segunda prueba]	41
Figura 7.7. Relación entre volumen y masa de 1,4-dioxano a temperatura ambiente. [Primera prueba]	42
Figura 7.8. Relación entre volumen y masa de 1,4-dioxano a temperatura ambiente (25 °C) [Segunda prueba]	42
Figura 7.9. Apoyo visual del programa <i>TmoleX</i> para el paso 1, 2 y 3.	44

Figura 7.10. Apoyo visual del programa <i>TmoleX</i> para el paso 4 y 5.	45
Figura 7.11. Apoyo visual del programa <i>TmoleX</i> para el paso 6.....	45
Figura 7.12. Apoyo visual del programa <i>TmoleX</i> para el paso 7.	46
Figura 7.13. Apoyo visual del programa <i>TmoleX</i> para el paso 8.	46
Figura 7.14. Apoyo visual del programa <i>TmoleX</i> para el paso 9.	47
Figura 7.15. Apoyo visual del programa <i>COSMOconf</i> para el paso 1.	48
Figura 7.16. Apoyo visual del programa <i>COSMOconf</i> para el paso 2, 3, 4 y 5.	48
Figura 7.17. Apoyo visual del programa <i>COSMOconf</i> para el paso 6.	49
Figura 7.18. Apoyo visual del programa <i>COSMOtherm</i> para el paso 1, 2, 3, 4.....	50
Figura 7.19. Apoyo visual del programa <i>COSMOtherm</i> para el paso 5.....	50
Figura 7.20. Apoyo visual del programa <i>COSMOtherm</i> para el paso 6.....	51
Figura 7.21. Apoyo visual del programa <i>COSMOtherm</i> para el paso 7 y 8.....	51
Figura 7.22. Apoyo visual del programa <i>COSMOtherm</i> para el paso 9.....	52
Figura 7.23. Apoyo visual del programa <i>COSMOtherm</i> para el paso 10.....	52
Figura 7.24. Apoyo visual del programa <i>COSMOtherm</i> para el paso 11 y 12.....	53
Figura 7.25. Apoyo visual del programa <i>COSMOtherm</i> para el paso 13, 14 y 15.....	53
Figura 7.26. Apoyo visual del programa <i>COSMOtherm</i> para el paso 16.....	53
Figura 7.27. Apoyo visual del programa <i>COSMOtherm</i> para el paso 17.....	54
Figura 7.28. Primera etapa de solubilidad del PLA en cloroformo a 30 °C. Enmarcado en rojo el rango de solubilidad establecido.	55
Figura 7.29. Segunda etapa de solubilidad del PLA en cloroformo a 30 °C. Enmarcado en rojo la solubilidad establecida.	55
Figura 7.30. Primera etapa de solubilidad del PLA en cloroformo a 40 °C. Enmarcado en rojo el rango de solubilidad establecido.	56
Figura 7.31. Segunda etapa de solubilidad del PLA en cloroformo a 40 °C. Enmarcado en rojo la solubilidad establecida.	56
Figura 7.32. Primera etapa de solubilidad del PLA en cloroformo a 50 °C. Enmarcado en rojo la solubilidad establecida.	57
Figura 7.33. Segunda etapa de solubilidad del PLA en cloroformo a 50 °C.....	57
Figura 7.34. Primera etapa de solubilidad del PLA en tetrahidrofurano a 40 °C. Enmarcado en rojo el rango de solubilidad establecido.	58

Figura 7.35. Segunda etapa de solubilidad del PLA en tetrahidrofurano a 40 °C. Enmarcado en rojo la solubilidad establecida.	58
Figura 7.36. Primera etapa de solubilidad del PLA en 1,4-dioxano a 40 °C. Enmarcado en rojo el rango de solubilidad establecido.	59
Figura 7.37. Segunda etapa de solubilidad del PLA en 1,4-dioxano a 40 °C. Enmarcado en rojo la solubilidad establecida.	59
Figura 7.38. Solubilidades individuales de confórmers de un oligómero de PLA con 3 monómeros utilizando método 2.	60
Figura 7.39. Solubilidades individuales de confórmers para 1 monómero de PLA utilizando método 1.	60
Figura 7.40. Solubilidades individuales de confórmers de un oligómero de PLA con 2 monómeros utilizando método 1.	61
Figura 7.41. Solubilidades individuales de confórmers de un oligómero de PLA con 3 monómeros utilizando método 1.	62
Figura 7.42. Solubilidades individuales de confórmers de un oligómero de PLA 4 monómeros utilizando método 1.	62
Figura 7.43. Solubilidades individuales de confórmers de un oligómero de PLA con 5 monómeros utilizando método 1.	63
Figura 7.44. Solubilidades individuales de confórmers utilizando método 1, grupos terminales desactivados, modelo de PLLA y referencia de solubilidad a 30 °C para un oligómero de PLA con 2 monómeros.	63
Figura 7.45. Solubilidades individuales de confórmers utilizando método 1, grupos terminales desactivados, modelo de PLLA y referencia de solubilidad a 40 °C para un oligómero de PLA con 2 monómeros.	64
Figura 7.46. Solubilidades individuales de confórmers utilizando método 1, grupos terminales desactivados, modelo de PLLA y referencia de solubilidad a 50 °C para un oligómero de PLA con 2 monómeros.	64

Índice de tablas

Tabla 3.1. Densidad experimental de solventes.	7
Tabla 3.2. Solventes y temperaturas evaluadas durante periodo experimental.	10
Tabla 3.3. Etapas utilizadas para el método 2 en <i>COSMOconf</i>	12
Tabla 4.1. Datos experimentales de solubilidad del PLA en cloroformo a diferentes temperaturas. .	16
Tabla 4.2. Datos experimentales de solubilidad del PLA en 1,4-dioxano y tetrahidrofurano a 40 °C.	16
Tabla 4.3. Predicción superior e inferior de solubilidad para 30 y 50 °C de evaluación individual de confórmers.	18
Tabla 4.4. Predicción de solubilidad para el conjunto total de confórmers del método 1 (8 confórmers) y el método 2 (30 confórmers) para un oligómero de PLA con 3 monómeros.	19
Tabla 4.5. Error absoluto medio porcentual para predicciones de solubilidad del conjunto total e individual de confórmers y el tiempo de simulación del método 1 (8 confórmers) y el método 2 (30 confórmers) para un oligómero de PLA con 3 monómeros.	19
Tabla 4.6. Solubilidad simulada para conjunto total de confórmers y su error medio absoluto respecto a los datos experimentales.	31
Tabla 4.7. Solubilidad simulada para oligómero inicial de <i>TmoleX</i> y su error medio absoluto respecto a los datos experimentales.	31
Tabla 7.1. Masa de soluto y solvente para llegar a las concentraciones correspondientes.	43
Tabla 7.2. Error absoluto medio porcentual de evaluación individual de confórmers, conjunto total y oligómero inicial respecto al tiempo de simulación.	65
Tabla 7.3. Solubilidades predichas para conjunto total de confórmers (3 confórmers) y oligómero inicial utilizando método 1 para un monómero de PLA.	66
Tabla 7.4. Solubilidades predichas para conjunto total de confórmers (6 confórmers) y oligómero inicial utilizando método 1 para un oligómero de 2 monómeros.	66
Tabla 7.5. Solubilidades predichas para conjunto total de confórmers (8 confórmers) y oligómero inicial utilizando método 1 para un oligómero de 3 monómeros.	66
Tabla 7.6. Solubilidades predichas para conjunto total de confórmers (8 confórmers) y oligómero inicial utilizando método 1 para un oligómero de 4 monómeros.	67
Tabla 7.7. Solubilidades predichas para conjunto total de confórmers (9 confórmers) y oligómero inicial utilizando método 1 para un oligómero de 5 monómeros.	67

Tabla 7.8. Solubilidades predichas para conjunto total de confórmeros (6 confórmeros) y oligómero inicial utilizando método 1, grupos terminales desactivados, modelo de PLLA y referencia de solubilidad a 30 °C para un oligómero de PLA con 2 monómeros.	67
Tabla 7.9. Solubilidades predichas para conjunto total de confórmeros (6 confórmeros) y oligómero inicial utilizando método 1, grupos terminales desactivados, modelo de PLLA y referencia de solubilidad a 40 °C para un oligómero de PLA con 2 monómeros.	68
Tabla 7.10. Solubilidades predichas para conjunto total de confórmeros (6 confórmeros) y oligómero inicial utilizando método 1, grupos terminales desactivados, modelo de PLLA y referencia de solubilidad a 50 °C para un oligómero de PLA con 2 monómeros.	68

1. Introducción

La solubilidad se define como la máxima cantidad de soluto que se disolverá en una cantidad dada de solvente a una temperatura específica (Chang & Overby, 2018). El soluto se refiere al componente que está presente en menor cantidad y el solvente al el de mayor cantidad. La solubilidad depende de varios factores como la temperatura, presión y las propiedades de las sustancias interactuantes como, por ejemplo, la polaridad, donde los compuestos iónicos (polares) casi siempre son solubles en solventes polares y los compuestos no polares o débilmente polares se disuelven en solventes que no son polares (Daub et al., 2005).

Este concepto es ampliamente utilizado en procesos químicos e industriales como, por ejemplo, la técnica de reciclaje disolución-precipitación, en la cual se disuelve un polímero en algún solvente adecuado, para luego recuperarlo agregando un antisolvente o disminuyendo la temperatura de la solución, recuperando polímeros a una alta pureza, manteniendo las propiedades fisicoquímicas intactas (Aparicio et al., 2025). Para seleccionar rápidamente sistemas de solventes, se utilizan parámetros empíricos como los de *Hildenbrand*, *Hansen*, *Kamlet-Taft*, *Gutmann* y *Swain*. Estos parámetros se centran en distinguir de manera cualitativa los solventes y antisolventes a temperatura ambiente. Por ende, la predicción cuantitativa de solubilidad dependiente de la temperatura sigue siendo un desafío (Zhou et al., 2021).

De esta limitante es que surge la utilización de simulaciones moleculares y cálculos termodinámicos utilizando la teoría COSMO-RS (*Conductor like-Screening Model for Real Solvents*) que permite predicciones cuantitativas de solubilidad para polímeros a diferentes temperaturas, como se realizó en el estudio de Walker et al. (2020) donde se desarrolló un sistema que complementaba la utilización de parámetros de Hansen con esta teoría.

La base de *COSMO-RS* es *COSMO* (*Conductor like-Screening Model*) el cual pertenece a los modelos de solvatación continua (*CSMs*). Este modelo describe moléculas en solución mediante cálculos de química de una molécula de soluto con una representación aproximada del solvente circundante como un continuo (Eckert & Klamt, 2002).

Según Klamt y Eckert (2000), *COSMO* es una variante más eficiente de los *CSMs*, ya que aproxima las cargas de apantallamiento de un medio dieléctrico de permeabilidad ϵ mediante cargas de apantallamiento escaladas de un conductor mediante un factor: $f(\epsilon) = (\epsilon - 1)/(\epsilon + 0,5)$, resultando

exacto a un ϵ infinito. Para construir las cargas de apantallamiento de una geometría molecular, *COSMO* construye una cavidad alrededor de esta, utilizando como referencia los radios de *van der Waals* aumentados en un 20%. Estos radios son una aproximación de la distancia de contacto existente entre átomos no enlazados (Mantina et al., 2009). Esta cavidad se divide en pequeños segmentos, cada uno con cargas de apantallamiento constante σ , donde las interacciones de *Coulomb* que se generan entre estos segmentos son descritas con una matriz simétrica.

Para cada distribución de carga molecular, se calcula el conjunto de cargas de apantallamiento ideal del medio conductor a partir de la ecuación de frontera en un medio dieléctrico infinito, para luego calcular las cargas de apantallamiento real utilizando el factor de escalamiento. Estas nuevas cargas se reinsertan y se repite el proceso hasta alcanzar un estado de autoconsistencia cuántica y optimización geométrica, obteniendo finalmente, la densidad de carga de apantallamiento a lo largo de toda la superficie de contacto molecular y la energía de interacción dieléctrica del soluto con el medio.

COSMO-RS toma la información respectiva a las densidades de carga de apantallamiento a una constante dieléctrica ϵ infinita y genera estimaciones cuantitativas realistas y físicamente correctas de los efectos de la solvatación mediante un riguroso tratamiento termodinámico estadístico de la interacción soluto-solvente (Schäfer et al., 2000).

Previo a realizar predicciones termodinámicas, *COSMO-RS* trata el concepto de energías de interacción. En una primera instancia se crea un estado líquido simulado utilizando un conjunto de moléculas casi empaquetadas de forma idealmente apantalladas, utilizando la información entregada por *COSMO*. Con esto, cada porción de superficie molecular cuenta con un compañero de contacto directo en un área efectiva, donde cada porción cuenta con su propia densidad de carga de apantallamiento ideal σ y σ' . En un contacto electrostático ideal estas cargas se anulan, pero en la realidad existe un desajuste energético a la hora de obtener la energía de interacción entre las 2 porciones, quedando una energía de remoción $E_{misfit}(\sigma, \sigma')$. Por otro lado, se debe considerar la energía de los enlaces de hidrógeno $E_{hb}(\sigma, \sigma')$, ya que se encuentran en gran medida cubiertos por electrostática, donde se parametriza la energía extra de este enlace considerando si la superficie de interacción entre las 2 moléculas es suficientemente polar y opuestas. Finalmente, las interacciones entre superficies moleculares se dan mediante la función de la energía de interacción: $E(\sigma, \sigma') = E_{hb}(\sigma, \sigma') + E_{misfit}(\sigma, \sigma')$ (Klamt & Eckert, 2000).

Para simplificar, el conjunto inicial de moléculas se reemplaza por el conjunto correspondiente de parches de superficiales que interactúan por pares. Dado que hasta ahora la densidad de carga de apantallamiento σ es la única propiedad de estos parches, el conjunto queda suficientemente caracterizado por la distribución de los parches respecto a σ . A esta distribución se le denominó perfil- σ (Klamt et al., 1998). Este perfil puede ser respecto a una molécula individual o conjunto de moléculas $p_s(\sigma)$ donde este último se obtiene fácilmente haciendo un promedio ponderado de los perfiles- σ de cada componente, en función de sus fracciones molares.

Una vez conocido el perfil- σ se calcula el potencial químico μ_s también conocido como potencial- σ , el cual se obtiene teniendo en cuenta tanto los perfiles- σ y las energías de interacción. Esta medida es clave para obtener propiedades termodinámicas, además de ser un indicativo de que tan compatible es una molécula para acoplarse a superficies con cierta polaridad (Klamt et al., 1998). Para mayor profundización respecto a la interpretación gráfica del perfil- σ y potencial- σ , revisar anexo 7.1. Con esta información *COSMO-RS* es capaz de calcular propiedades termodinámicas como lo es la solubilidad.

Este modelo teórico fue diseñado para realizar simulaciones de líquidos y gases, donde posteriormente se incorporó la posibilidad de realizar predicciones con sólidos, pero simular moléculas más grandes como los polímeros sigue siendo un desafío, ya que actualmente no es posible realizar una simulación para una molécula tan grande debido a limitaciones computacionales (BIOVIA, 2024). Por esto, se recomienda utilizar fragmentos más pequeños y representativos de la molécula real, es decir, utilizar un oligómero, un polímero de bajo peso molecular compuesto de al menos 2 unidades monoméricas (Rudin & Choi, 2012).

Un estudio realizado por Zhou et al. (2021) fue más allá de encontrar un único oligómero y analizaron los efectos de utilizar conjuntos de conformeros para representar un polímero y ver sus efectos en las predicciones realizadas con *COSMO-RS*. Un conformero se presenta como las diferentes disposiciones espaciales de los átomos de una molécula, compartiendo la misma conectividad de enlace y configuración, si son quirales. Estas disposiciones se obtienen mediante rotaciones de los ángulos diedros en los enlaces simples (Karnik & Hasan, 2021). A continuación, se presenta a modo de ejemplificación, los principales conformeros del butano.

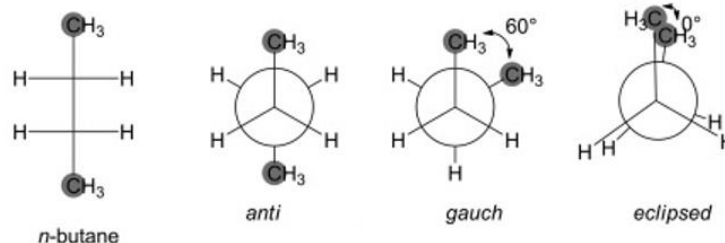


Figura 1.1. Principales conformeros del butano (Karnik & Hasan, 2021).

A pesar de los estudios mencionados, no existe actualmente un consenso respecto a cuáles son los criterios idóneos para obtener predicciones termodinámicas que se ajusten mejor a la realidad experimental utilizando la teoría de *COSMO-RS*. Por lo que, en este estudio, se evaluará y seleccionará parámetros de simulación adecuados, para obtener predicciones de solubilidad en polímeros, utilizando como criterio la precisión en los resultados y el costo computacional.

En una primera etapa se creará una base de datos experimental de solubilidad a diferentes temperaturas para evaluar las simulaciones. Se utilizará como polímero el ácido poliláctico (PLA) el cual es un poliéster alifático biodegradable derivado del ácido láctico, elaborado a partir de almidón de maíz o caña de azúcar (Pang et al., 2010). Como solvente, se utilizará cloroformo, 1,4-dioxano y tetrahydrofurano los cuales se encuentran dentro de los más comunes de la industria a la hora de disolver PLA (Casasola et al., 2014).

Respecto a las simulaciones computacionales, se creará a través de *TmoleX* oligómeros iniciales con sus respectivas densidades de carga de apantallamiento, se obtendrán conformeros utilizando *COSMOconf* para finalmente realizar predicciones de solubilidad haciendo uso de *COSMOtherm*. Se evaluarán parámetros como el método de selección de conformeros, largo de la cadena, desactivación de grupos terminales, evaluación de la geometría inicial y referencias de solubilidad para finalmente evaluar la extrapolación de las predicciones a otros solventes.

Cabe destacar que, una vez obtenido el número total de conformeros, se realizarán predicciones de solubilidad de cada uno de manera individual, para luego realizar una única predicción utilizando el conjunto total de estos, de forma paralela se obtendrán predicciones utilizando el oligómero inicial simulada en *TmoleX* el cual es utilizado como base para generar los conformeros en *COSMOconf*. Estas simulaciones se realizarán para cada uno de los parámetros evaluados y se comparará el impacto de estos enfoques en la precisión de las predicciones respecto a los datos experimentales. Con esta evaluación se establecerá un protocolo que combina precisión y rendimiento computacional, respecto a la predicción de solubilidad del PLA en diferentes solventes y temperaturas.

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

Predecir mediante *COSMO-RS* la solubilidad del ácido poliláctico en diferentes solventes y comparar la predicción con datos experimentales.

2.2. Objetivos específicos

1. Crear una base de datos experimentales respecto a la solubilidad del ácido poliláctico a diferentes temperaturas con diversos solventes.
2. Realizar predicciones de solubilidad de ácido poliláctico en solventes orgánicos a diferentes temperaturas utilizando *COSMO-RS*.
3. Evaluar la precisión del modelo *COSMO-RS* en cuanto a la predicción de solubilidad en diferentes condiciones y determinar los parámetros del modelo que mejor se ajusten a la realidad experimental.

3. Materiales y métodos

En este capítulo se desarrollará la metodología que fue aplicada a lo largo del periodo experimental y simulación computacional. En primera instancia se describirá el tratamiento previo de las materias primas, para luego presentar el procedimiento de cómo se construyó la base de datos experimentales respecto a la solubilidad del ácido poliláctico con diversos solventes. Finalmente, se detallará los ajustes utilizados en las simulaciones computacionales.

3.1. Preparación del ácido poliláctico

Se enfrió una masa de 30 g de PLA (*IngeoTM Biopolymer 4043D*) en nitrógeno líquido para facilitar su posterior pulverización en un molino de análisis *IKA model A11 basic*. El polvo fue tamizado en un tamiz de malla N°30 para obtener una muestra con un tamaño de partícula uniforme. El polvo más otra muestra de 30 g de PLA en gránulos fueron secados en un horno por 24 horas a 80 °C para eliminar la humedad residual. Finalmente, las muestras fueron enfriadas en un desecador al vacío y guardado en bolsas plásticas, las cuales fueron selladas en una termoselladora.

3.2. Cálculo de densidad de solventes

Aunque la densidad de los solventes que se utilizaron en este estudio son conocidas, se optó por determinarlos de manera experimental para garantizar una mayor precisión a la hora de obtener la masa requerida de solvente en los experimentos de solubilidad.

En una balanza analítica *WBA-220* se taró un vial de cromatografía con su tapa. Luego, se depositó 50 μL de solvente utilizando una micropipeta de 1000 μL , inmediatamente el vial fue tapado para evitar pérdidas por evaporación, se pesó nuevamente en la balanza y se registró la masa obtenida. Este proceso se repitió una serie de veces, aumentando el volumen medido en intervalos de 50 μL hasta llegar a 500 μL .

Con los datos obtenidos se creó, mediante una plantilla de *Excel*, una línea de tendencia lineal de la relación entre la masa y el volumen del solvente, de la pendiente se obtuvo el valor de la densidad. Este proceso se repitió 2 veces con el objetivo de verificar la correcta calibración de la micropipeta, estableciendo la densidad final como el promedio entre ambas pruebas. Para mayor detalle visitar anexo 7.2.

Tabla 3.1. Densidad experimental de solventes.

Solvente	Densidad [g/mL]
Cloroformo	1,51
1,4-Dioxano	1,03
Tetrahidrofurano	0,903

3.3. Experimento de solubilidad

Los experimentos de solubilidad se dividieron en 2 etapas, en la primera se buscó el rango de solubilidad del PLA en diferentes solventes a una temperatura dada. Con ese objetivo, se preparó una serie de viales de cromatografía, estableciendo para cada vial una concentración (C_i) diferente de masa de soluto (m_{soluto}) por masa de solvente ($m_{solvente}$) desde 0,1 hasta 1 ($m_{soluto}/m_{solvente}$).

Primero se estableció una masa total (m_T) de 1g por vial para evitar llegar al tope de capacidad. Con esto, la solución contó con el espacio suficiente para agitarse, además de mantener las mismas condiciones experimentales para todas las muestras.

De la masa total se calculó la masa de solvente ($m_{solvente}$) requerido, utilizando la siguiente fórmula:

$$m_{solvente} = \frac{m_T}{1 + 1 \cdot (C_i)} \quad (3.1)$$

Luego, se calculó la masa de soluto (m_{soluto}) requerido para cumplir con las concentraciones establecidas.

$$m_{soluto} = m_T - m_{solvente} \quad (3.2)$$

Para conocer las cantidades estandarizadas de soluto y solvente que fueron utilizados a lo largo de todos los experimentos de esta primera etapa, revisar anexo 7.3.

En un vial previamente tarado en una balanza analítica *WBA-220* se depositaron gránulos de PLA y se pesó hasta llegar a la masa requerida por concentración. Esto se repite para todos los viales y sus concentraciones correspondientes.

Para medir la masa de solvente, primero se calculó el volumen en microlitros equivalentes a la masa.

$$V_{solvente} = \frac{m_{solvente}}{\rho_{solvente}} \quad (3.3)$$

El vial con gránulos se taró nuevamente y con una micropipeta de 1000 μL se extrajo el volumen requerido de solvente ($V_{solvente}$) y se depositó en el vial. Este se pesó para verificar que la masa sea la indicada, si la masa es menor, se agregó lo faltante y si es mayor, se repitió el experimento para esa concentración. Por último, se incorporó una capa de papel aluminio entre la tapa y el vial para evitar pérdidas de solvente por evaporación debido a fugas.

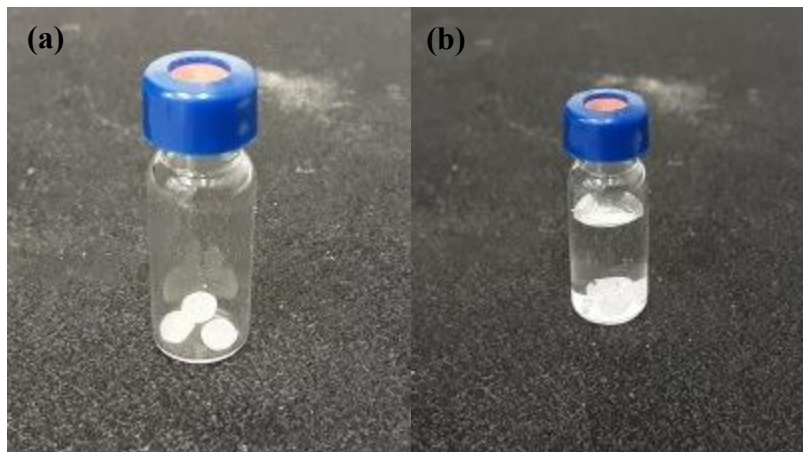


Figura 3.1. (a) Vial con gránulos de PLA (b) Vial con gránulos de PLA y solvente.

Los viales se depositaron en una gradilla metálica y se introdujo en un *Shaking Incubator ES-60* por un total de 5 días, la agitación se ajustó a 250 RPM y la temperatura se reguló según las condiciones experimentales con la que se estuvo trabajando como se muestra en la figura 3.2.

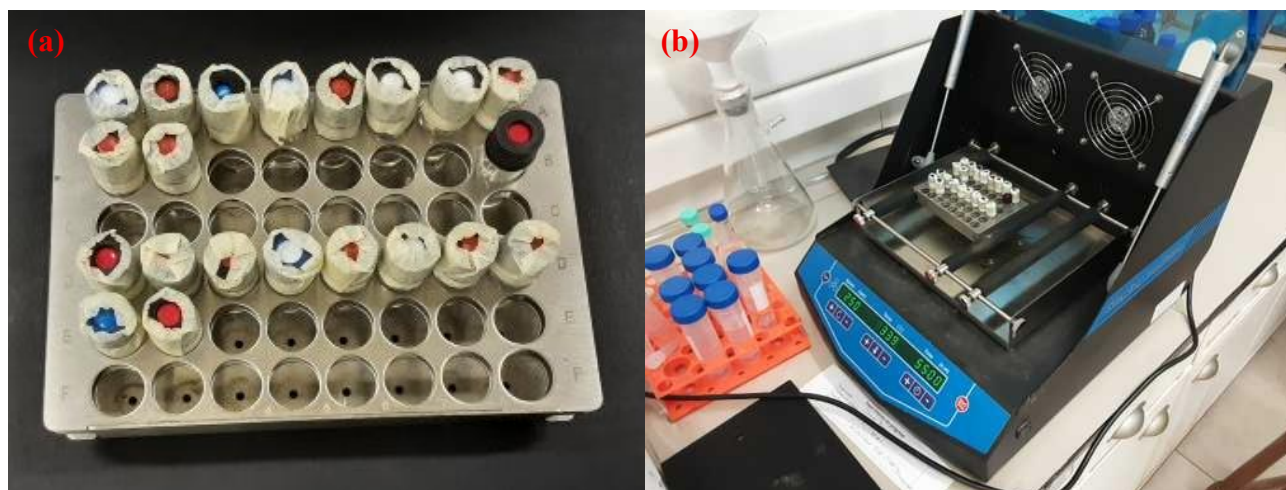


Figura 3.2. (a) Viales a diferentes concentraciones depositados en rejilla metálica (b) Rejilla metálica en *Shaking Incubator ES-60*.

El rango de solubilidad se estableció mediante inspección visual, se realizaron fotografías de los viales con un fondo oscuro y a contraluz, estableciendo el límite superior en donde comienza a observarse partículas del polímero no disueltas y el límite inferior correspondió a la concentración anterior, donde el polímero está completamente disuelto.

La segunda etapa consistió en realizar el mismo procedimiento anterior, pero esta vez utilizando polvo de PLA y en rangos de concentración de 0,01 dentro del rango establecido. La figura 3.3 muestra evidencia fotográfica de cómo se seleccionó la solubilidad en ambas etapas respectivamente.

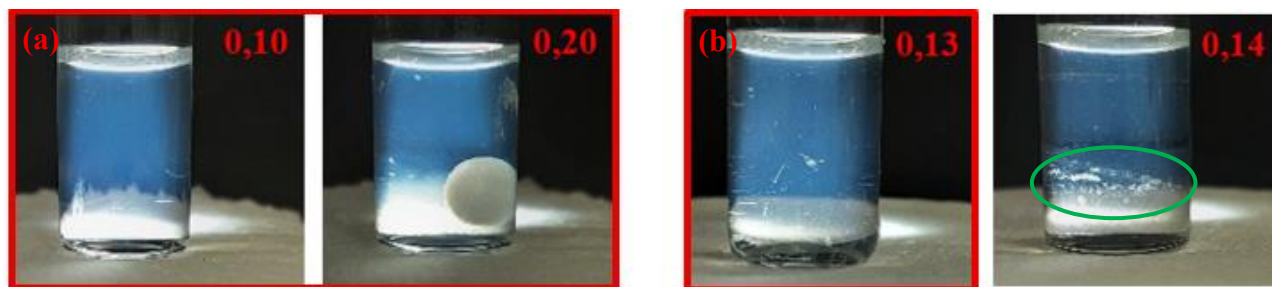


Figura 3.3. (a) Rango de solubilidad del PLA en tetrahidrofurano a 40 °C (b) Solubilidad seleccionada del PLA en tetrahidrofurano a 40 °C. El círculo verde es indicativo de presencia de partículas de PLA no solubilizadas.

Como se puede observar, a una concentración de 0,14 se identificó la presencia de partículas de PLA no disueltas, destacadas en el círculo verde de la figura 3.3(b), por lo que se estableció la solubilidad en 0,13 al ser la última concentración con PLA completamente disuelto, este criterio fue aplicado de igual manera para el resto de los experimentos.

La tabla 3.2 muestra un resumen de los solventes y temperaturas analizadas durante el periodo experimental.

Tabla 3.2. Solventes y temperaturas evaluadas durante periodo experimental.

Solvente	Temperaturas evaluadas [°C]
Cloroformo	30 – 40 – 50
1,4 - Dioxano	40
Tetrahidrofurano	40

Para el cloroformo, la selección de temperaturas se vio limitada por su punto de ebullición de 61,2 °C (Haynes, 2016). El límite inferior de 30 °C se estableció para mantener la temperatura constante dentro del *Shaking Incubator ES-60* y que no se vea afectado por las oscilaciones de la temperatura ambiental dentro del laboratorio. Por otro lado, el límite superior a 50 °C fue establecido por temas de seguridad para evitar la ebullición del solvente y, en consecuencia, explosión de los viales por aumentos en la presión interna.

3.4. Simulación molecular TmoleX

En esta sección se detalla las configuraciones utilizadas en el software *BIOVIA TmoleX 2024* para la realización de simulaciones de química cuántica para oligómeros de PLA.

Modelación de la geometría molecular

Se estableció la geometría molecular utilizando la herramienta de dibujo en 2D, en el cual se diseñó la estructura esquelética del oligómero. Al finalizar el dibujo con sus monómeros correspondientes, se agregaron grupos metilos en los extremos de la cadena como se muestra en la siguiente figura.

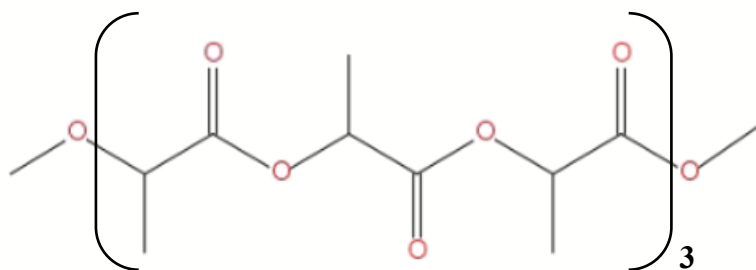


Figura 3.4. Estructura esquelética de un oligómero de PLA con 3 monómeros.

De este dibujo el software generó de manera automática un código *SMILES* el cual es utilizado para traducir la estructura tridimensional de una sustancia a través de una cadena de símbolos que los software puedan entender con facilidad (Weininger, 1988). *TmoleX* tradujo este código y modeló la molécula en sus 3 dimensiones.

Preoptimización de la geometría

Posteriormente, a la estructura en 3 dimensiones se le realizó una preoptimización geométrica utilizando el método xtb (GFN2-xTB, Grimme group 2018) con un número máximo de 100 iteraciones. Con esto se buscó reorganizar de manera sencilla la geometría de la molécula con el fin de minimizar las superposiciones de los radios de van der Waals de todos los átomos (Bannwarth et al., 2019).

Optimización detallada

Finalizada la preoptimización se seleccionó como plantilla de trabajo *COSMO-BP-TZVP*, la cual se encargó de realizar una optimización rigurosa de la molécula para luego calcular la distribución de carga de apantallamiento en la superficie molecular. De aquí se obtuvo un archivo *COSMO*, que contiene la información requerida por *COSMOtherm* para generar los perfiles- σ que serán utilizados para realizar predicciones termodinámicas. Para una descripción detallada del procedimiento de esta sección, revisar anexo 7.4.

3.5. Simulación de conformeros COSMOconf

Como se mencionó anteriormente, para simular polímeros se recomienda utilizar moléculas representativas más pequeñas. Debido a la naturaleza de estas grandes cadenas, la estructura y orientación no serán siempre la misma a lo largo de esta, de manera que tener una única molécula representativa teóricamente no es una representación adecuada. Debido a esto, es por lo que se buscó simular conformeros representativos de estas moléculas iniciales a través de *BIOVIA COSMOconf 2024*. Para esta evaluación inicial se compararon 2 métodos diferentes.

Método 1

La estructura inicial que se obtuvo con *TmoleX*, se ingresó como conformero inicial en *COSMOconf*, luego se seleccionó como plantilla de trabajo *BP-TZVP-COSMO* el cual cuenta con diversas etapas para encontrar y filtrar conformeros del oligómero inicial, eliminando geometrías inestables con energías relativas altas.

Método 2

Para el segundo método se buscó encontrar una selección de conformeros similar a la que se realizó en el estudio de Zhou et al. (2021) en el cual crearon una base de datos de conformeros y los agruparon según su radio de giro y área superficial accesible al disolvente (*SASA*). De aquí seleccionaron conformeros representativos sin considerar la energía relativa de estos.

Como *COSMOconf* no cuenta con la capacidad de entregar estos datos específicos, se realizó un procedimiento similar, pero considerando como parámetro de selección la energía relativa de la molécula con un mayor grado de tolerancia, con el fin de encontrar una mayor diversidad de geometrías. Para esto se realizó una modificación a la plantilla anterior dejando únicamente las siguientes etapas:

Tabla 3.3. Etapas utilizadas para el método 2 en *COSMOconf*.

Etapas	Método
1	<i>BALLOON_CONF_GEN</i>
2	<i>REDUCE_TO_UNIQUECODE</i>
3	<i>SORT_BY_E</i>
4	<i>CLUSTER_GEOCHECK</i>
5	<i>BP-SV_P-COSMO-SP</i>

Con esta plantilla modificada se obtuvo la mayor cantidad de conformeros posible, ya que se eliminaron etapas que descartan geometrías con energías relativas superiores a los límites establecidos. Del total, se seleccionó de manera manual 30 conformeros bien distribuidos a lo largo del rango energético total y se calculó su densidad de carga de apantallamiento en *TmoleX* utilizando la misma plantilla de trabajo *COSMO-BP-TZVP*. Para una descripción detallada del procedimiento, revisar anexo 7.5.

3.6. Cálculos de solubilidad COSMOtherm

Los archivos *COSMO* de los conformeros fueron introducidos a *COSMOtherm* y las moléculas de solvente fueron agregadas desde la base de datos del software el cual entregó de manera directa su archivo *COSMO* y sus propiedades fisicoquímicas.

Para generar predicciones de solubilidad a diferentes temperaturas, BIOVIA (2024) calcula el potencial químico de todos los compuestos puros $\mu_j^{(P)}$ y el potencial químico de todos los compuestos en el solvente a dilución infinita $\mu_j^{(\infty)}$. Además, se requiere conocer la energía libre de fusión ΔG_{fus} si el soluto es sólido. Así, la solubilidad $x_j^{SOL(0)}$ es calculada:

$$\log_{10}(x_j^{SOL(0)}) = [\mu_j^{(P)} - \mu_j^{(\infty)} - \max(0, \Delta G_{fus})] / (RT \ln(10)) \quad (3.4)$$

Esta aproximación de orden 0, es válida para pequeñas concentraciones de soluto. Para obtener aproximaciones válidas para concentraciones mayores, la solubilidad del soluto $x_j^{SOL(0)}$ puede ser redefinida de manera iterativa, al sustituir esta primera iteración en los cálculos de solubilidad y repetir hasta alcanzar una solubilidad constante:

$$\log_{10}(x_j^{SOL(1)}) = [\mu_j^{(P)} - \mu_j^{(i)}(x_j^{SOL(0)}) - \max(0, \Delta G_{fus})] / (RT \ln(10)) \quad (3.5)$$

Existen 3 formas de incorporar el ΔG_{fus} del polímero:

1. Entregar un dato experimental de la energía libre de fusión.
2. Calcular la energía libre de fusión utilizando la ecuación de *Schröder-van Laar* si es que se conocen los datos de la entalpía ΔH_{fus} o entropía ΔS_{fus} de fusión y la temperatura de fusión T_{melt} del polímero:

$$\Delta G_{fus}(T) = \Delta H_{fus} \left(1 - \frac{T}{T_{melt}}\right) - \Delta C p_{fus} (T_{melt} - T) + \Delta C p_{fus} T \ln \frac{T_{melt}}{T} \quad (3.6)$$

$$\Delta G_{fus}(T) = \Delta S_{fus} \left(1 - \frac{T}{T_{melt}}\right) - \Delta C p_{fus} (T_{melt} - T) + \Delta C p_{fus} T \ln \frac{T_{melt}}{T} \quad (3.7)$$

Si la capacidad calorífica de fusión no es conocida, esta puede ser asumida como 0, ya que suele ser una propiedad despreciable para este cálculo (Neau et al., 1997).

3. Entregar directamente un valor experimental de solubilidad del PLA y reemplazarla en la ecuación 3.5, quedando como única incógnita el ΔG_{fus} .

Para este estudio se utilizó la tercera opción, pues no se contó con los equipos y materiales necesarios para obtener los datos requeridos para las 2 primeras opciones, además de no encontrar en literatura valores específicos para el polímero utilizado.

Cabe mencionar, que *COSMOtherm* requiere el valor de la temperatura de fusión del soluto para determinar si el compuesto se encuentra en estado sólido o líquido en las condiciones dadas de simulación, que para este caso es de 155 °C (NatureWorks LLC, 2020). Para una descripción detallada del procedimiento de esta sección, revisar anexo 7.6.

Teniendo ya las propiedades y parámetros base para realizar simulaciones, se crearon gráficos donde se comparó el rango de solubilidad obtenido al realizar predicciones para cada conformero de manera individual, el conjunto total de conformeros y el oligómero inicial simulado en *TmoleX*.

Respecto a la evaluación individual de conformeros, se obtuvieron diferentes resultados sobre las predicciones. Para representar gráficamente el rango de solubilidades predichas, se elaboró un gráfico con un área sombreada que representa la dispersión de los resultados de este enfoque, como se muestra en la siguiente figura.

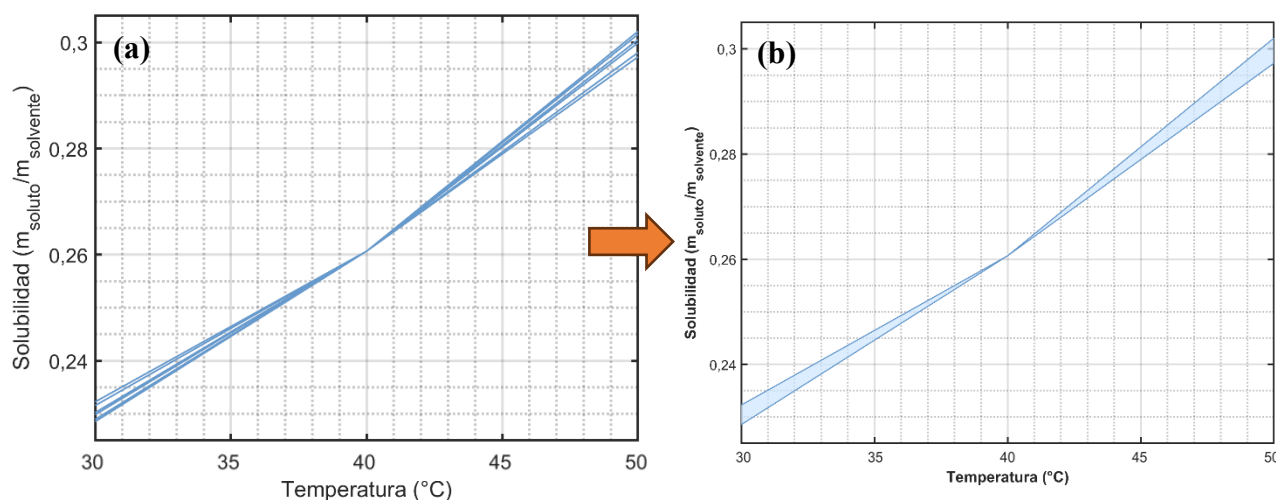


Figura 3.5. (a) Solubilidades individuales de conformeros de un oligómero de PLA con 2 monómeros (b) Área de dispersión respecto a las solubilidades individuales de conformeros de un oligómero de PLA de 2 monómeros.

Para evaluar la precisión de los parámetros se calculó el error absoluto medio porcentual (*MAPE*) de los resultados obtenidos de la simulación respecto a los experimentales, utilizando la siguiente fórmula:

$$MAPE = \frac{100\%}{n} \sum_{t=1}^n \frac{|y_t - \hat{y}_t|}{y_t} \quad (3.8)$$

Donde n es el número total de evaluaciones, y_t indica el valor experimental e \hat{y}_t indica el valor simulado. Este indicador mide que tan lejos está en promedio las predicciones respecto a los datos reales.

4. Resultados y discusión

4.1. Resultados experimentales

A continuación, se presentan los datos experimentales obtenidos de la solubilidad del PLA en cloroformo a 30, 40 y 50 °C y que se utilizarán como criterio para evaluar la precisión de las simulaciones de *COSMO-RS*:

Tabla 4.1. Datos experimentales de solubilidad del PLA en cloroformo a diferentes temperaturas.

Temperatura [°C]	Solubilidad [$m_{\text{solute}}/m_{\text{solvente}}$]
30	0,161
40	0,260
50	0,301

También se presenta los datos experimentales obtenidos de solubilidad en 1,4-dioxano y tetrahidrofurano a 40 °C y que se utilizarán para determinar si un único dato experimental puede ser utilizado para predecir solubilidades con diferentes solventes.

Tabla 4.2. Datos experimentales de solubilidad del PLA en 1,4-dioxano y tetrahidrofurano a 40 °C.

Solvente	Solubilidad [$m_{\text{solute}}/m_{\text{solvente}}$]
1,4-Dioxano	0,0497
Tetrahidrofurano	0,130

Para conocer de manera visual los resultados experimentales, revisar anexo 7.7.

4.2. Método para seleccionar conformémeros representativos

En esta sección se evaluó el criterio de selección de conformémeros representativos del método 1 basado en la estabilidad energética y el método 2 enfocado en obtener una mayor diversidad geométrica descritos en la sección 3.5, además de realizar un análisis respecto a las diferencias entre predicciones y datos experimentales. Se utilizó como base un oligómero de PLA de 3 monómeros y el dato experimental de solubilidad a 40 °C en cloroformo para obtener la energía libre de fusión.

Con el método 1 se obtuvo un total de 8 conformémeros. A continuación, se presenta un gráfico donde se muestra el rango de solubilidad que predijo *COSMOtherm* de los conformémeros evaluados individualmente y el conjunto total de estos. Con el método 2 se realizó el mismo procedimiento, pero evaluando los 30 conformémeros seleccionados:

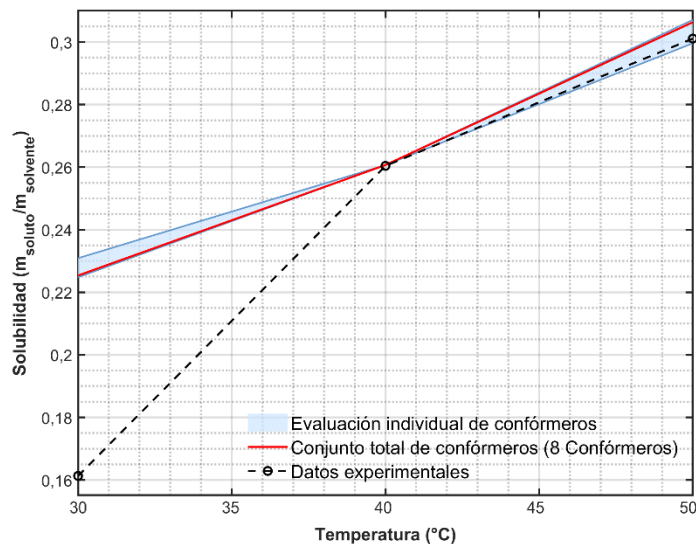


Figura 4.1. Solubilidades simuladas del PLA en cloroformo obtenidas a partir del conjunto total de 8 conformémeros y de cada conformémero individual utilizando el método 1 para un oligómero de 3 monómeros, comparado con datos experimentales. Para conocer los resultados individuales de cada conformémero revisar figura 7.41 de anexos.

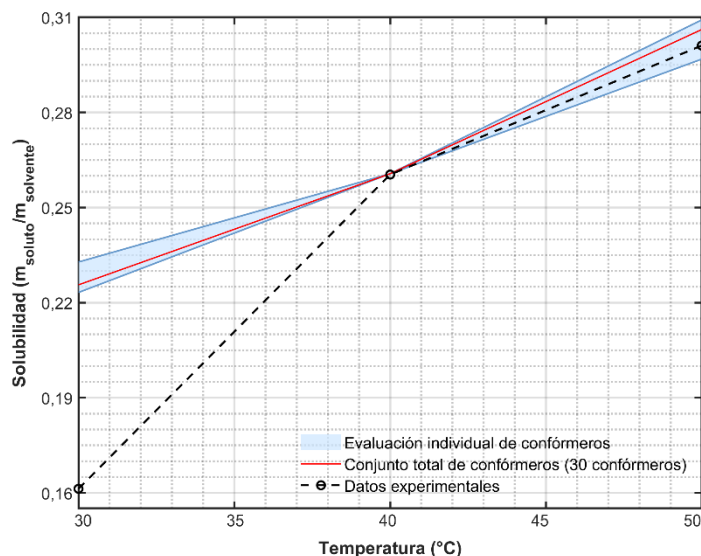


Figura 4.2. Solubilidades simuladas del PLA en cloroformo obtenidas a partir del conjunto total de 30 confórmers y de cada confórmero individual utilizando el método 2 para un oligómero 3 monómeros, comparado con datos experimentales. Para conocer los resultados individuales de cada confórmero revisar figura 7.41 de anexos.

Como se utilizó el dato de solubilidad a 40 °C, la predicción que se entrega es la misma que la experimental. Debido a esto, se analizará únicamente las predicciones respecto a las temperaturas de 30 y 50 °C. La siguiente tabla muestra una comparación de resultados de ambos métodos para la evaluación individual de cada confórmero, en relación con las solubilidades máximas y mínimas predichas.

Tabla 4.3. Predicción superior e inferior de solubilidad para 30 y 50 °C de evaluación individual de confórmers.

Método	Temperatura de 30 °C		Temperatura de 50 °C	
	Solubilidad máxima	Solubilidad mínima	Solubilidad máxima	Solubilidad mínima
1	0,231	0,225	0,307	0,230
2	0,233	0,223	0,309	0,297

El segundo método cuenta con un rango de solubilidad levemente superior al método 1. Esta diferencia se debe a los criterios de selección. El primero se centra en la selección de confórmers con mayor estabilidad energética, escogiendo geometrías con una energía relativa máxima de 6 kcal/mol. El segundo método está enfocado en encontrar confórmers en todo el espectro de geometrías

independiente de la estabilidad, debido a esto es que se seleccionaron confórmeros que se encontraban en el rango de 0 a 32 kcal/mol.

Respecto a las predicciones obtenidas del conjunto total de confórmeros, se puede observar en la tabla 4.4, una diferencia de solubilidad de 0,0002 y 0,0001 $m_{soluto}/m_{solvente}$ a los 30 y 50 °C respectivamente, por lo que ambos métodos convergen en una misma predicción.

Tabla 4.4. Predicción de solubilidad para el conjunto total de confórmeros del método 1 (8 confórmeros) y el método 2 (30 confórmeros) para un oligómero de PLA con 3 monómeros.

Método	Temperatura (°C)		
	30	40	50
1	0,225	0,261	0,306
2	0,226	0,261	0,306

A continuación, se presenta el error absoluto medio porcentual y el tiempo de simulación requerido para los 2 métodos estudiados:

Tabla 4.5. Error absoluto medio porcentual para predicciones de solubilidad del conjunto total e individual de confórmeros y el tiempo de simulación del método 1 (8 confórmeros) y el método 2 (30 confórmeros) para un oligómero de PLA con 3 monómeros.

Método	Error absoluto medio porcentual (%)		Tiempo de simulación (h)
	Confórmeros individuales	Conjunto total de confórmeros	
1	14,0	13,9	13,3
2	14,1	13,9	10,7

A partir de los datos de la tabla 4.5, se evidencia leves mejoras respecto a la precisión de la predicción, cuando se compara la evaluación individual y el conjunto total de 8 y 30 confórmeros del método 1 y 2 respectivamente. Este resultado puede explicarse por el hecho de que al tener en cuenta una mayor cantidad de geometrías a la hora de realizar simulaciones, mejor es la representación de la macromolécula real del polímero. Por otro lado, se evidencia que el método 1 es ligeramente superior con sus predicciones, a costa de un tiempo de simulación mayor de 2,57 horas.

Siguiendo los criterios de selección entre precisión y rendimiento de la simulación, se opta por el primer método. Aunque tiene un tiempo de simulación mayor y la predicción mejora levemente, esta cuenta con la ventaja de no tener que seleccionar de manera manual los confórmers, simplificando considerablemente el proceso.

Por otra parte, se puede ver que existe un error significativo a 30 °C con un error absoluto medio porcentual de 40,8% y un 39,7%, mientras que para 50 °C este error se reduce a un 1,18% y 1,74% para la evaluación individual y conjunto total de confórmers respectivamente, utilizando el método 1.

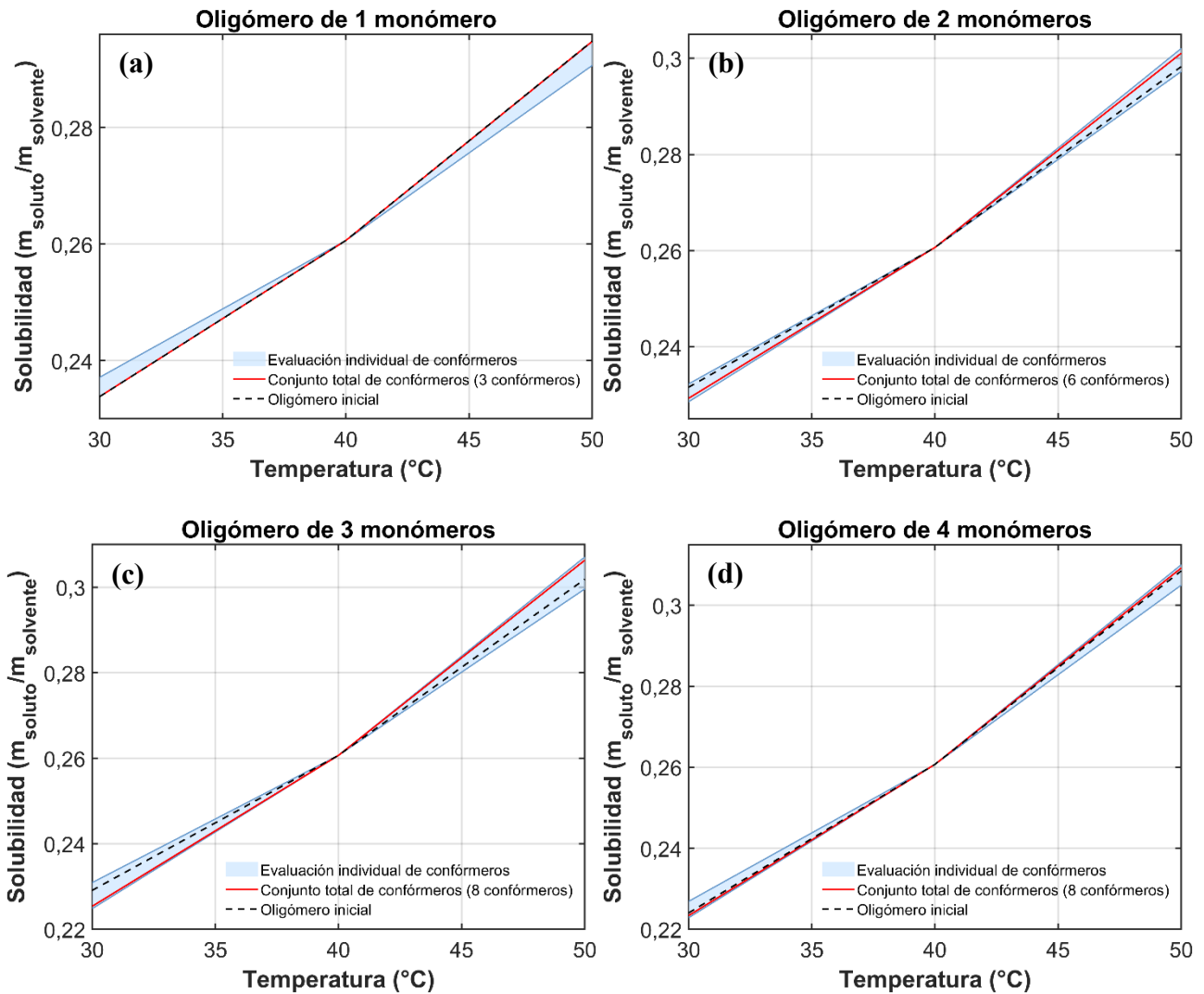
Estos resultados probablemente se deban a la viscosidad y su dependencia con la temperatura. Según Wright (1977), la viscosidad de un líquido puede considerarse como el resultado del roce continuo entre moléculas que se encuentran en estrecha proximidad. A una temperatura más alta, se espera que el movimiento térmico más vigoroso de las moléculas haga que dicha fricción mutua sea menos efectiva, disminuyendo la viscosidad. Además, *COSMO-RS* simula el potencial químico asumiendo que se encuentra en estado líquido, por lo que no toma en cuenta fenómenos propios de los polímeros como lo es la viscosidad intrínseca, que es una medida de la capacidad de una molécula de polímero para aumentar la viscosidad de un solvente en ausencia de interacciones moleculares (Maderuelo et al., 2011). Esto provoca que la mezcla tome una consistencia parecida a un gel y, en consecuencia, no existe agitación que ayude a acelerar la disolución. Esto provoca que el proceso de difusión, que consiste en la penetración de moléculas de solvente a través de la masa del polímero (Karimi, 2011), se vuelve extremadamente lenta.

Teniendo esto en cuenta, a 30 °C se está trabajando con una mayor viscosidad en comparación al resto de temperaturas evaluadas. Por lo tanto, es posible que el periodo de espera de 5 días haya sido insuficiente para llegar a la solubilidad real. Aumentar este tiempo podría significar resultados experimentales más cercanos a las predicciones, aunque el tiempo requerido puede ser excesivamente alto por la viscosidad del sistema que limita la transferencia de masa. Por lo tanto *COSMO-RS* presenta una limitante en sus predicciones al simular el polímero como si fuera un líquido, ignorando los factores anteriores mencionados.

4.3. Largo de cadena

En esta sección se evaluó el largo de la cadena molecular empleada para representar la macromolécula de PLA y ver su efecto en la precisión de las predicciones de solubilidad. Se simuló oligómeros desde 1 a 5 monómeros en *TmoleX* y se obtuvieron los conformeros mediante *COSMOconf*. se analizaron las respectivas predicciones obtenidas a partir de la evaluación individual de conformeros, del conjunto total y del oligómero inicial simulado en *TmoleX*, descrito en la sección 3.4.

A continuación, se exponen los gráficos respectivos.



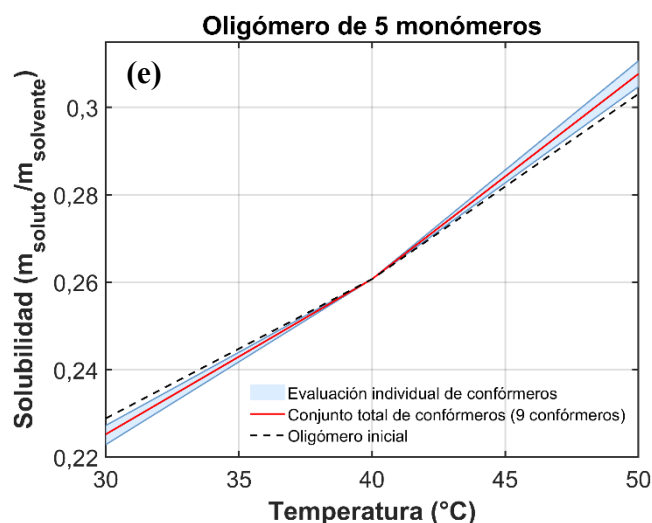


Figura 4.3. Solubilidades simuladas del PLA en cloroformo a partir de evaluación individual de confórmeros, conjunto total y el oligómero inicial simulado en *TmoleX* utilizando método 1 para (a) oligómero inicial de 1 monómeros (b) oligómero inicial de 2 monómeros (c) oligómero inicial de 3 monómeros (d) oligómero inicial de 4 monómeros (e) oligómero inicial de 5 monómeros. Para conocer los resultados individuales de cada confórmero y conjunto de confórmeros revisar figuras 7.39 a 7.43 y tablas 7.3 a 7.7 respectivamente de anexos.

A partir de los gráficos, se puede observar que a medida que aumenta el largo de la cadena, *COSMOconf* encuentra más geometrías, se pasó de 3 confórmeros para un oligómero de 1 monómero a 9 confórmeros para uno de 5 monómeros. Este aumento se atribuye a la cantidad de átomos a los cuales se les puede realizar rotaciones en sus enlaces simples, por lo que a mayor largo de cadena, existen una mayor cantidad de configuraciones.

Por otro lado, no se observan grandes diferencias entre los resultados respecto a las predicciones de solubilidad del conjunto total de confórmeros y el oligómero inicial, donde ambos se encuentran dentro del área de dispersión de la evaluación individual de confórmeros, a excepción de la figura 4.3(e).

Para seleccionar el largo de cadena, se realizó un gráfico comparativo entre el tiempo de simulación requerido y el error absoluto medio porcentual del conjunto total de confórmeros, para cada largo de cadena.

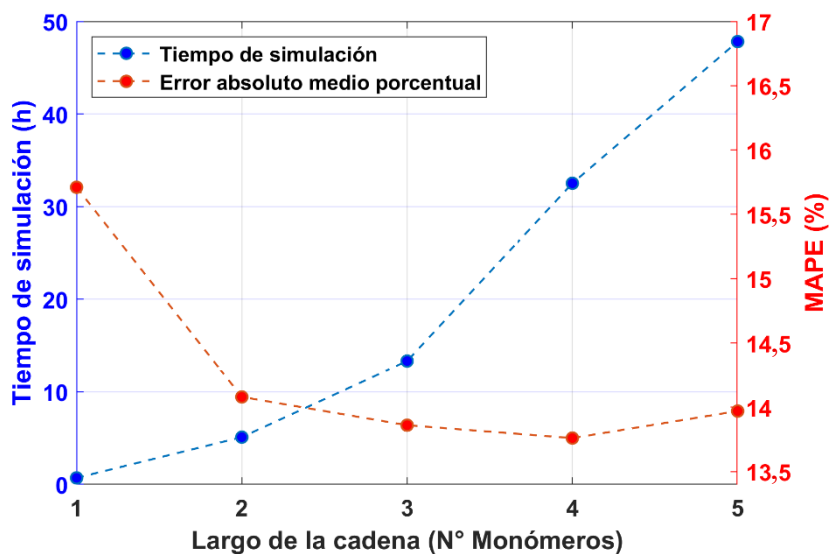


Figura 4.4. Error absoluto medio porcentual respecto al tiempo de simulación para diferentes largos de cadena. Para profundizar en los detalles cuantitativos, revisar anexo 7.8.

El gráfico de la figura 4.4 muestra que existe una leve mejora de un 1,98% cuando se pasa de un oligómero de 1 a 2 monómeros, en consecuencia, el tiempo de simulación aumenta en 4,4 horas. A partir de aquí, los errores disminuyen ligeramente y presentan un fuerte incremento en los tiempos de simulación. Hay que destacar que para un oligómero de 5 monómeros el error aumenta. Este resultado inesperado podría deberse a que los confórmeros que se encontraron en esta etapa se alejaron ligeramente de la macromolécula real. Se espera que, al simular largos de cadena más extensos los errores oscilen ligeramente como en este caso. Dando indicios de que ya se alcanzó el límite de precisión respecto a este parámetro. Para el oligómero inicial y la evaluación individual de confórmeros, estos siguen las mismas tendencias, para mayor detalle revisar anexo 7.8.

Teniendo en cuenta los presentes resultados, se decidió finalmente optar por un oligómero de 2 monómeros. Aunque la mejora es leve, el tiempo de simulación es significativamente menor en comparación con el resto de las simulaciones y además se obtiene una mayor cantidad de confórmeros, asegurando una representación más completa del polímero.

Los resultados fueron comparados con los obtenidos por Zhou et al. (2021) en el cual buscaron confórmeros y largo de cadena representativo para moléculas de polietileno (PE) y etileno-vinil-alcohol (EVOH) para simulaciones con *COSMO-RS*. En sus resultados respecto al largo de la cadena, el error medio absoluto difiere significativamente si se compara con lo obtenido con el PLA. La figura 4.5 ilustra que, para el polietileno, existe una mejora en las predicciones de aproximadamente un 8%

al pasar de un oligómero de 4 a 8 carbonos, mientras que para EVOH pasar de un oligómero de 8 a 14 carbonos representa una mejora de aproximadamente un 20%. Para el caso del PLA al pasar de un oligómero de 1 monómero a uno de 4 existe una mejora de tan solo el 2,55%.

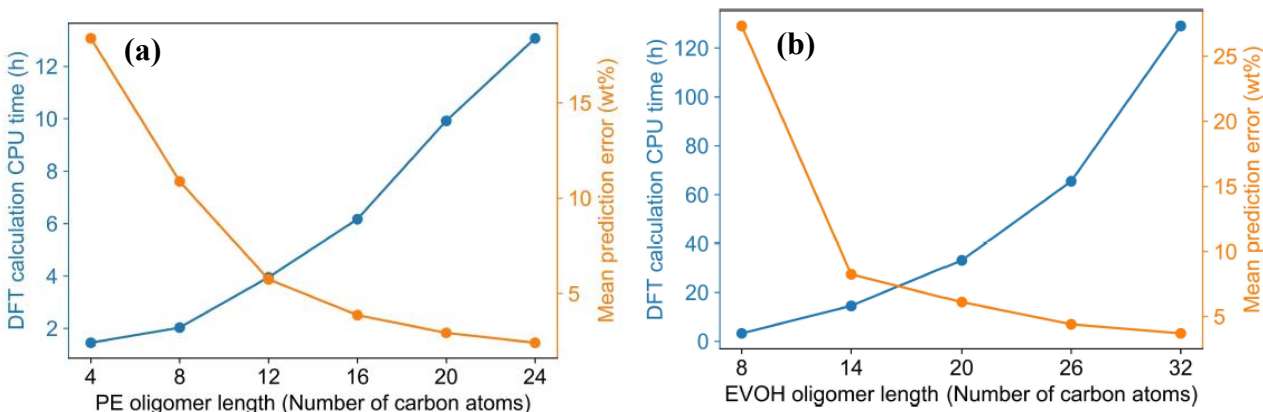


Figura 4.5. Error absoluto medio porcentual respecto al tiempo de simulación para diferentes largos de cadena (a) para polietileno (b) para EVOH (Zhou et al., 2021).

Esta discrepancia podría atribuirse al método que se está utilizando para encontrar conformeros o bien podría ser debido a la naturaleza de los polímeros que se están estudiando. Para comprobar la primera opción, se realizó simulaciones utilizando nuevamente el método 2 de búsqueda de conformeros basado en el estudio de Zhou et al. (2021) y se analizó la diferencia en el error al pasar de un oligómero de 1 monómero a uno de 3. Los resultados obtenidos se muestran a continuación.

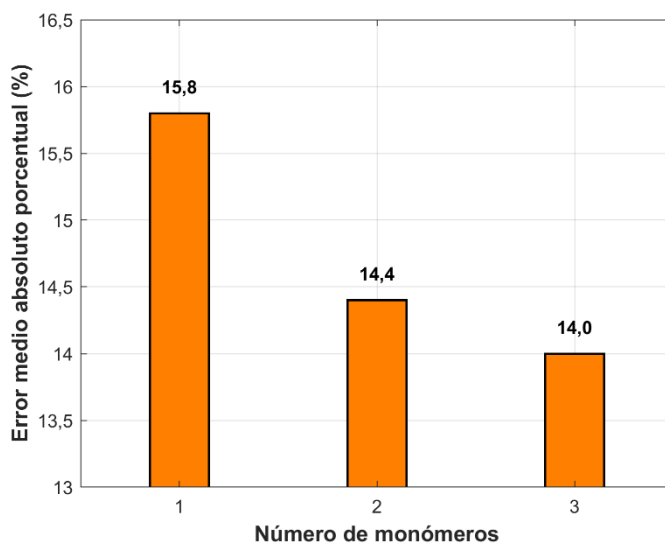


Figura 4.6. Error absoluto medio porcentual de los datos simulados respecto a la evaluación individual de conformeros para diferentes largos de cadena, utilizando el método 2 de búsqueda de conformeros enfocado en la diversidad geométrica.

El gráfico de la figura 4.6 muestra que existe una mejora total del 1,79% al aumentar el largo de cadena, por lo que queda descartada esta hipótesis.

Para la segunda hipótesis se postula que esta diferencia se debe a la naturaleza del polímero que se está simulando. El PLA presenta una estructura molecular rígida debido a la presencia de enlaces éster, disminuyendo considerablemente su flexibilidad, esto se ve reflejado en sus propiedades mecánicas al contar con un módulo de tensión y flexión de 3,6 y 3,8 GPa respectivamente (NatureWorks, 2015). Por otro lado, el polietileno es reconocido por su maleabilidad y resistencia gracias a la flexibilidad y simplicidad de sus enlaces etano. Esta característica permite la polimerización de polímeros con diferentes densidades como lo es el polietileno de alta y baja densidad (Ronca, 2016). Por último, el EVOH es un copolímero de 2 monómeros (etileno y vinil alcohol), convirtiéndolo en una estructura difícil de simular, viéndose reflejado en el estudio de Zhou et al. (2021) donde analizaron diferentes representaciones estructurales de este, hasta encontrar la opción que entregue mejores resultados.

Se postula que una mayor flexibilidad y complejidad molecular, se traduce en la obtención de conformeros con diferencias marcadas en sus perfiles- σ y potenciales- σ , generando predicciones termodinámicas más variadas entre sí. Estas diferencias se potencian al aumentar el largo de cadena, ya que como se mencionó anteriormente, existen más átomos a los cuales se puede modificar sus ángulos. Esto sugiere que para polímeros con estructuras moleculares rígidas como lo es el PLA, pueda representarse adecuadamente con oligómeros con un largo de cadena corto.

4.4. Desactivación de grupos terminales

Una vez definido los parámetros base, en esta sección se evaluó la recomendación de trabajar con los grupos terminales desactivados de los oligómeros para aproximar el perfil- σ del polímero (Kahlen et al., 2010). Para el oligómero de 2 monómeros y sus diferentes conformeros, se desactivaron los metilos terminales de su estructura molecular y se evaluó nuevamente las predicciones de solubilidad. A continuación, se presenta un gráfico comparativo respecto al error absoluto medio de las predicciones entre los oligómeros con los grupos terminales activados y desactivados.

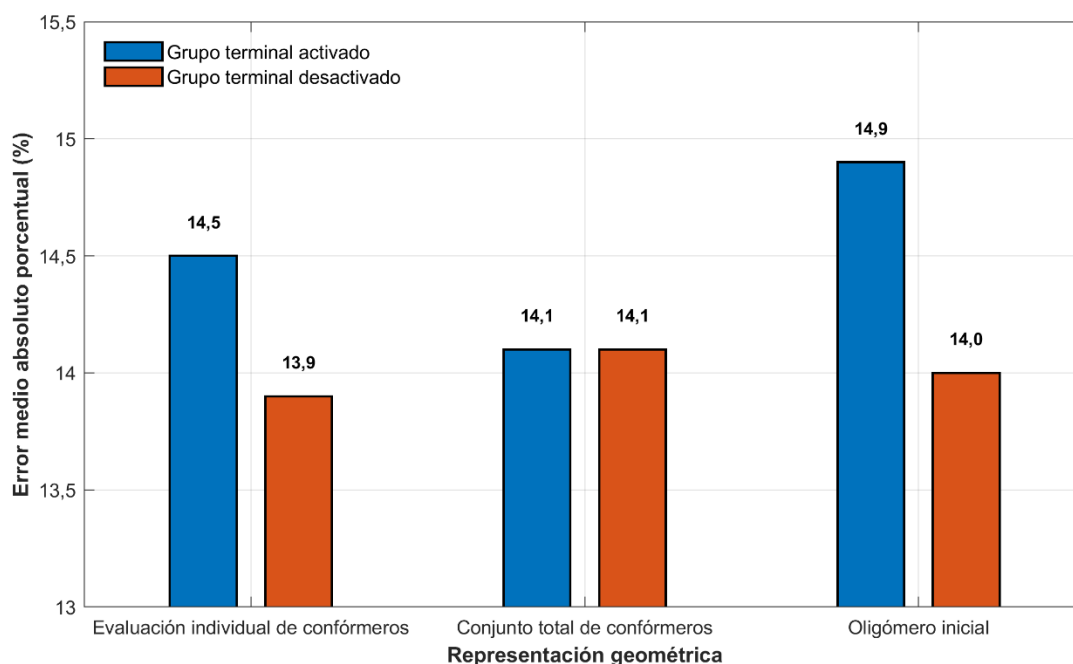


Figura 4.7. Comparativa del error absoluto medio porcentual de los datos simulados entre grupos terminales activados y desactivados.

En la figura 4.7 se evidencia mejoras en las predicciones para la evaluación individual de conforméromos y el oligómero inicial en un 0,520 y 0,830% respectivamente. Estos resultados indican que la desactivación de estos grupos terminales tiene un impacto positivo cuando se está evaluando una única molécula, ya que, al estar trabajando con representaciones más pequeñas, estos grupos tendrían una representación desproporcionada respecto a la macromolécula real donde los grupos terminales son despreciables. Al desactivarlos, el oligómero se acerca a una mejor representación del perfil- σ y potencial- σ real.

Debido a lo anterior, se esperaba una mejora en el error para el conjunto total de conforméromos, pero este se mantuvo constante. Esto puede deberse a que la representación de la macromolécula a través de varias conformaciones tiene un impacto mayor que la desactivación de estos grupos, anulando su aporte. Esta respuesta se debe tomar con precaución, ya que para confirmar esta hipótesis es necesario realizar más pruebas similares con diferentes polímeros o solventes.

Finalmente, se recomienda la desactivación de los grupos terminales si se va a trabajar con oligómeros individuales, mientras que para conjuntos de conforméromos esto es opcional, pues no genera un aporte significativo a los resultados. De aquí en adelante, se simulará con estos grupos desactivados.

4.5. Geometría molecular inicial

Durante la polimerización del PLA existen variaciones en como estas moléculas se orientan en el espacio tridimensional. El ácido láctico al ser una molécula quiral, presenta dos imágenes especulares distintas entre sí, conocidas como enantiómeros, que en este caso se llaman L-láctico y D-láctico. Aunque poseen la misma fórmula molecular, estas diferencias provocan que tengan distintas propiedades físicas y químicas (Barret, 2025).

Hasta el momento se han realizado las predicciones utilizando una representación simple del PLA. Pero el polímero utilizado en este estudio está compuesto por un 98% de L-láctico y un 2% de D-láctico (Frone et al., 2022). Teniendo esto en cuenta, en esta sección se analizarán los efectos, de utilizar una representación inicial más exhaustiva del polímero, creando una molécula en *TmoleX* siguiendo la conformación que entrega el L-láctico conocido como PLLA debido a su predominancia, como se muestra en la figura 4.8.

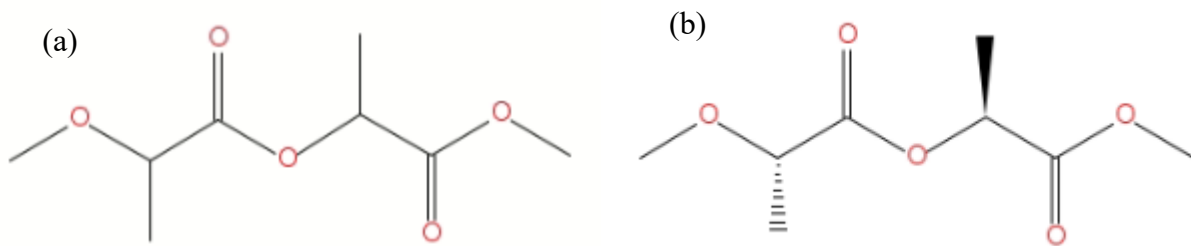


Figura 4.8. (a) Oligómero inicial utilizado de PLA. (b) Oligómero inicial de PLLA.

A continuación, se presenta un gráfico donde se compara la precisión de los resultados al utilizar una representación simple del PLA respecto a una más exhaustiva como lo es el PLLA.

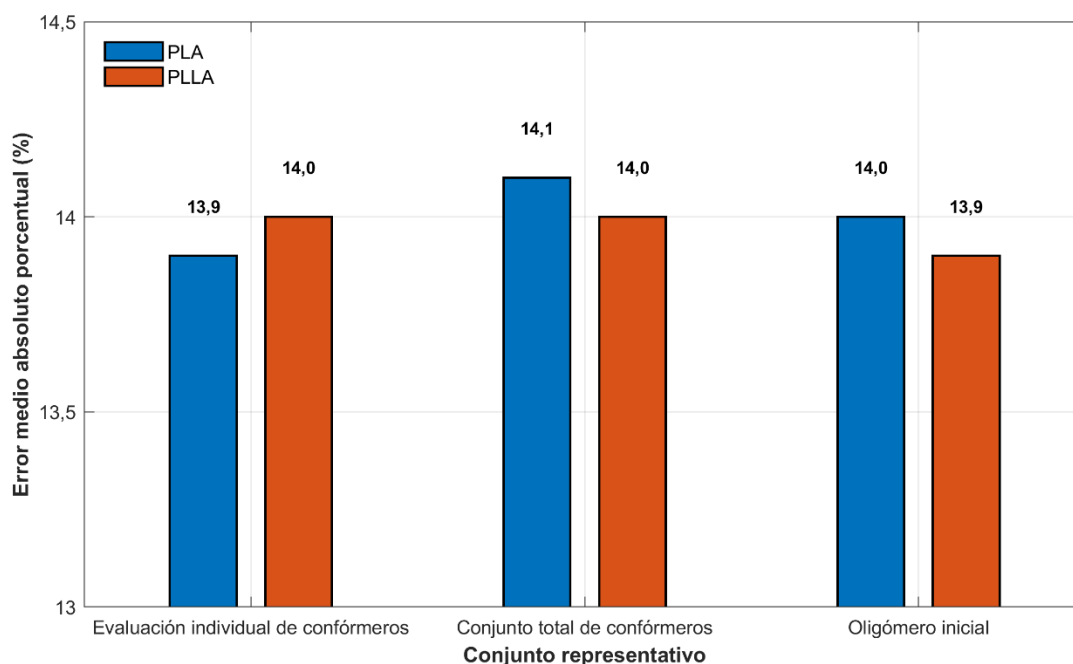


Figura 4.9. Error absoluto medio porcentual respecto a las simulaciones realizadas de PLA y PLLA.

En la figura 4.9, se observan mejoras en la predicción respecto al oligómero inicial y el conjunto total de conformeros, confirmando la hipótesis que una representación geométrica más cercana a la realidad genera mejores resultados.

4.6. Dato experimental de referencia para obtener la energía libre de fusión

Hasta el momento se han realizado las predicciones utilizando como referencia experimental la solubilidad del PLA en cloroformo a 40 °C, en esta sección se analizará los efectos de utilizar como referencia los datos experimentales a 30 y 40 °C. A continuación, se presentan los gráficos correspondientes.

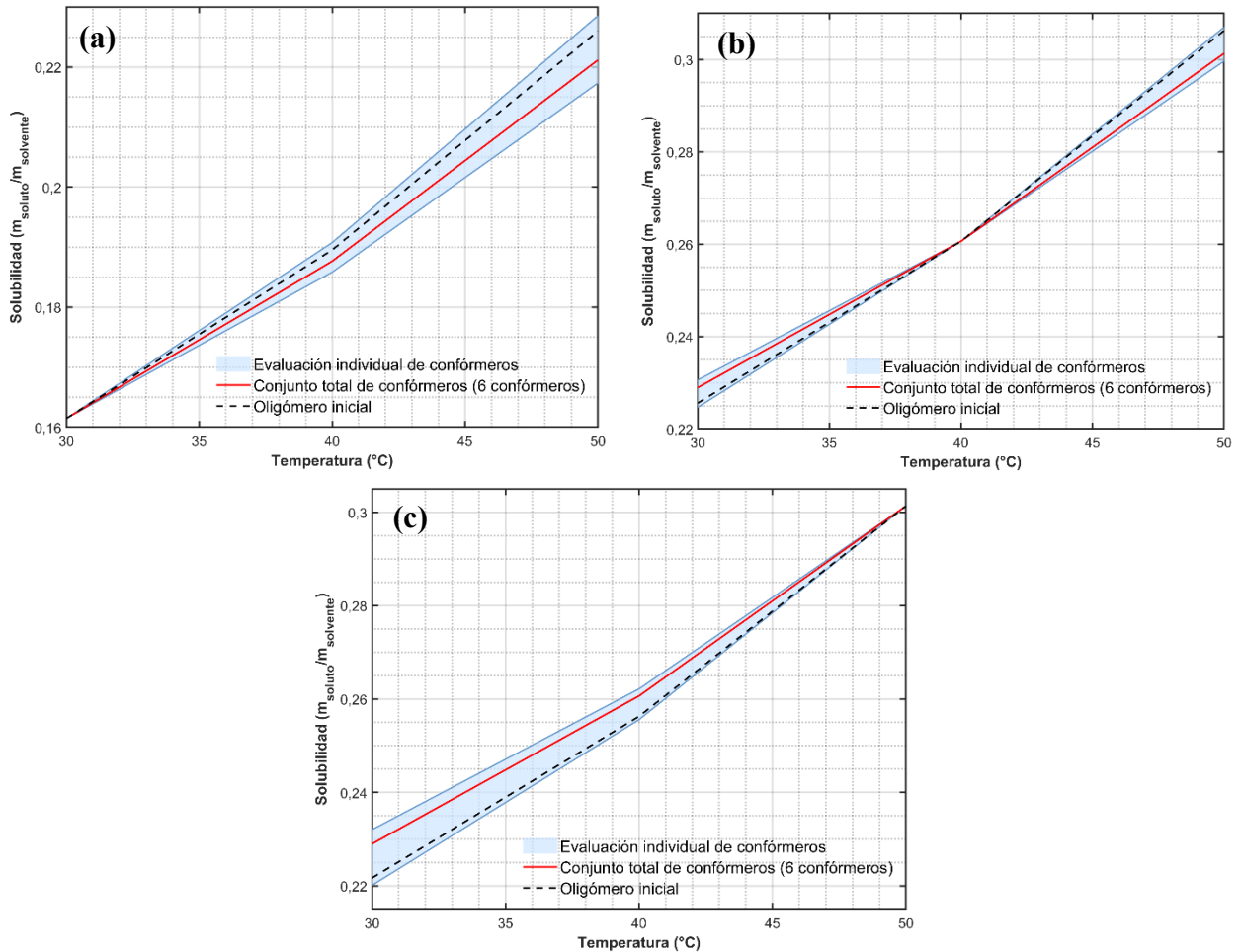


Figura 4.10. Solubilidades simuladas del PLA en cloroformo para evaluación individual de confórmers, conjunto total y molécula inicial utilizando método 1, grupos terminales desactivados y oligómero inicial de PLLA para (a) referencia de solubilidad a 30 °C (b) referencia de solubilidad a 40 °C (c) referencia de solubilidad a 50 °C. Para conocer los resultados individuales de cada confórmer y conjunto de confórmers revisar figuras 7.44 a 7.46 y tablas 7.8 a 7.10 respectivamente de anexos.

De los gráficos (a) y (c) de la figura 4.10 se desprende que el rango de solubilidad para la evaluación individual de confórmers va aumentando a medida que se aleja de la temperatura de referencia, esto podría deberse a que la energía libre de fusión se calculó basándose en un dato experimental específico, por lo que alejarse de este punto de referencia provoca un aumento en la incertidumbre de las predicciones, acentuando aún más las diferencias que existen entre los diferentes confórmers y sus resultados.

A continuación, se realizará una comparativa del error en las predicciones para estas diferentes referencias:

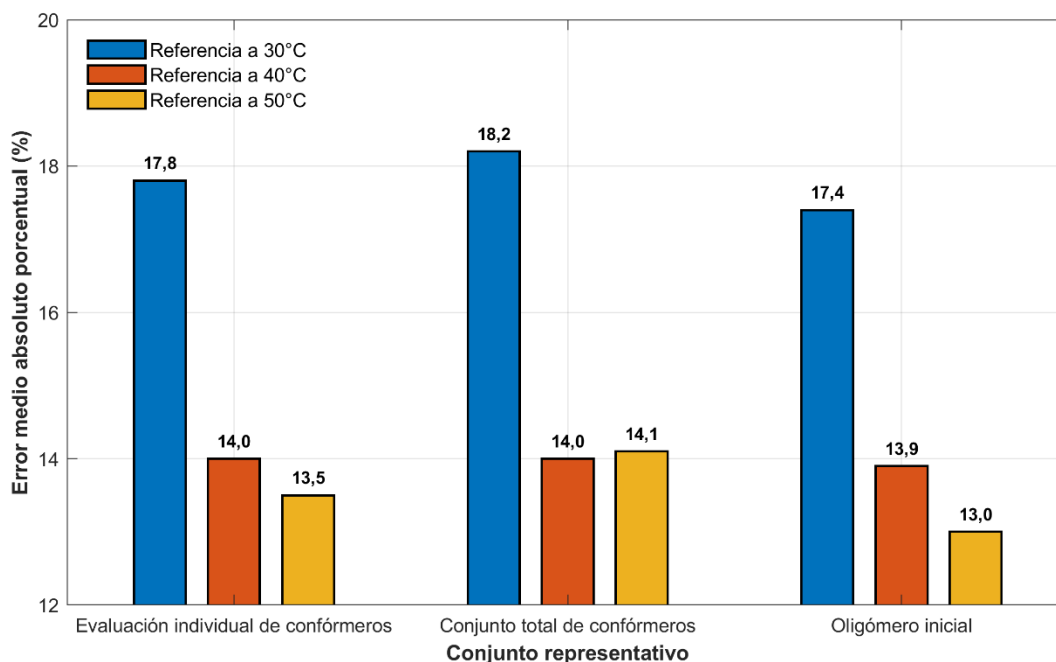


Figura 4.11. Error absoluto medio porcentual de las predicciones realizadas para diferentes referencias de solubilidad.

Como se expone en el gráfico de la figura 4.11 existe un error significativo para la referencia a 30 °C, esto debido a lo mencionado en el punto 4.2, demostrando la importancia de entregar un dato de solubilidad que sea fiable. Por otro lado, las predicciones a 40 y 50 °C se mantienen dentro del mismo rango de error.

Se recomienda que, a la hora de realizar pruebas experimentales de solubilidad para encontrar la energía libre de fusión, estas se realicen a la mayor temperatura posible para evitar que la referencia utilizada se vea afectada por la viscosidad, fenómeno que ralentiza el proceso de manera importante debido a la gelificación.

4.7. Extrapolación de las predicciones a otros solventes

Una vez establecido todos los parámetros estudiados, se verificará si los datos experimentales utilizados para un solvente específico, en este caso cloroformo, puede ser extrapolado para predecir solubilidad con otros solventes como es el caso de 1,4-dioxano (DX) y tetrahidrofurano (THF). Para esto tomaremos como dato experimental, la solubilidad de PLA en cloroformo a 40 °C para obtener

la energía libre de fusión y con esto realizar predicciones en los solventes anterior mencionados. A continuación, se presentan los resultados y los errores respectivos al conjunto total de conformeros y el oligómero inicial.

Tabla 4.6. Solubilidad simulada para conjunto total de conformeros y su error medio absoluto respecto a los datos experimentales.

Solvente	Solubilidad	Error relativo (%)
1,4-Dioxano	0,125	150,1
Tetrahidrofurano	0,136	5,42

Tabla 4.7. Solubilidad simulada para oligómero inicial de *TmoleX* y su error medio absoluto respecto a los datos experimentales.

Solvente	Solubilidad	Error relativo (%)
1,4-Dioxano	0,245	391,1
Tetrahidrofurano	0,235	81,0

Las tablas indican una desviación considerable si se utiliza únicamente el oligómero inicial. Estos resultados pueden explicarse por el hecho de que se está utilizando una referencia respectiva a un solvente para realizar predicciones con otros solventes, causando que una correcta representación de la macromolécula real sea aún más importante, donde los resultados son más sensibles a cambios en los potenciales químicos.

Por otro lado, se observa una sobreestimación relevante respecto al 1,4-dioxano, caso similar al estudio de Zhou et al. (2021) donde las predicciones con solventes con bajas solubilidades también tendían a sobre predecir las solubilidades, marcando una clara tendencia.

Es debido a esto que, si se busca realizar predicciones para un único solvente y ver como varía su solubilidad a diferentes temperaturas, se recomienda utilizar el oligómero inicial simulada en *TmoleX*, ya que, a lo largo de estos resultados, demostró ser una representación confiable que se mantiene cercano en resultados respecto al conjunto total de conformeros. Con esto existen importantes ahorros de tiempo, puesto que no es necesario obtener los conformeros.

Por otro lado, si se busca utilizar una referencia de solubilidad para tener resultados respecto a diferentes solventes y a diferentes temperaturas, es necesario buscar los conformeros y utilizar el conjunto total de estos.

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda la extrapolación de una referencia de solubilidad, solamente cuando se conoce la compatibilidad entre el polímero y el solvente a estudiar, esto podría respaldarse mediante un cálculo empírico preliminar, utilizando parámetros como los de Hansen. En caso contrario, si no se conoce bien la compatibilidad del sistema a evaluar, no se recomienda realizar una extrapolación, debido a la probabilidad de obtener una sobreestimación en los resultados, si la solubilidad es baja en el sistema.

5. Conclusiones

El método experimental empleado resultó ser útil para encontrar solubilidades preliminares para diversos solventes de manera simultánea y a bajos costos de materias primas. Sin embargo, para fines de este estudio habría sido preferible obtener resultados experimentales más precisos, que permitieran evaluar las predicciones de una manera más exacta y confiable. Esto debido a que la solubilidad se determinó de manera visual, por lo que los resultados se ven permeados por la subjetividad de los criterios del observador que esté realizando el experimento. A ello se suman las dificultades propias del sistema, en este caso, la alta viscosidad en ciertas condiciones experimentales, aumentando considerablemente el tiempo para alcanzar el equilibrio de solubilidad.

Se recomienda para futuras investigaciones, realizar estos experimentos con métodos más rigurosos, ya sea por espectrofotometría, punto de enturbiamiento o técnicas gravimétricas. Sin embargo, la utilización de estos métodos dependerá igualmente del sistema polímero-solvente que se busque evaluar, ya que dependerá de las propiedades fisicoquímicas, como es el caso de la viscosidad.

En cuanto a las predicciones de solubilidad del ácido poliláctico en solventes orgánicos, se buscó evaluar los efectos de diversos parámetros de simulación y determinar los mejores ajustes respecto a la precisión de los resultados en relación con los experimentales, con el fin de establecer un protocolo de simulación que entregue valores precisos a un bajo costo computacional para este polímero.

Los parámetros críticos más importantes son los referentes a la representación geométrica del polímero. En cuanto a la obtención de confórmeros, se optó por utilizar la plantilla de trabajo *BP-TZVP-COSMO* de *COSMOconf* dado que, con su criterio de selección basada en la estabilidad geométrica, entregó resultados efectivos con la ventaja de realizarlo de manera automática. Por otro lado, sobre el largo de cadena, se estableció que un oligómero de 2 monómeros es suficiente para representar a la macromolécula real, sin embargo, la utilización de un único monómero daría resultados similares. Esto se debe a las leves mejoras que se obtienen al aumentar el largo de cadena, atribuyéndolo a la rigidez molecular del PLA.

Una vez establecido los parámetros principales, se revisó parámetros estructurales secundarios. En cuanto a la desactivación de los grupos terminales, aunque la mejora es leve respecto al oligómero inicial y nula al utilizar el conjunto total de confórmeros, se decidió por implementarlo debido a los marginales costos computacionales. En lo que concierne a la estructura inicial de simulación, se

estableció el uso de una geometría más precisa respecto al polímero que se utilizó durante el periodo experimental, es decir, el ácido-L-láctico (PLLA), resultando en mejoras leves tanto para el conjunto total de conformeros como en el oligómero inicial. Por último, se evaluó el punto de referencia de solubilidad utilizado para obtener la energía libre de fusión ΔG_{fus} , donde se concluye que es recomendable la utilización de solubilidades a altas temperaturas, para mermar los efectos negativos de la viscosidad y entregar una estimación más representativa.

Finalmente, se evaluó la posibilidad de extrapolar un valor experimental de referencia, para la predicción de solubilidad en otros solventes. De los resultados obtenidos se concluyó que, para este caso, es de suma importancia una representación detallada de la macromolécula real. La diferencia en las predicciones respecto al conjunto total de conformeros y el oligómero inicial es considerable, siendo esta última la que presenta una mayor desviación en relación con los datos experimentales. Se estableció que, si el objetivo es ver cómo se comporta la solubilidad a cambios de temperatura en un único solvente, basta con utilizar el oligómero inicial. Por otro lado, si se busca realizar predicciones con diferentes solventes, es necesario obtener los conformeros representativos de la molécula, pero teniendo precaución con aquellos solventes que entreguen bajas solubilidades como el caso del 1,4-dioxano, ya que *COSMOtherm* tiende a sobre predecir los resultados.

Si se continúa con esta investigación, se recomienda continuar con los experimentos de solubilidad utilizando una mayor cantidad de solventes a diferentes temperaturas, utilizar las otras opciones que ofrece *COSMOtherm* para obtener la energía libre de fusión ΔG_{fus} , además de analizar el uso de la contribución combinatoria de volumen libre de Elbro et al. que permite el manejo de compuestos que no tienen una superficie o volumen bien definidos, como lo son los polímeros, resultando en mejores aproximaciones a la realidad. Con esto, se puede lograr conseguir un protocolo robusto con lo que respecta a predicciones termodinámicas del ácido poliláctico.

6. Referencias

- Aparício, S. C., Resende, J. V. M., Ribeiro, B. D., & Marrucho, I. M. (2025). Dissolution-precipitation of plastic waste: Current position and potential as green recycling technique. *ChemSusChem*, *18*(11). <https://doi.org/10.1002/cssc.202500018>
- Barret. (2023, septiembre 1). PLLA vs PDLA vs PDLLA: What's the difference? *My WordPress*. <https://polylactide.com/plla-vs-pdla-vs-pdlla/>
- Bannwarth, C., Ehlert, S., & Grimme, S. (2019). GFN2-xTB—An Accurate and Broadly Parametrized Self-Consistent Tight-Binding Quantum Chemical Method with Multipole Electrostatics and Density-Dependent Dispersion Contributions. *Journal Of Chemical Theory And Computation*, *15*(3), 1652-1671. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.8b01176>
- BIOVIA, Dassault Systèmes, COSMOtherm, San Diego: Dassault Systèmes, 2024.
- Casasola, R., Thomas, N. L., Trybala, A., & Georgiadou, S. (2014). Electrospun poly lactic acid (PLA) fibres: Effect of different solvent systems on fibre morphology and diameter. *Polymer*, *55*(18), 4728–4737. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2014.06.032>
- Chang, R. (2018). *Chemistry*. McGraw-Hill Education.
- Daub, W., & Seese, W. (2005). *Química*. Pearson Educación.
- Eckert, F., & Klamt, A. (2002). Fast solvent screening via quantum chemistry: COSMO-RS approach. *AIChE Journal. American Institute of Chemical Engineers*, *48*(2), 369–385. <https://doi.org/10.1002/aic.690480220>
- Frone, A. N., Popa, M. S., Uşurelu, C. D., Panaitescu, D. M., Gabor, A. R., Nicolae, C. A., Raduly, M. F., Zaharia, A., & Alexandrescu, E. (2022). Bio-Based Poly(lactic acid)/Poly(butylene sebacate) Blends with Improved Toughness. *Polymers*, *14*(19), 3998. <https://doi.org/10.3390/polym14193998>
- Haynes, W. M. (Ed.). (2016). *CRC handbook of chemistry and physics* (97a ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781315380476>
- Kahlen, J., Masuch, K., & Leonhard, K. (2010). Modelling cellulose solubilities in ionic liquids using COSMO-RS. *Green Chemistry*, *12*(12), 2172–2181. <https://doi.org/10.1039/C0GC00200C>

- Karimi, M. (2011). *Diffusion in Polymer Solids and Solutions*. InTech. <https://doi.org/10.5772/23436>
- Karnik, A. V., & Hasan, M. (2021). Basic concepts of structure and stereochemistry. En *Stereochemistry* (pp. 3–23). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-821062-8.00011-9>
- Klamt, A., & Eckert, F. (2000). COSMO-RS: a novel and efficient method for the a priori prediction of thermophysical data of liquids. *Fluid Phase Equilibria*, 172(1), 43–72. [https://doi.org/10.1016/s0378-3812\(00\)00357-5](https://doi.org/10.1016/s0378-3812(00)00357-5)
- Klamt, A., Jonas, V., Bürger, T., & Lohrenz, J. C. W. (1998). Refinement and parametrization of COSMO-RS. *The Journal of Physical Chemistry. A*, 102(26), 5074–5085. <https://doi.org/10.1021/jp980017s>
- Maderuelo, C., Zarzuelo, A., & Lanao, J. M. (2011). Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 154(1), 2–19. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.04.002>
- Mantina, M., Chamberlin, A. C., Valero, R., Cramer, C. J., & Truhlar, D. G. (2009). Consistent van der Waals radii for the whole main group. *The Journal of Physical Chemistry. A*, 113(19), 5806–5812. <https://doi.org/10.1021/jp8111556>
- NatureWorks, Ingeo Biopolymer 4043D Technical Data Sheet; Technical Report 4; NatureWorks: Minnetonka, MN, USA, 2015.
- Neau, S. H., Bhandarkar, S. V., & Hellmuth, E. W. (1997). Differential molar heat capacities to test ideal solubility estimations. *Pharmaceutical Research*, 14(5), 601-605. <https://doi.org/10.1023/a:1012148910975>
- Pang, X., Zhuang, X., Tang, Z., & Chen, X. (2010). Polylactic acid (PLA): research, development and industrialization. *Biotechnology Journal*, 5(11), 1125–1136. <https://doi.org/10.1002/biot.201000135>
- Ronca, S. (2017). Polyethylene. En *Brydson's Plastics Materials* (pp. 247–278). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-35824-8.00010-4>
- Rudin, A., & Choi, P. (2013). Introductory Concepts and Definitions. En *The Elements of Polymer Science & Engineering* (pp. 1–62). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-382178-2.00001-8>

- Schäfer, A., Klamt, A., Sattel, D., Lohrenz, J. C. W., & Eckert, F. (2000). COSMO Implementation in TURBOMOLE: Extension of an efficient quantum chemical code towards liquid systems. *Physical Chemistry Chemical Physics: PCCP*, 2(10), 2187–2193. <https://doi.org/10.1039/B000184H>
- Walker, T. W., Frelka, N., Shen, Z., Chew, A. K., Banick, J., Grey, S., Kim, M. S., Dumesic, J. A., Van Lehn, R. C., & Huber, G. W. (2020). Recycling of multilayer plastic packaging materials by solvent-targeted recovery and precipitation. *Science Advances*, 6(47). <https://doi.org/10.1126/sciadv.aba7599>
- Weininger, D. (1988). SMILES, a chemical language and information system. 1. Introduction to methodology and encoding rules. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 28(1), 31–36. <https://doi.org/10.1021/ci00057a005>
- Wright, P. G. (1977). The variation of viscosity with temperature. *Physics education*, 12(5), 323–325. <https://doi.org/10.1088/0031-9120/12/5/012>
- Zhou, P., Sánchez-Rivera, K. L., Huber, G. W., & Van Lehn, R. C. (2021). Computational approach for rapidly predicting temperature-dependent polymer solubilities using molecular-scale models. *ChemSusChem*, 14(19), 4307–4316. <https://doi.org/10.1002/cssc.202101137>

7. Anexos

7.1. Interpretación y análisis del perfil- σ y potencial- σ

En la figura 7.1 se muestra un oligómero de PLA de 2 monómeros simulado en *TmoleX* y su densidad de carga de apantallamiento con su respectivo perfil- σ evaluando en *COSMOtherm*.

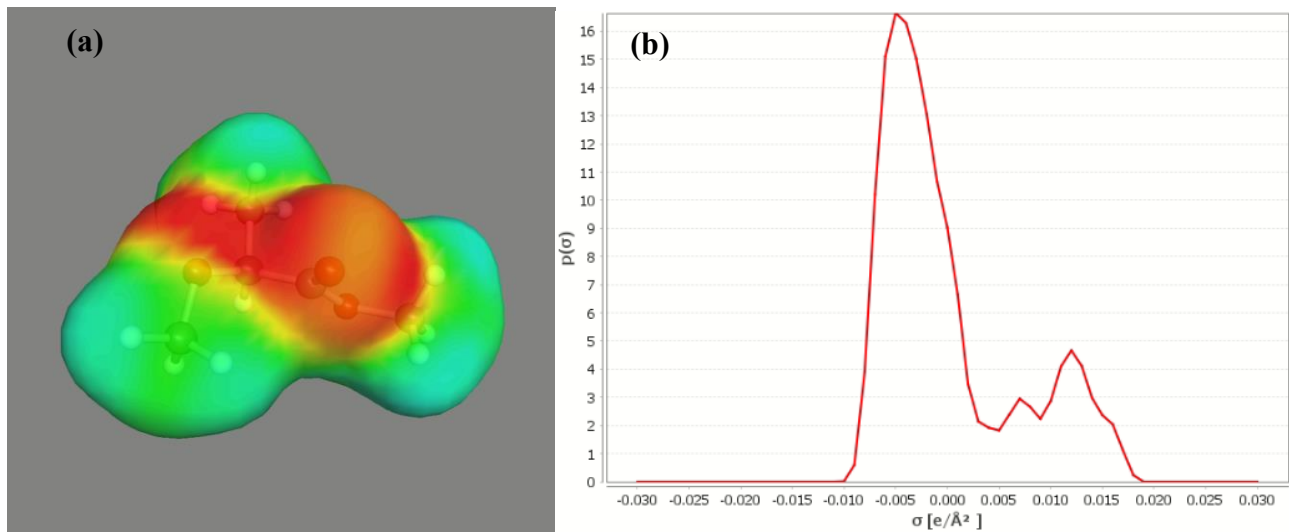


Figura 7.1. (a) Densidad de carga de apantallamiento de un oligómero de PLA con 2 monómeros (b) Perfil- σ respectivo al oligómero.

Del gráfico, el eje x es indicativo de la densidad de carga de apantallamiento de la molécula, mientras que el eje y indica el área relativa superficial de la molécula que posee un determinado valor σ . Además, se debe tener en cuenta que la polaridad molecular se encuentra invertida en los perfiles- σ , es decir, para moléculas polares positivas como el hidrógeno generan densidades de carga de apantallamiento negativas, mientras que moléculas polares negativas, como el oxígeno, generan densidades de carga de apantallamiento positivas.

El pico positivo cercano a $+0,0125 e/\text{Å}^2$ se genera debido a los oxígenos de los grupos carbonilos y ésteres presentes en la molécula. Por otro lado, el pico negativo en $-0,005 e/\text{Å}^2$ corresponde a los hidrógenos de la molécula, mientras que los carbonos aparentemente neutrales aportan a que este pico se ensanche hasta $0 e/\text{Å}^2$.

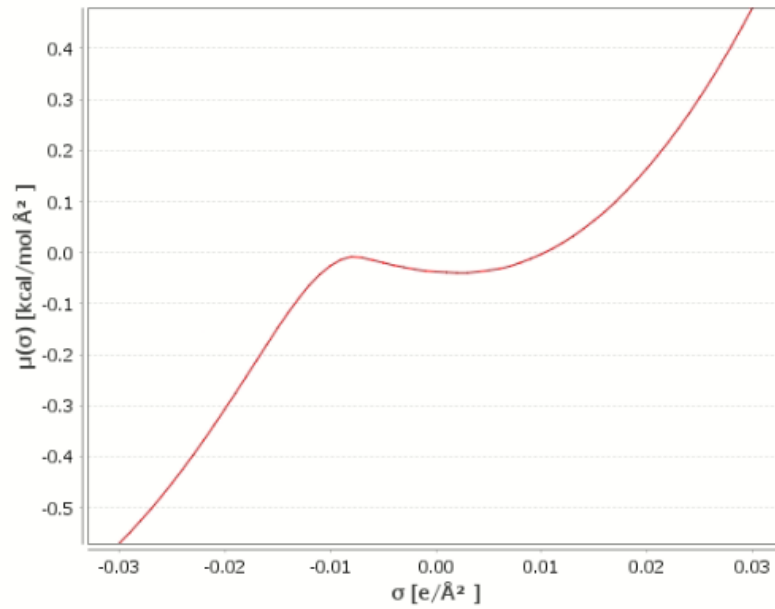


Figura 7.2. Potencial- σ de un oligómero de PLA con 2 monómeros.

Analizando el potencial- σ de la figura 7.2 se observa una curva altamente asimétrica. El lado positivo muestra un comportamiento casi parabólico, dando a entender la poca o nula capacidad de la molécula de donar enlaces hidrógeno. Mientras que el lado negativo, rápidamente se vuelve fuertemente negativo, demostrando una alta capacidad aceptora de enlaces hidrógeno. Esto debido principalmente a la presencia de enlaces carbonilo en la estructura del PLA.

7.2. Gráficos de relación masa y volumen de los solventes estudiados.

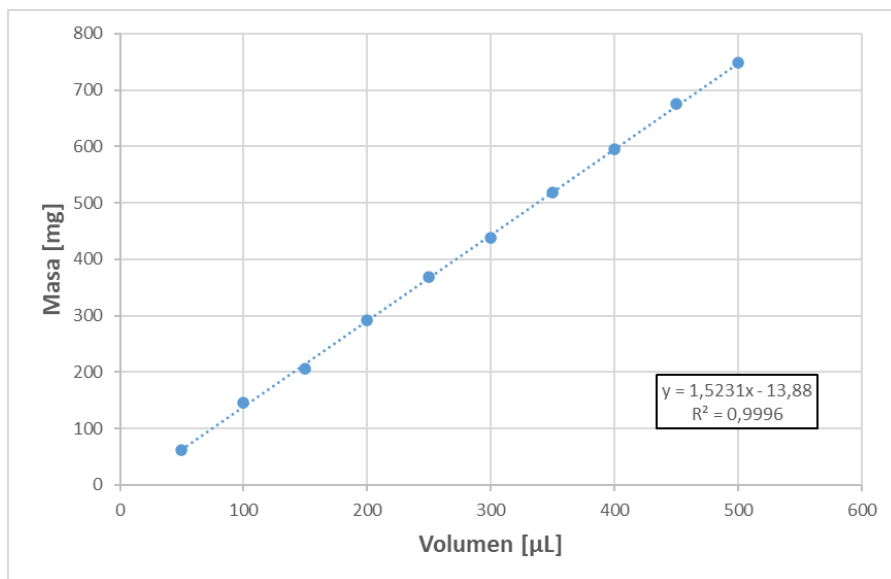


Figura 7.3. Relación entre volumen y masa de cloroformo a temperatura ambiente. [Primera prueba]

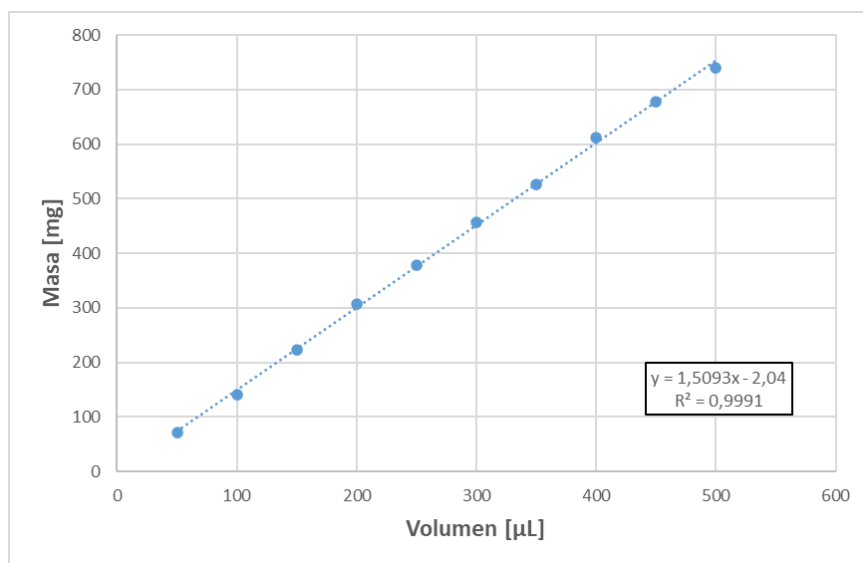


Figura 7.4. Relación entre volumen y masa de cloroformo a temperatura ambiente. [Segunda prueba]

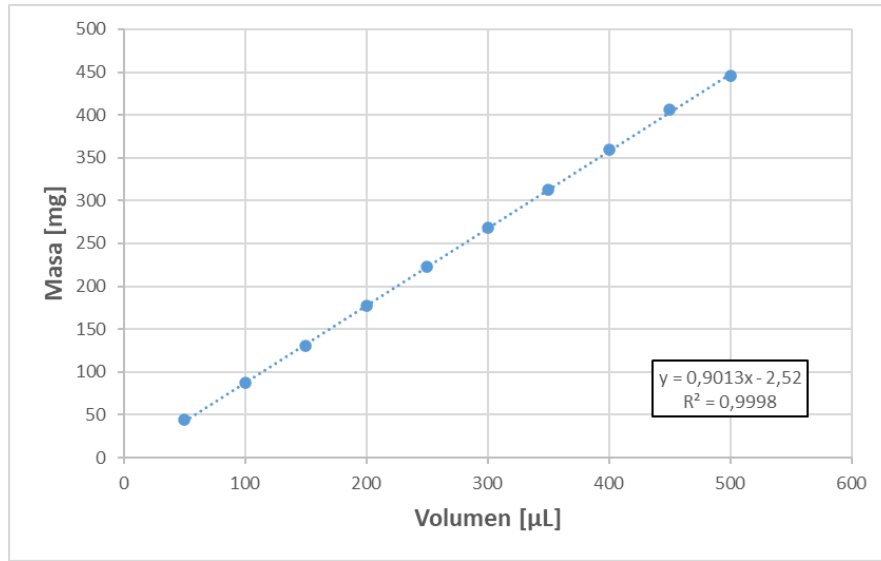


Figura 7.5. Relación entre volumen y masa de tetrahidrofurano a temperatura ambiente. [Primera prueba]

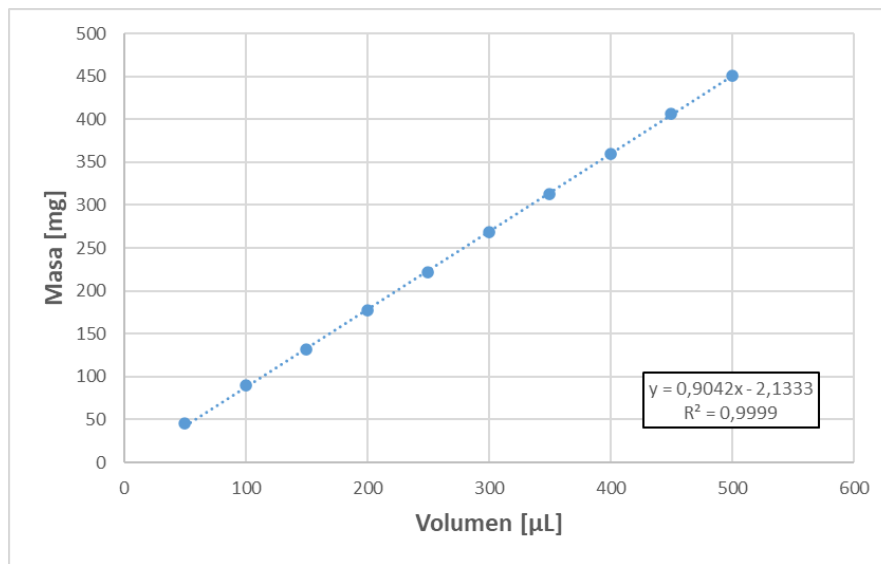


Figura 7.6. Relación entre volumen y masa de tetrahidrofurano a temperatura ambiente. [Segunda prueba]

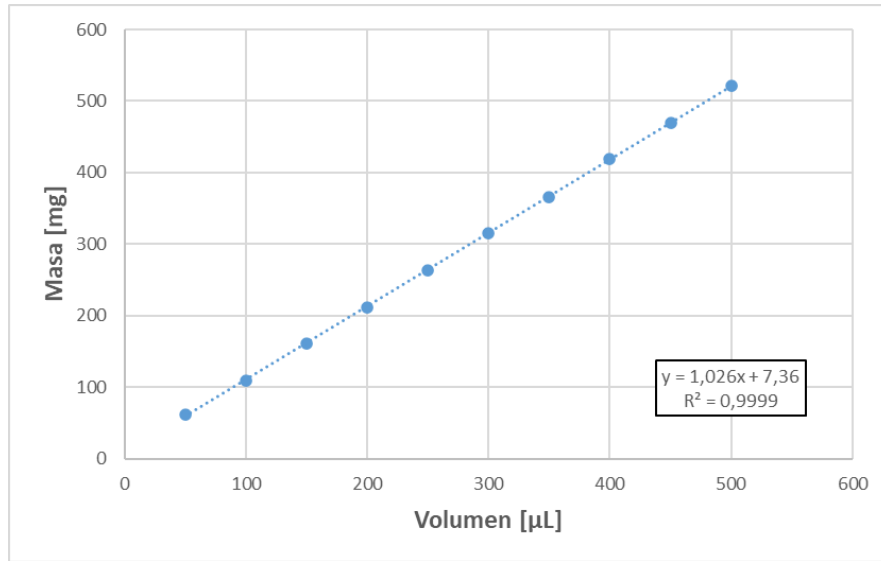


Figura 7.7. Relación entre volumen y masa de 1,4-dioxano a temperatura ambiente. [Primera prueba]

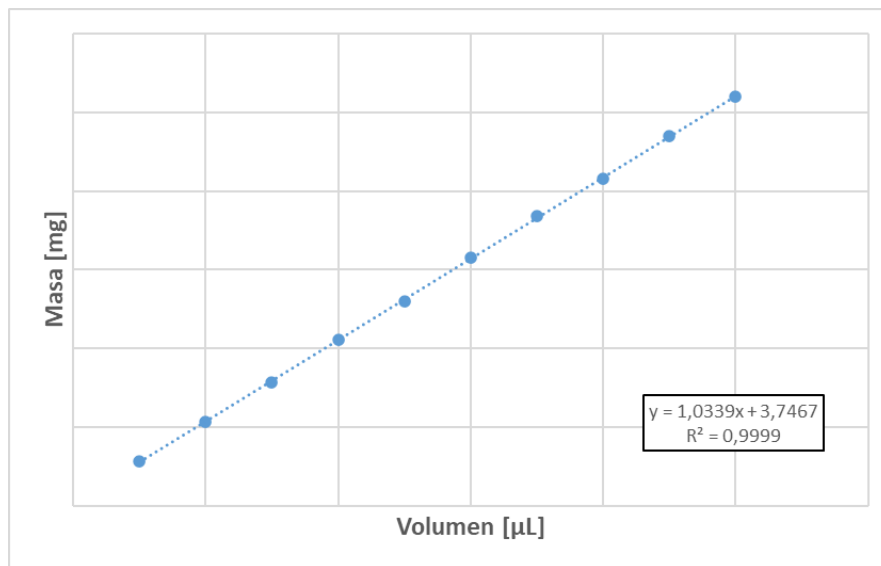


Figura 7.8. Relación entre volumen y masa de 1,4-dioxano a temperatura ambiente (25 °C) [Segunda prueba]

7.3. proporción de masa y soluto utilizados primera etapa experimental.

Tabla 7.1. Masa de soluto y solvente para llegar a las concentraciones correspondientes.

Concentración (C_i) [$m_{\text{solute}}/m_{\text{solvente}}$]	Masa PLA (m_{solute}) [g]	Masa solvente (m_{solvente}) [g]
0,1	0,0909	0,909
0,2	0,167	0,833
0,3	0,231	0,769
0,4	0,286	0,714
0,5	0,333	0,667
0,6	0,380	0,630
0,7	0,412	0,588
0,8	0,444	0,556
0,9	0,474	0,526
1	0,500	0,500

7.4. Procedimiento para construcción y simulación molecular en TmoleX.

1. Dentro del software *TmoleX* seleccionar *Draw 2D*.
2. Se abrirá una pestaña en la cual se debe dibujar la estructura de la molécula a estudiar.
3. Una vez finalizado el dibujo, presionar en *Get SMILES and close* para obtener un código *SMILES*.

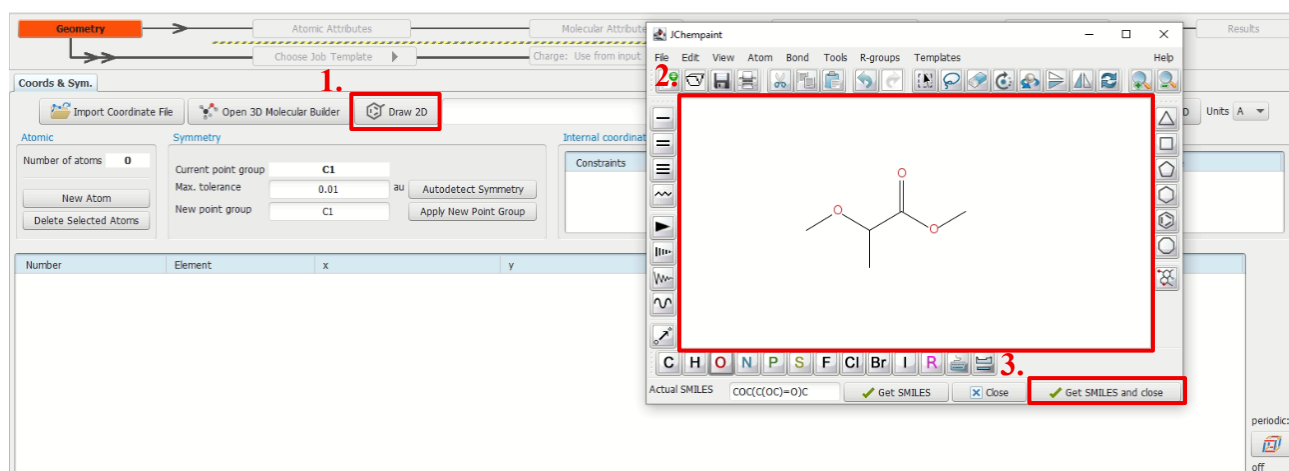


Figura 7.9. Apoyo visual del programa *TmoleX* para el paso 1, 2 y 3.

4. Con el código *SMILES*, se modelará de manera automática la estructura geométrica en 3 dimensiones al presionar *SMILES to 3D*.
5. Presionar en la pestaña *Pre Opt* para realizar una preoptimización geométrica.

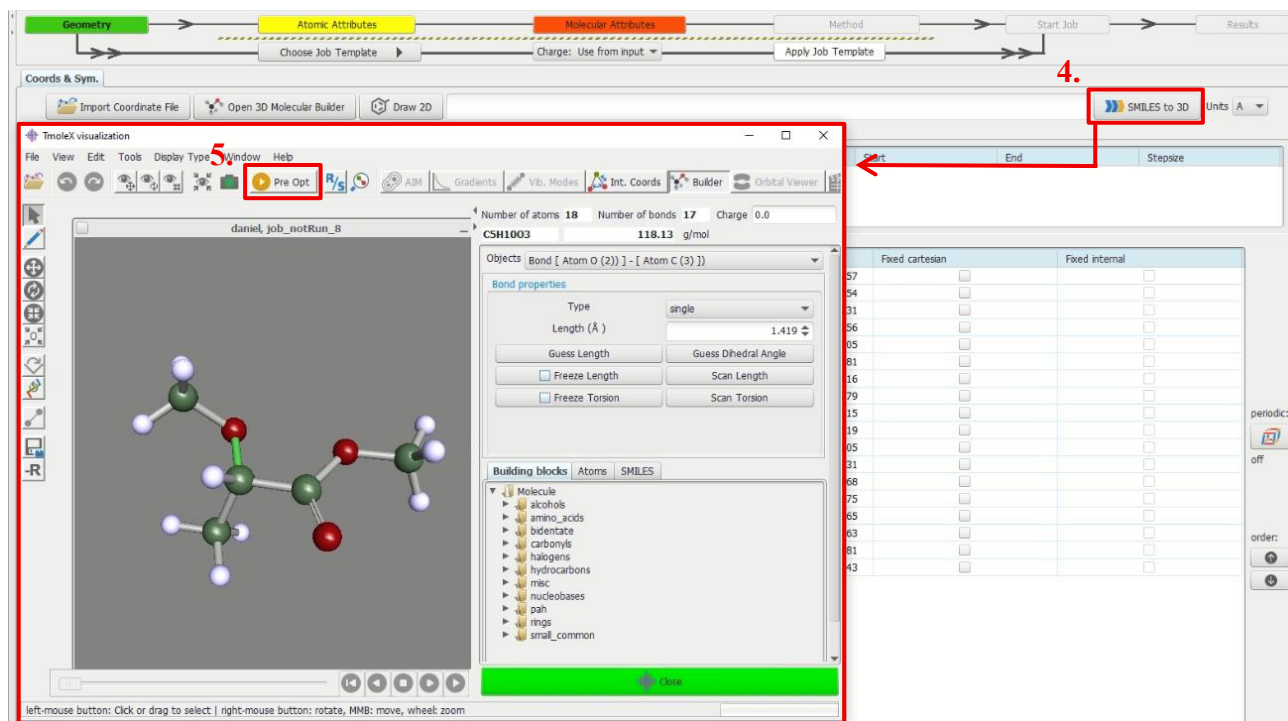


Figura 7.10. Apoyo visual del programa *TmoleX* para el paso 4 y 5.

6. Seleccionar el método *xtb* (*GFN2-xTB, Grimme group 2018*), dejando el máximo número de ciclos en 100. Luego presionar *Run* para que comience el proceso.

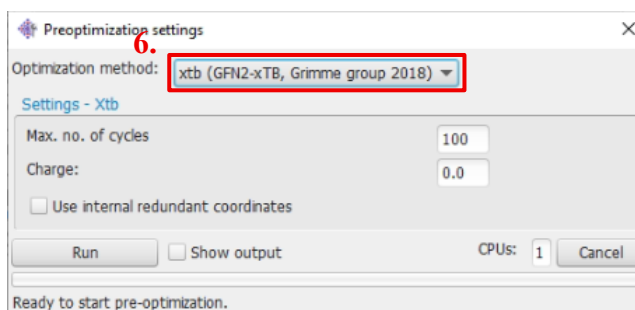


Figura 7.11. Apoyo visual del programa *TmoleX* para el paso 6.

- Una vez finalizada la preoptimización, seleccionar como plantilla de trabajo *COSMO-BP-TZVP* para finalmente presionar en *Apply Job Template*.

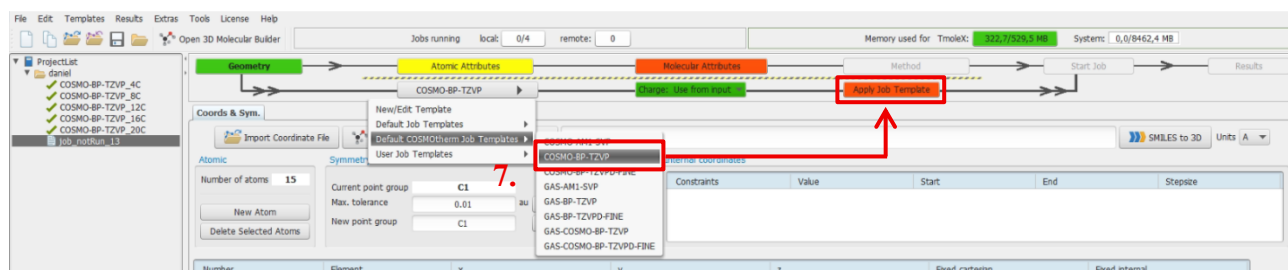


Figura 7.12. Apoyo visual del programa *TmoleX* para el paso 7.

- Seleccionar la memoria que se va a utilizar y finalmente seleccionar *Run (local)* para empezar la simulación.

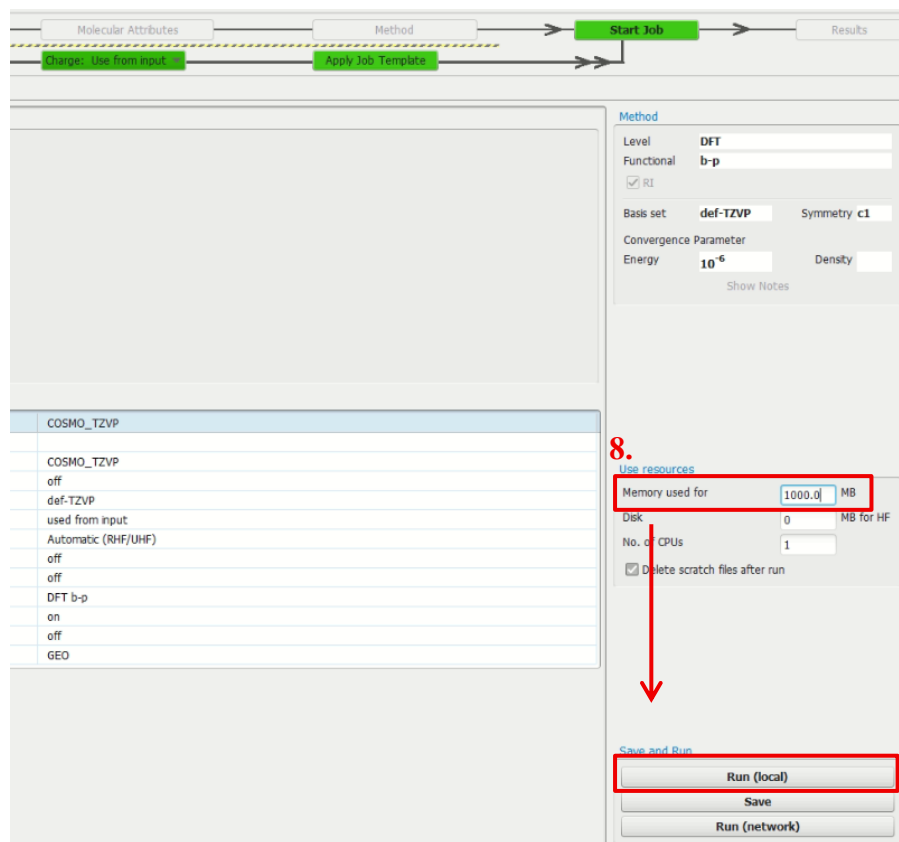


Figura 7.13. Apoyo visual del programa *TmoleX* para el paso 8.

9. Una vez finalizada la simulación se obtiene un archivo *COSMO* que contiene la densidad de carga de apantallamiento de la molécula.

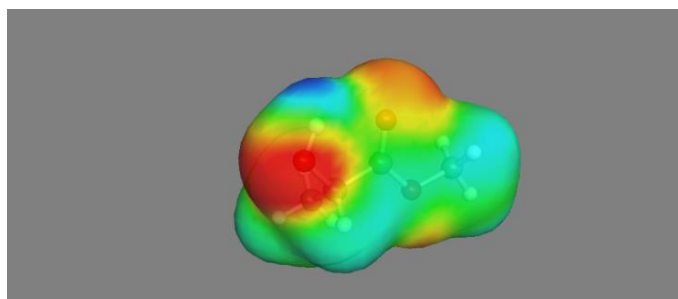


Figura 7.14. Apoyo visual del programa *TmoleX* para el paso 9.

7.5. Procedimiento para simulación de conformeros en COSMOconf.

1. Abrir nueva pestaña de trabajo en *COSMOconf* y agregar a través de la pestaña “*Add Conformer(s)*” el archivo *COSMO* que se obtuvo de la simulación de *TmoleX*.

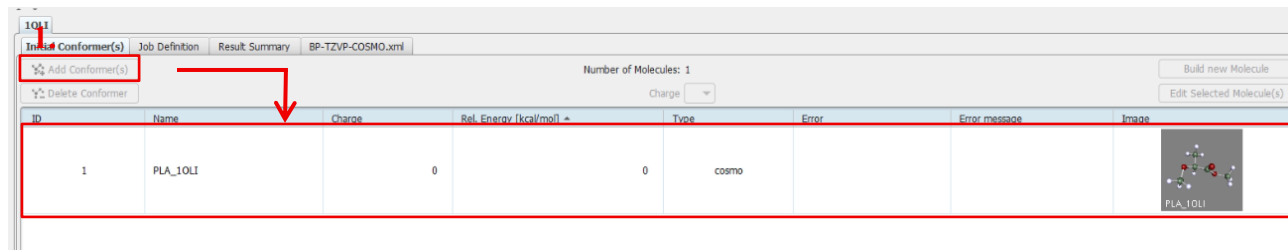


Figura 7.15. Apoyo visual del programa *COSMOconf* para el paso 1.

2. Para el método 1 se debe seleccionar la plantilla de trabajo *BP-TZVP-COSMO* en la pestaña *Job Definition*.
3. Una vez seleccionado se mostrará la lista de todas las etapas que se realizarán para encontrar los conformeros.
4. Para el segundo método se debe seleccionar la misma plantilla, pero dejando únicamente las etapas marcadas en naranja, como se muestra en la figura 7.16.
5. Finalmente, presionar en *Run Job (local)* para iniciar la simulación.

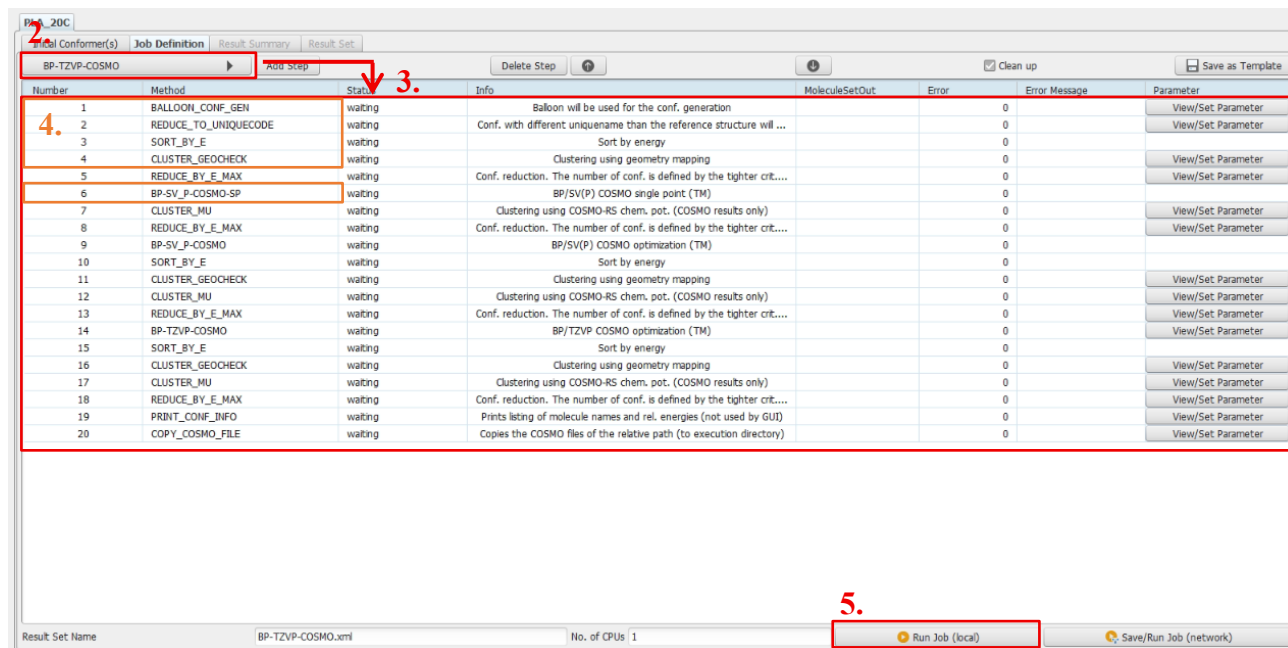
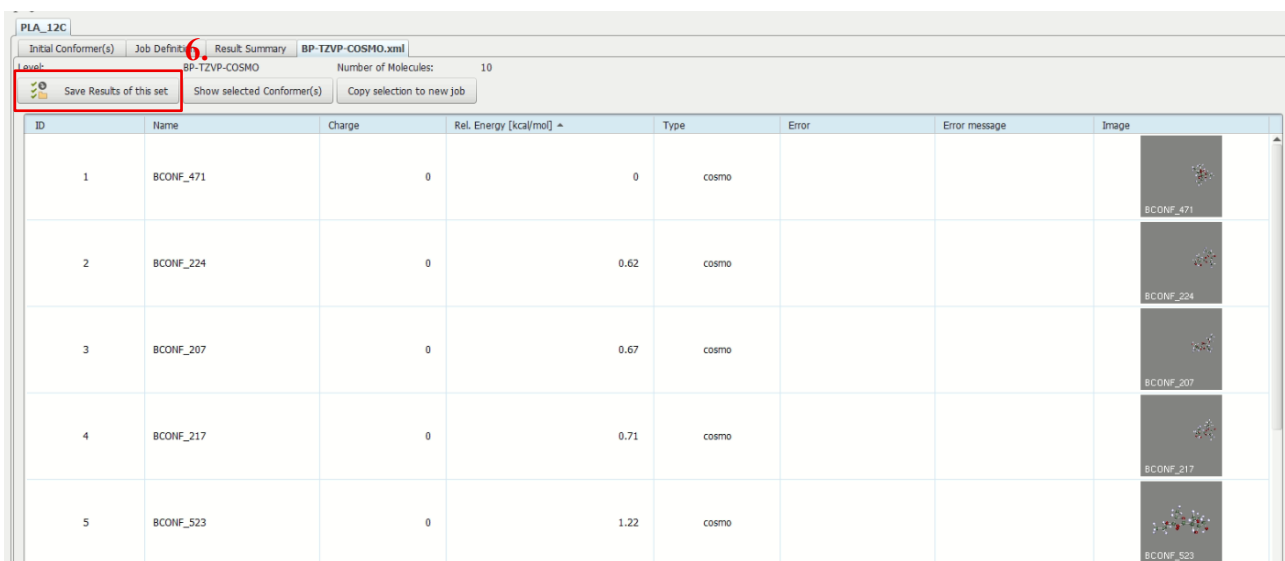


Figura 7.16. Apoyo visual del programa *COSMOconf* para el paso 2, 3, 4 y 5.

6. Una vez finalizado se obtendrá una lista con todos los conformeros simulados. A continuación, se debe guardar la lista en una carpeta presionando en *Save Results of the set*.



The screenshot shows the COSMOconf software interface. At the top, there are tabs for 'Initial Conformer(s)', 'Job Definition', 'Result Summary', and 'BP-TZVP-COSMO.xml'. Below the tabs, the 'Level' is set to 'BP-TZVP-COSMO' and the 'Number of Molecules' is 10. A red box highlights the 'Save Results of this set' button. Below the buttons is a table with the following data:






ID	Name	Charge	Rel. Energy [kcal/mol]	Type	Error	Error message	Image
1	BCONF_471	0	0	cosmo			
2	BCONF_224	0	0.62	cosmo			
3	BCONF_207	0	0.67	cosmo			
4	BCONF_217	0	0.71	cosmo			
5	BCONF_523	0	1.22	cosmo			

Figura 7.17. Apoyo visual del programa *COSMOconf* para el paso 6.

7.6. Procedimiento para simulación termodinámica en COSMOtherm

1. Abrir una nueva pestaña de trabajo y mantener el nivel de trabajo en *TZVP*.
2. Agregar las moléculas de solvente al presionar *From Database*. En la barra de búsqueda escribir la molécula que se quiere agregar.
3. Agregar la molécula de PLA y sus conformémeros al presionar *From file*, aquí se debe buscar la carpeta en donde se guardaron los archivos *COSMO* correspondientes.
4. Al seleccionar los conformémeros, *COSMOtherm* los agrupa en un único archivo.

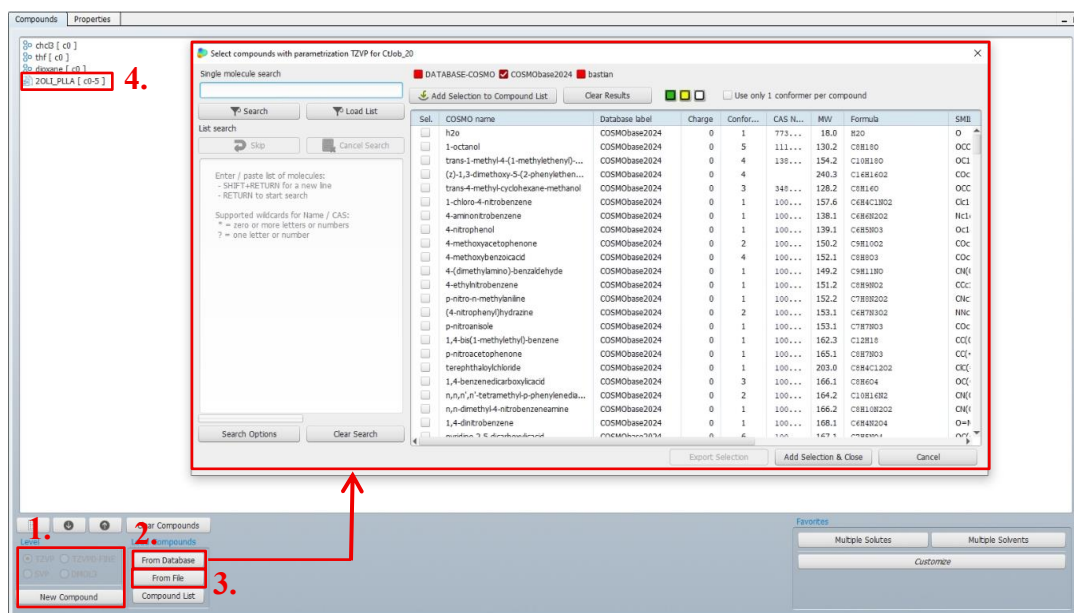


Figura 7.18. Apoyo visual del programa *COSMOtherm* para el paso 1, 2, 3, 4.

5. El archivo de conformémeros se puede descomprimir para evaluar cada molécula de manera individual.

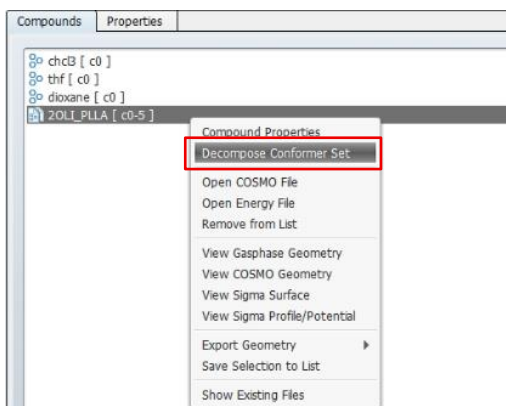


Figura 7.19. Apoyo visual del programa *COSMOtherm* para el paso 5.

- Una vez agregado los compuestos que se van a utilizar, hacer clic derecho en estos para ingresar la temperatura de fusión, paso necesario para que *COSMOtherm* realice los cálculos de solubilidad. Esto se tiene que realizar para cada una de las moléculas a excepción de las que se obtuvieron a través de la base de datos, ya que estas propiedades vienen incluidas.

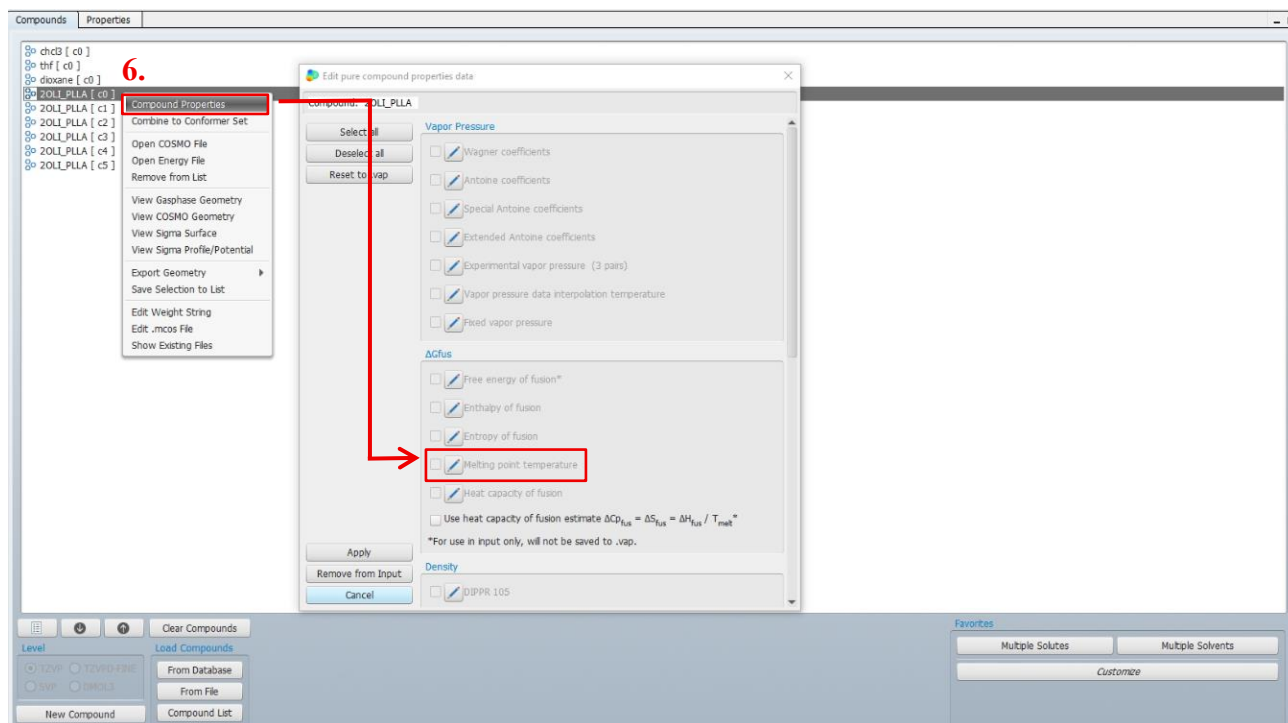


Figura 7.20. Apoyo visual del programa *COSMOtherm* para el paso 6.

- Para desactivar los grupos terminales de los oligómeros, presionar en *Edit weight String*.
- Seleccionar de la estructura los metilos terminales y establecer *Real weight* en 0.

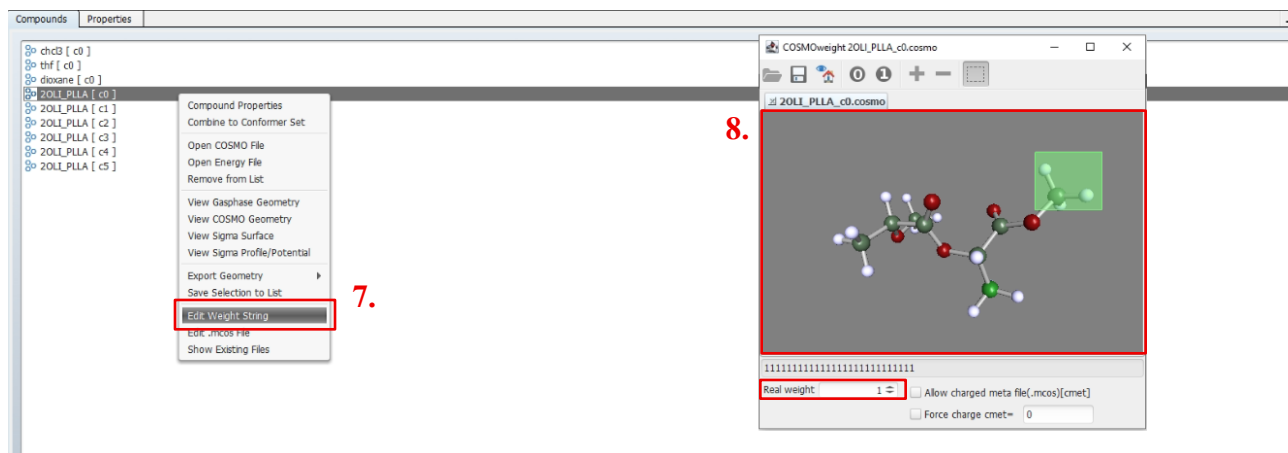


Figura 7.21. Apoyo visual del programa *COSMOtherm* para el paso 7 y 8.

9. Quedando la figura y la superficie sigma como se muestra en la figura 7.22.

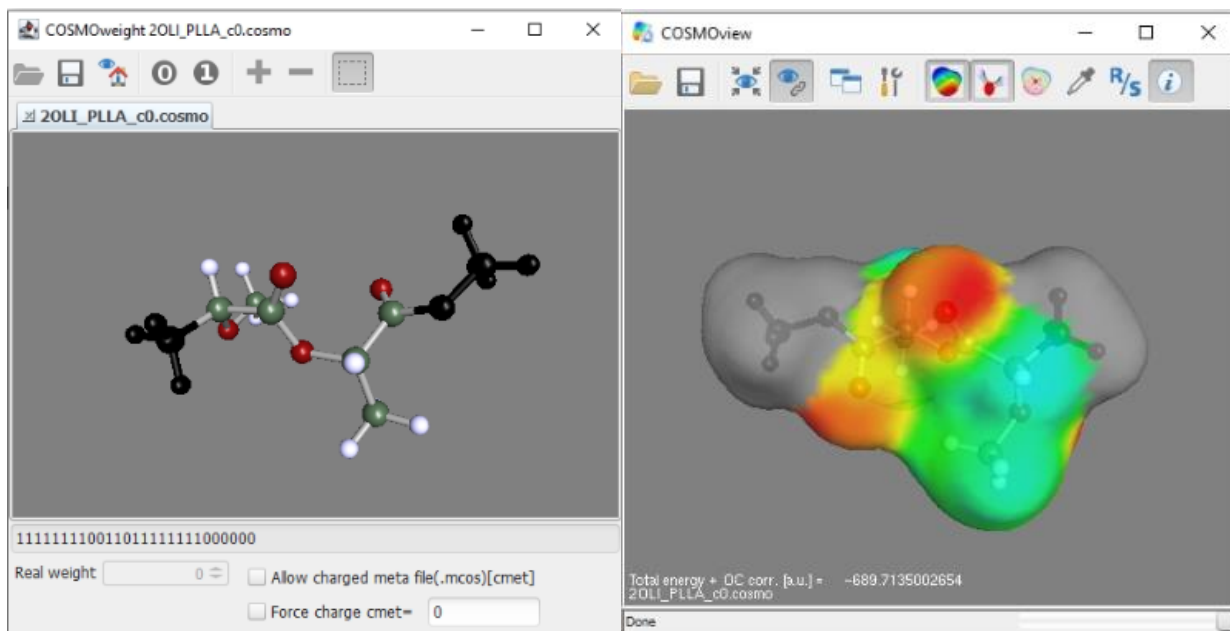


Figura 7.22. Apoyo visual del programa *COSMOtherm* para el paso 9.

10. Dirigirse a la pestaña de *Properties* y seleccionar *Multiple Solvents*.

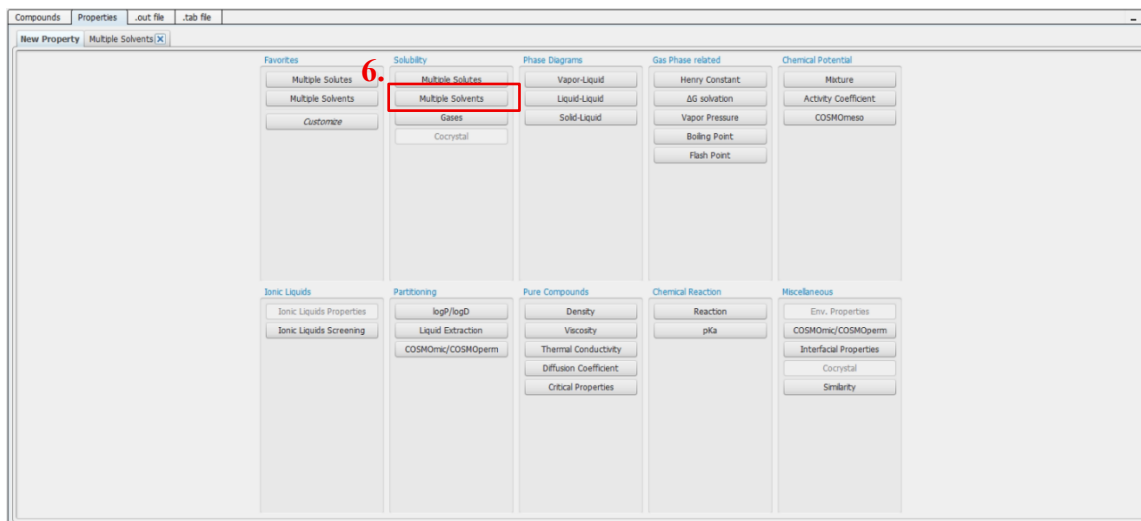


Figura 7.23. Apoyo visual del programa *COSMOtherm* para el paso 10.

11. Establecer la temperatura o rango de temperaturas que se desea evaluar.

12. Seleccionar la opción *Use Extended options* para cambiar las unidades de medida de solubilidad, en este estudio se utilizó *g/g_solvent*.

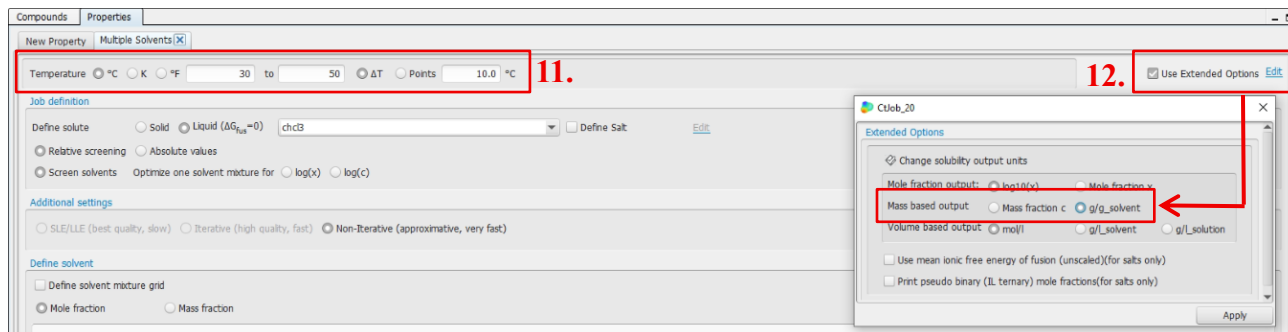


Figura 7.24. Apoyo visual del programa *COSMOtherm* para el paso 11 y 12.

13. Establecer el soluto que se va a evaluar y seleccionar *Solid*, luego seleccionar *Absolute Values*

14. Seleccionar *SLE/LLE* como método de cálculo.

15. Seleccionar *Use experimental reference solubility data* y agregar los datos de la solubilidad de referencia: Temperatura, solubilidad y solvente utilizado.

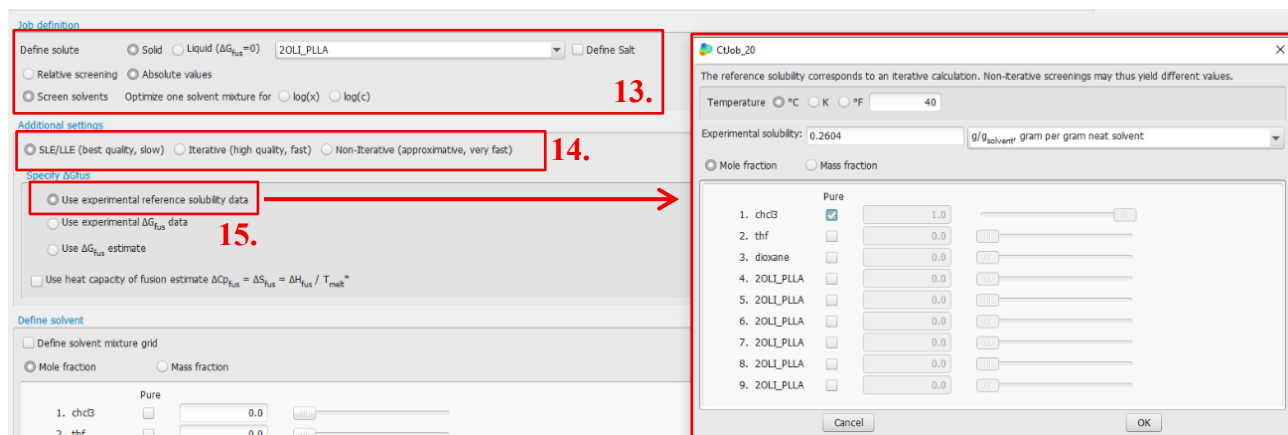


Figura 7.25. Apoyo visual del programa *COSMOtherm* para el paso 13, 14 y 15.

16. Seleccionar el solvente a estudiar, luego presionar en *Add Solvent*.



Figura 7.26. Apoyo visual del programa *COSMOtherm* para el paso 16.

17. Esta configuración se agregará a una lista para finalmente presionar en *Run Job (local)* para obtener las predicciones de solubilidad.

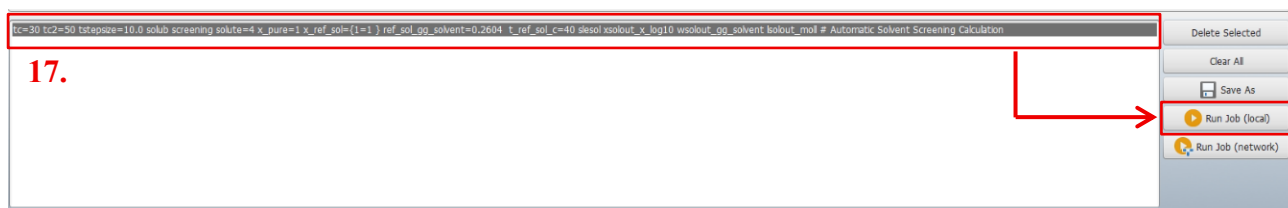


Figura 7.27. Apoyo visual del programa *COSMOtherm* para el paso 17.

7.7. Resultados experimentales visuales

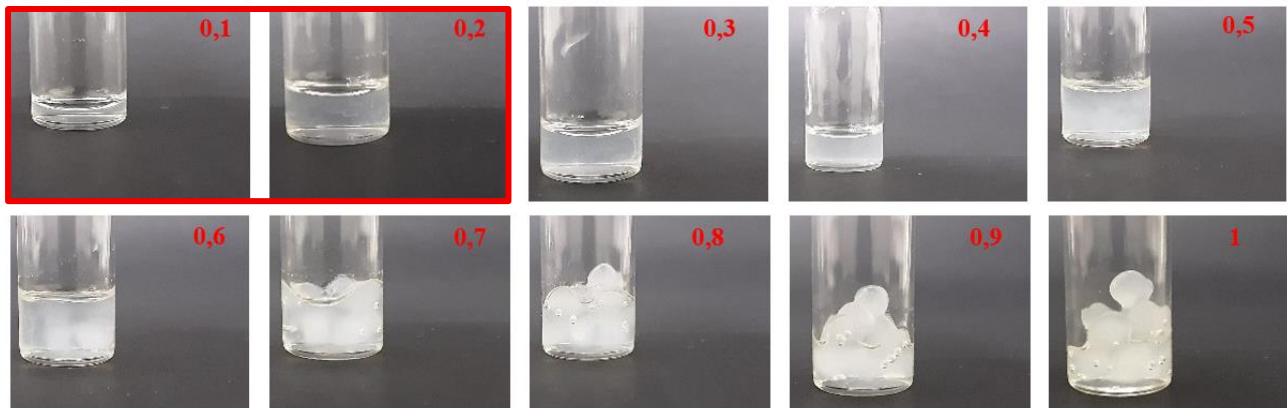


Figura 7.28. Primera etapa de solubilidad del PLA en cloroformo a 30 °C. Enmarcado en rojo el rango de solubilidad establecido.

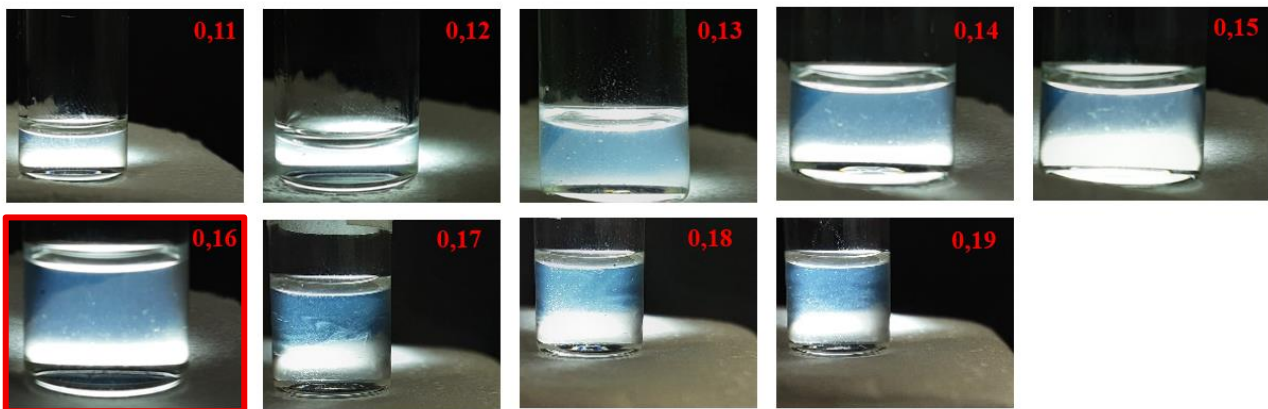


Figura 7.29. Segunda etapa de solubilidad del PLA en cloroformo a 30 °C. Enmarcado en rojo la solubilidad establecida.

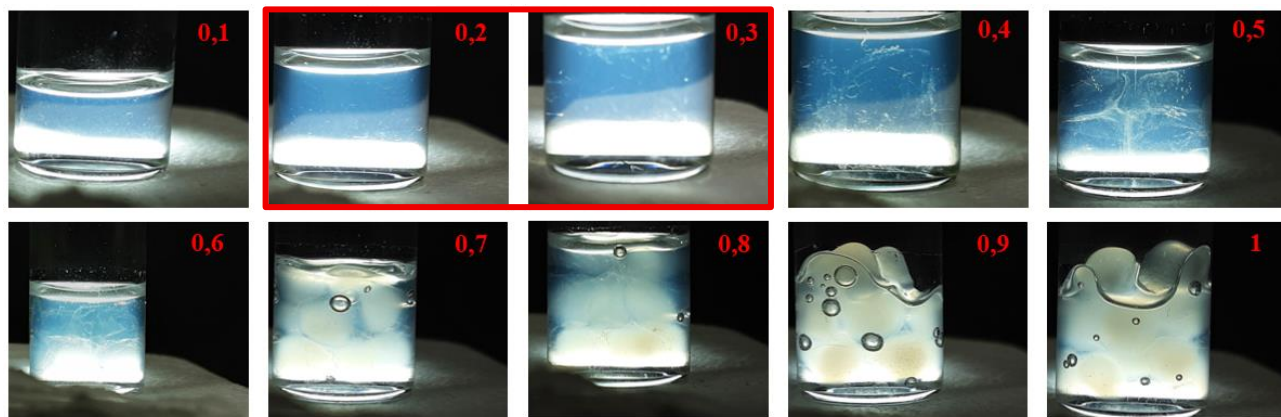


Figura 7.30. Primera etapa de solubilidad del PLA en cloroformo a 40 °C. Enmarcado en rojo el rango de solubilidad establecido.

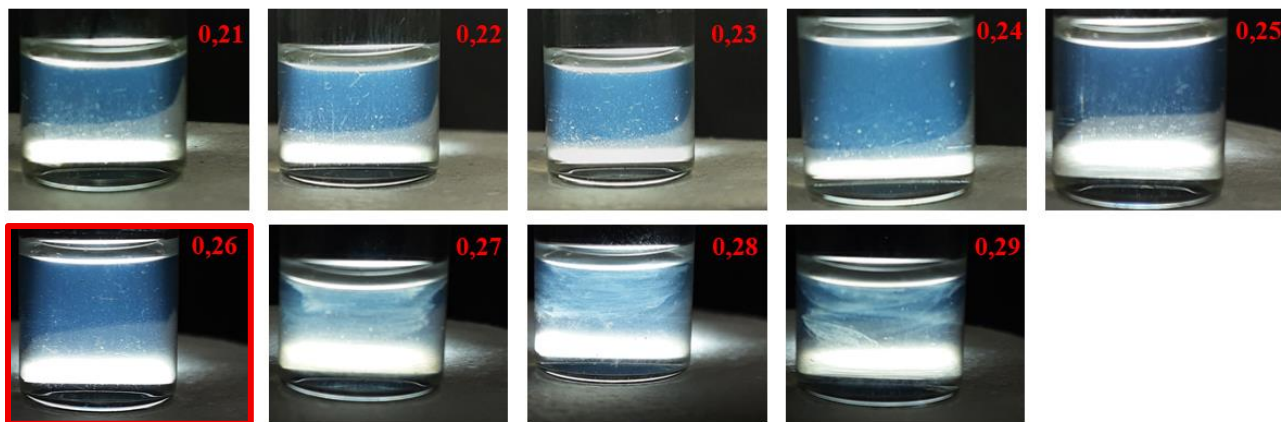


Figura 7.31. Segunda etapa de solubilidad del PLA en cloroformo a 40 °C. Enmarcado en rojo la solubilidad establecida.

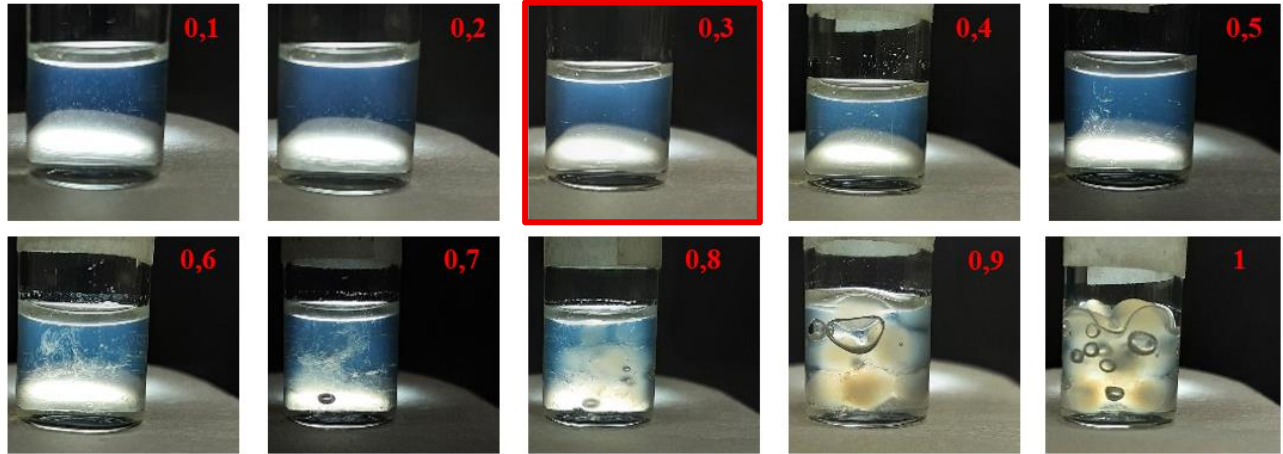


Figura 7.32. Primera etapa de solubilidad del PLA en cloroformo a 50 °C. Enmarcado en rojo la solubilidad establecida.

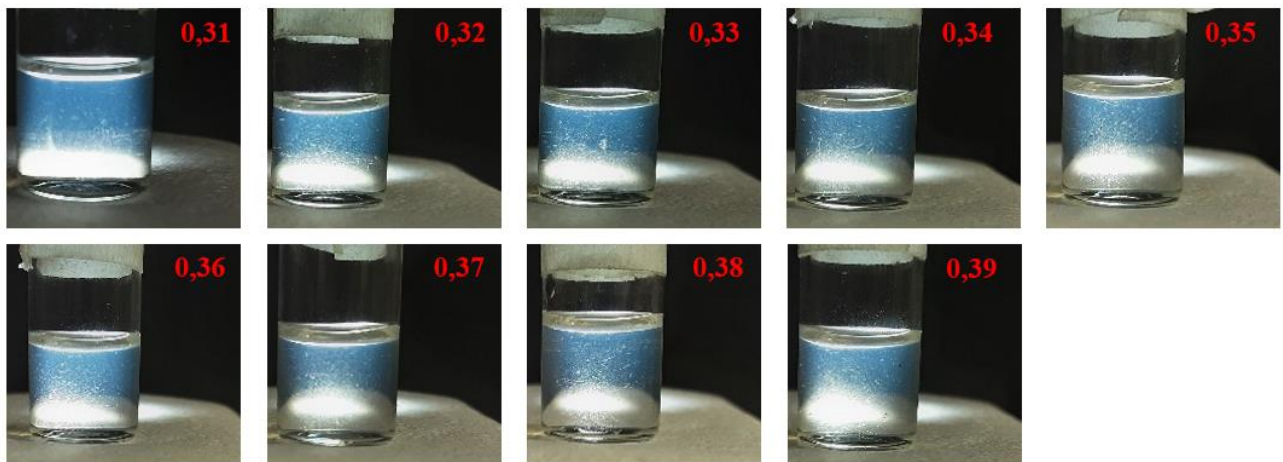


Figura 7.33. Segunda etapa de solubilidad del PLA en cloroformo a 50 °C.

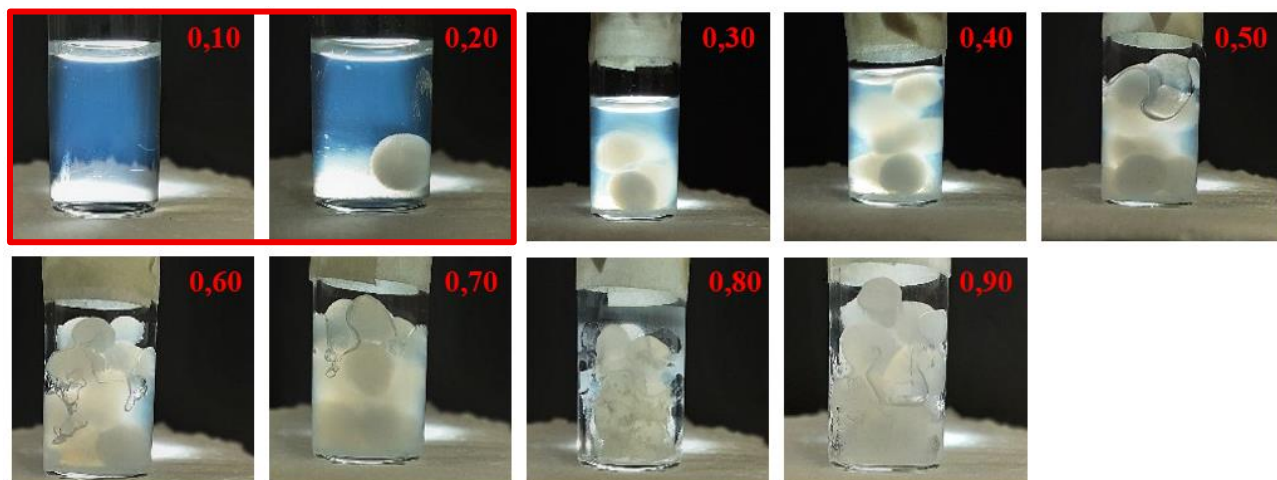


Figura 7.34. Primera etapa de solubilidad del PLA en tetrahidrofurano a 40 °C. Enmarcado en rojo el rango de solubilidad establecido.

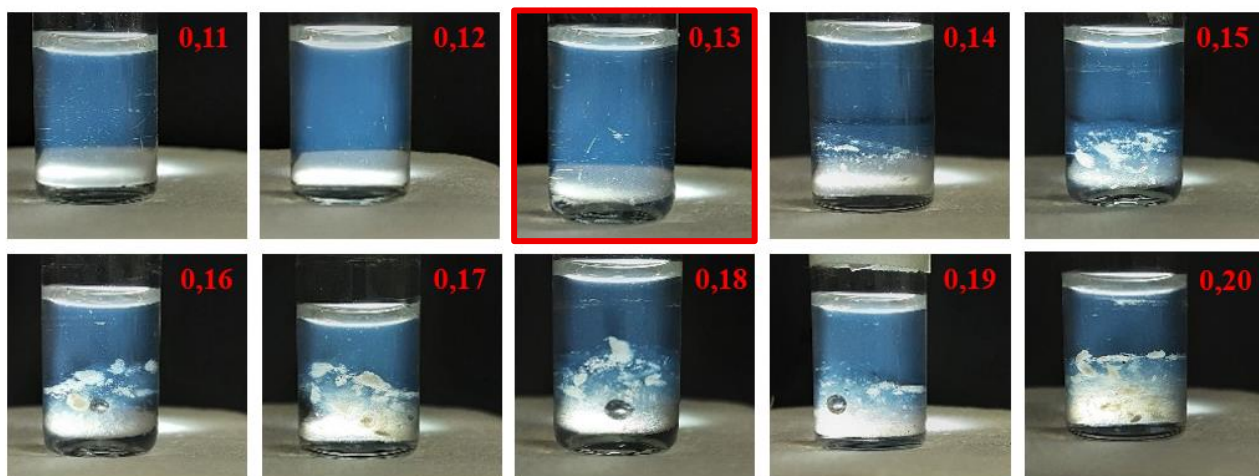


Figura 7.35. Segunda etapa de solubilidad del PLA en tetrahidrofurano a 40 °C. Enmarcado en rojo la solubilidad establecida.

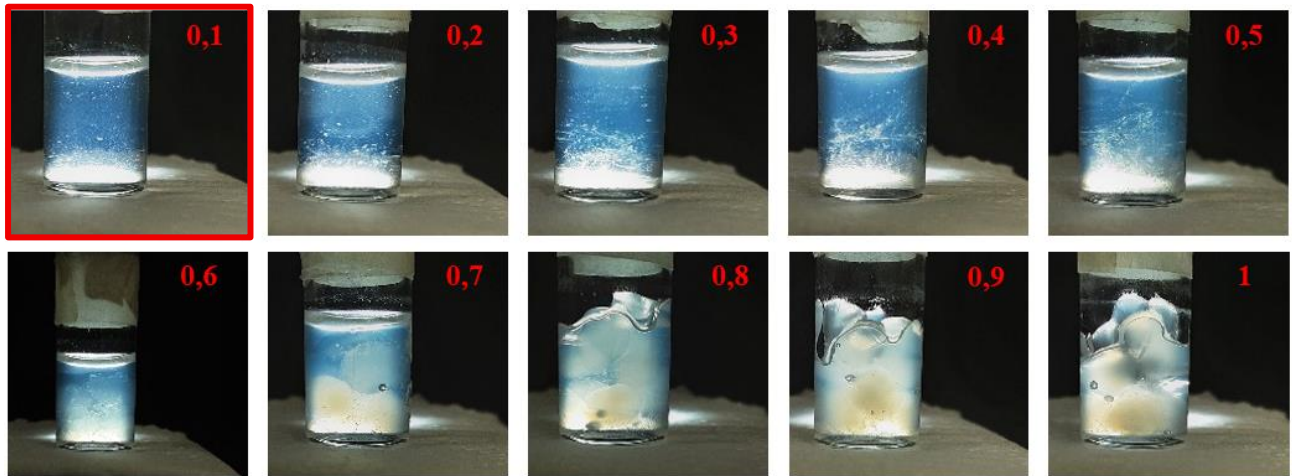


Figura 7.36. Primera etapa de solubilidad del PLA en 1,4-dioxano a 40 °C. Enmarcado en rojo el rango de solubilidad establecido.

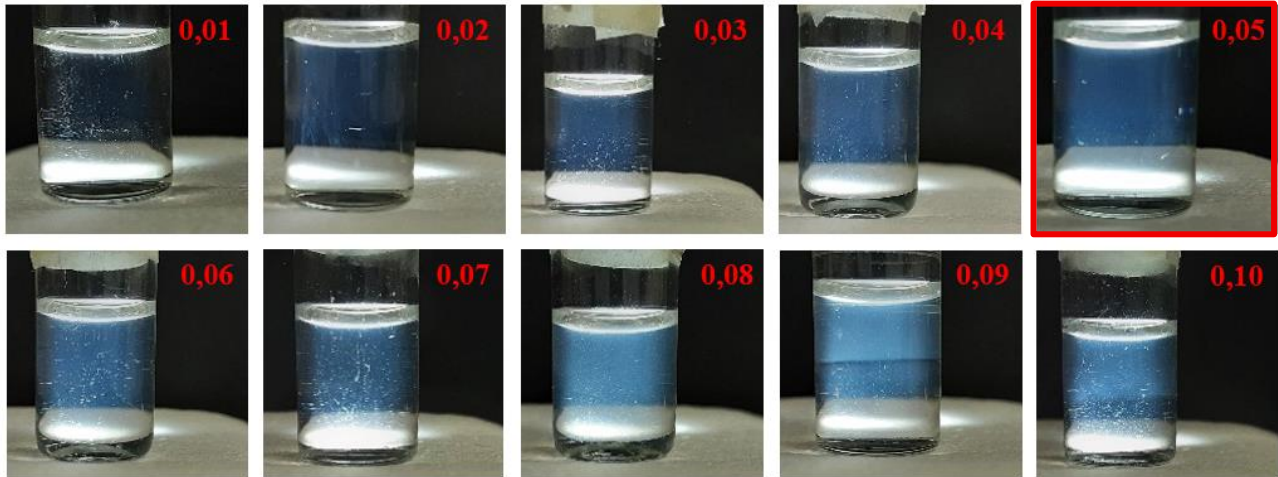


Figura 7.37. Segunda etapa de solubilidad del PLA en 1,4-dioxano a 40 °C. Enmarcado en rojo la solubilidad establecida.

7.8. Resultados de evaluación individual de confórmers.

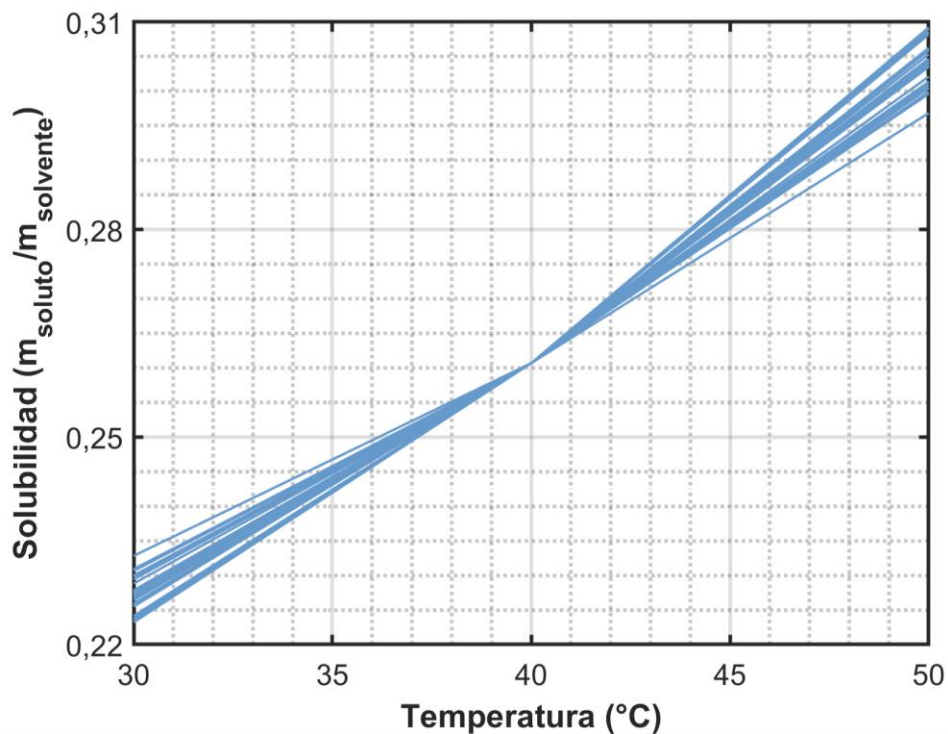


Figura 7.38. Solubilidades individuales de confórmers de un oligómero de PLA con 3 monómeros utilizando método 2.

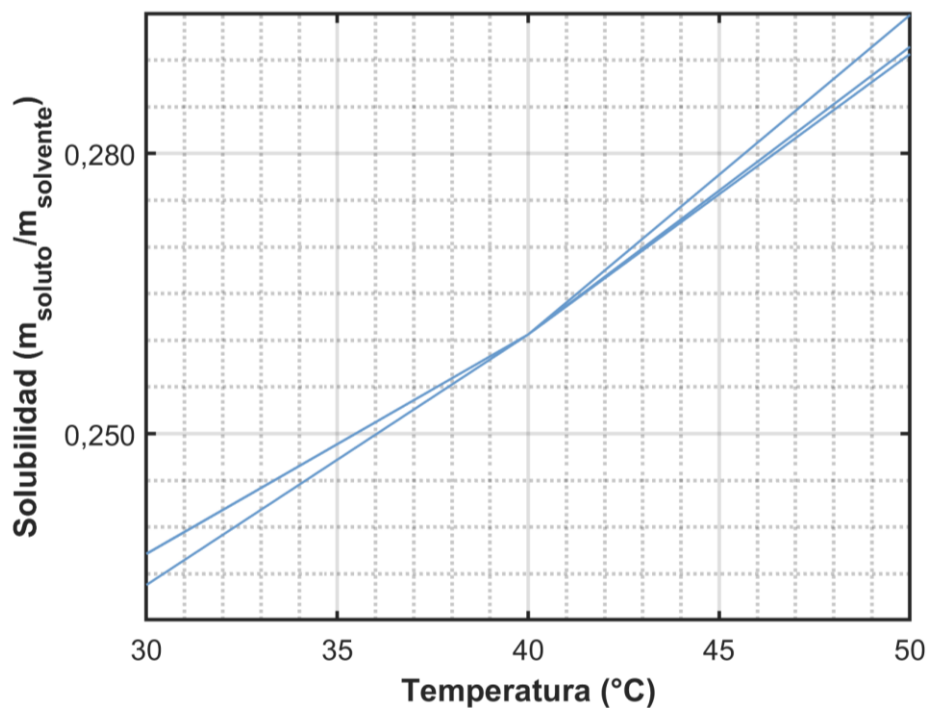


Figura 7.39. Solubilidades individuales de confórmers para 1 monómero de PLA utilizando método 1.

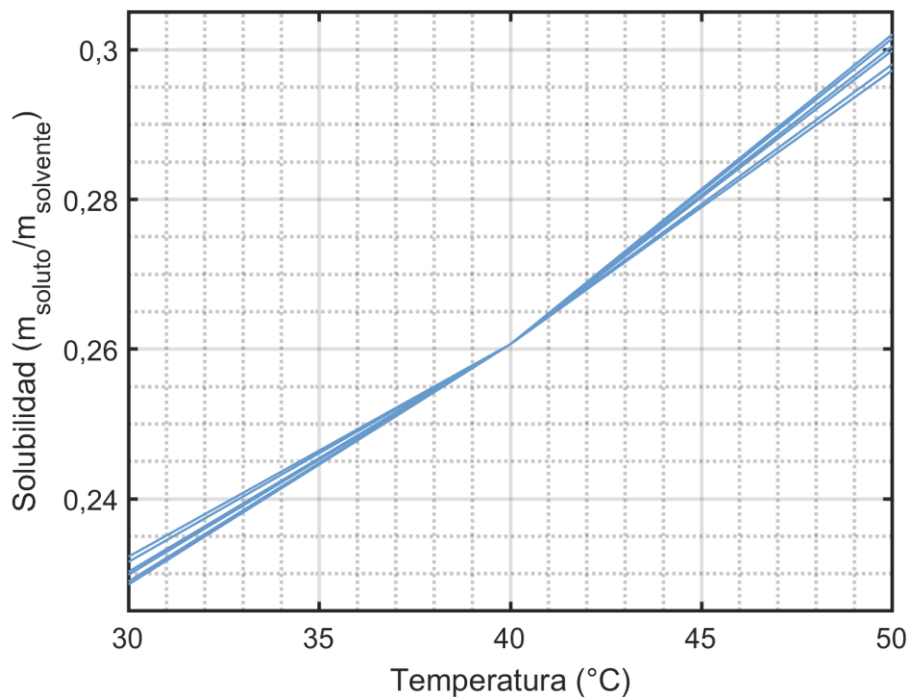


Figura 7.40. Solubilidades individuales de conformeros de un oligómero de PLA con 2 monómeros utilizando método 1.

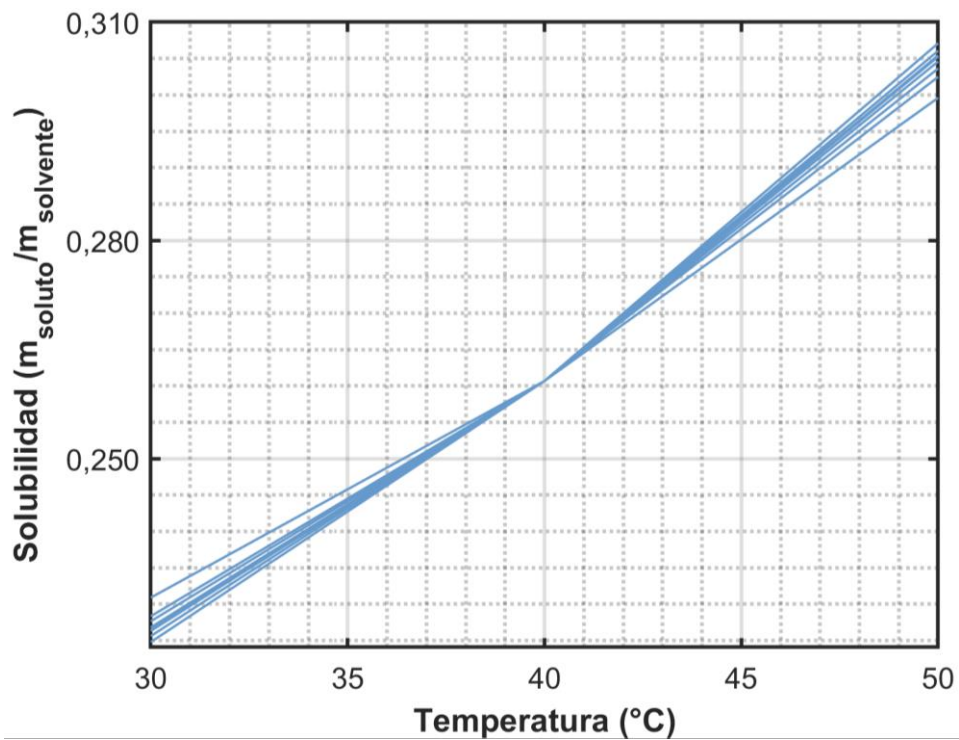


Figura 7.41. Solubilidades individuales de confórmers de un oligómero de PLA con 3 monómeros utilizando método 1.

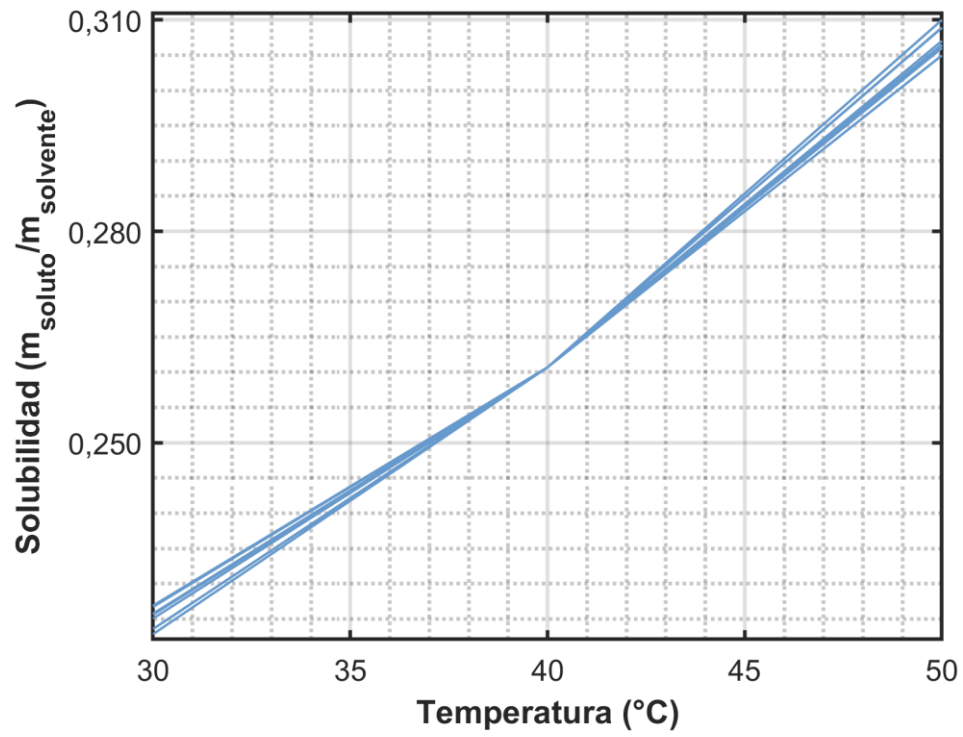


Figura 7.42. Solubilidades individuales de confórmers de un oligómero de PLA 4 monómeros utilizando método 1.

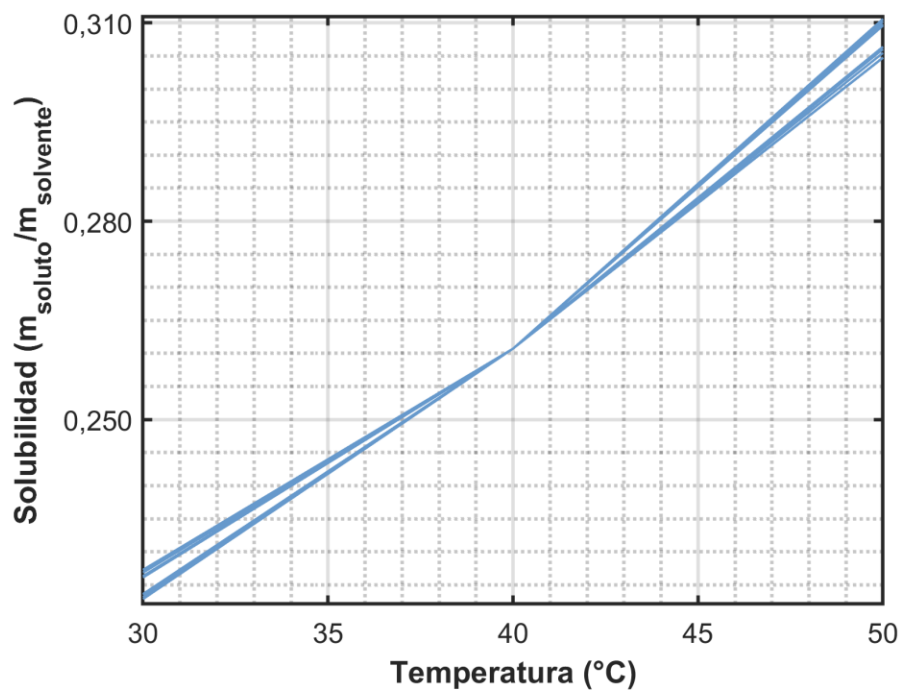


Figura 7.43. Solubilidades individuales de conformeros de un oligómero de PLA con 5 monómeros utilizando método 1.

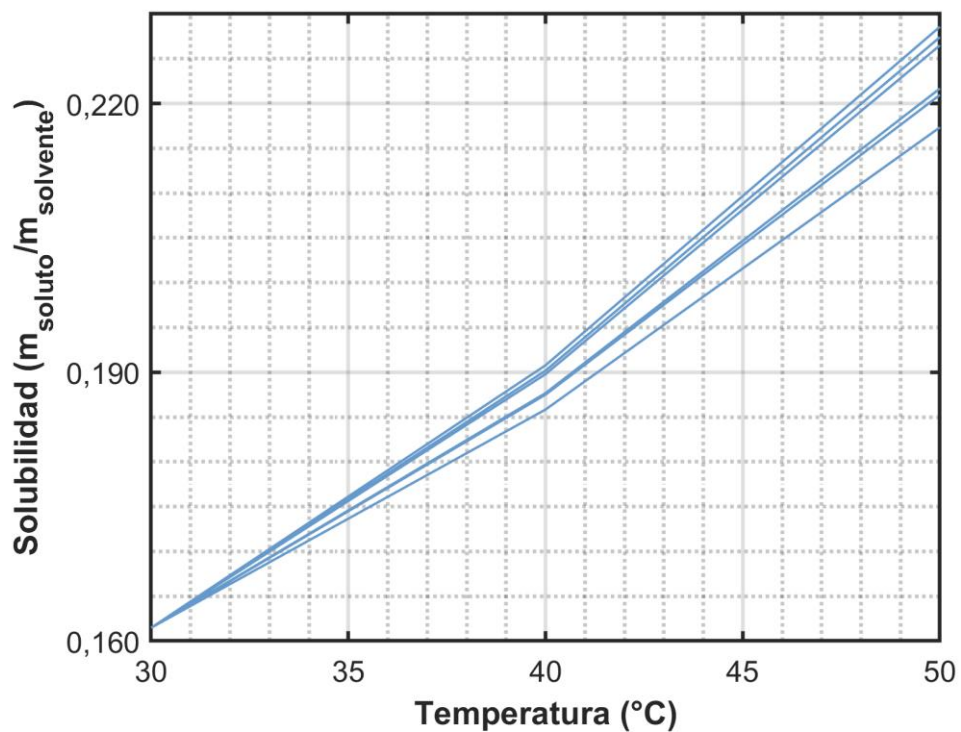


Figura 7.44. Solubilidades individuales de conformeros utilizando método 1, grupos terminales desactivados, modelo de PLLA y referencia de solubilidad a 30 °C para un oligómero de PLA con 2 monómeros.

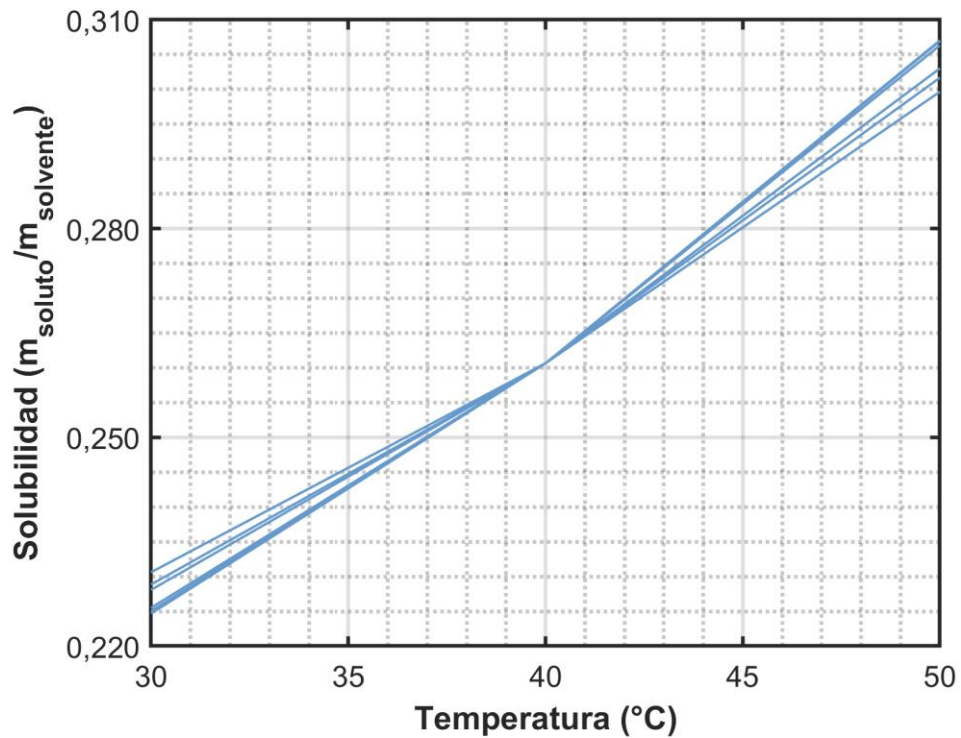


Figura 7.45. Solubilidades individuales de conformeros utilizando método 1, grupos terminales desactivados, modelo de PLLA y referencia de solubilidad a 40 °C para un oligómero de PLA con 2 monómeros.

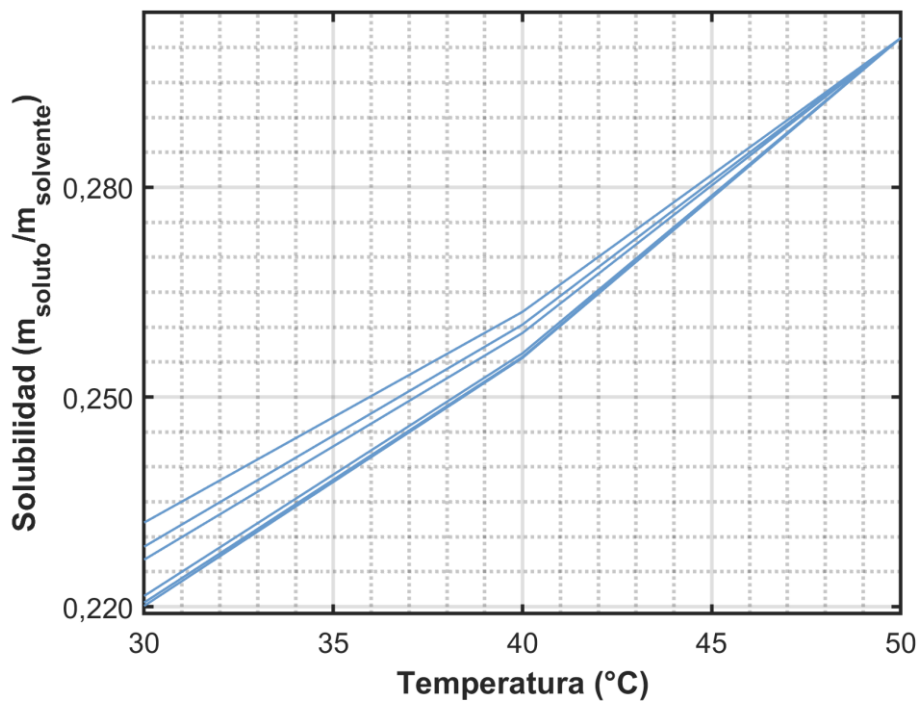


Figura 7.46. Solubilidades individuales de conformeros utilizando método 1, grupos terminales desactivados, modelo de PLLA y referencia de solubilidad a 50 °C para un oligómero de PLA con 2 monómeros.

7.9. Tiempo de simulación y error absoluto medio porcentual respecto al largo de la cadena

Tabla 7.2. Error absoluto medio porcentual de evaluación individual de confórmeros, conjunto total y oligómero inicial respecto al tiempo de simulación.

Oligómero	Tiempo [h]	Error absoluto medio porcentual (%)		
		Confórmeros individuales	Conjunto total de confórmeros	Oligómero inicial
1 monómero	0,7	16,4	15,7	15,7
2 monómeros	5,1	14,5	14,1	14,9
3 monómeros	13,3	14,0	13,9	14,1
4 monómeros	32,5	13,9	13,8	13,8
5 monómeros	47,8	14,0	14,0	14,2

7.10. Predicciones de solubilidad para conjunto total de confórmeros.

Tabla 7.3. Solubilidades predichas para conjunto total de confórmeros (3 confórmeros) y oligómero inicial utilizando método 1 para un monómero de PLA.

Temperatura [°C]	Solubilidad	Solubilidad
	Conjunto total de confórmeros [<i>m_soluta</i> / <i>m_solvente</i>]	Oligómero inicial [<i>m_soluta</i> / <i>m_solvente</i>]
30	0,234	0,234
40	0,261	0,261
50	0,295	0,295

Tabla 7.4. Solubilidades predichas para conjunto total de confórmeros (6 confórmeros) y oligómero inicial utilizando método 1 para un oligómero de 2 monómeros.

Temperatura [°C]	Solubilidad	Solubilidad
	Conjunto total de confórmeros [<i>m_soluta</i> / <i>m_solvente</i>]	Oligómero inicial [<i>m_soluta</i> / <i>m_solvente</i>]
30	0,229	0,232
40	0,261	0,261
50	0,301	0,298

Tabla 7.5. Solubilidades predichas para conjunto total de confórmeros (8 confórmeros) y oligómero inicial utilizando método 1 para un oligómero de 3 monómeros.

Temperatura [°C]	Solubilidad	Solubilidad
	Conjunto total de confórmeros [<i>m_soluta</i> / <i>m_solvente</i>]	Oligómero inicial [<i>m_soluta</i> / <i>m_solvente</i>]
30	0,225	0,229
40	0,261	0,261
50	0,306	0,302

Tabla 7.6. Solubilidades predichas para conjunto total de confórmers (8 confórmers) y oligómero inicial utilizando método 1 para un oligómero de 4 monómeros.

Temperatura [°C]	Solubilidad	Solubilidad
	Conjunto total de confórmers [<i>m_solut</i> / <i>m_solvente</i>]	Oligómero inicial [<i>m_solut</i> / <i>m_solvente</i>]
30	0,223	0,224
40	0,261	0,261
50	0,309	0,308

Tabla 7.7. Solubilidades predichas para conjunto total de confórmers (9 confórmers) y oligómero inicial utilizando método 1 para un oligómero de 5 monómeros.

Temperatura [°C]	Solubilidad	Solubilidad
	Conjunto total de confórmers [<i>m_solut</i> / <i>m_solvente</i>]	Oligómero inicial [<i>m_solut</i> / <i>m_solvente</i>]
30	0,225	0,229
40	0,261	0,261
50	0,308	0,303

Tabla 7.8. Solubilidades predichas para conjunto total de confórmers (6 confórmers) y oligómero inicial utilizando método 1, grupos terminales desactivados, modelo de PLLA y referencia de solubilidad a 30 °C para un oligómero de PLA con 2 monómeros.

Temperatura [°C]	Solubilidad	Solubilidad
	Conjunto total de confórmers [<i>m_solut</i> / <i>m_solvente</i>]	Oligómero inicial [<i>m_solut</i> / <i>m_solvente</i>]
30	0,161	0,161
40	0,188	0,189
50	0,221	0,226

Tabla 7.9. Solubilidades predichas para conjunto total de confórmers (6 confórmers) y oligómero inicial utilizando método 1, grupos terminales desactivados, modelo de PLLA y referencia de solubilidad a 40 °C para un oligómero de PLA con 2 monómeros.

Temperatura [°C]	Solubilidad	Solubilidad
	Conjunto total de confórmers [<i>m_solute</i> / <i>m_solvente</i>]	Oligómero inicial [<i>m_solute</i> / <i>m_solvente</i>]
30	0,229	0,226
40	0,261	0,261
50	0,301	0,306

Tabla 7.10. Solubilidades predichas para conjunto total de confórmers (6 confórmers) y oligómero inicial utilizando método 1, grupos terminales desactivados, modelo de PLLA y referencia de solubilidad a 50 °C para un oligómero de PLA con 2 monómeros.

Temperatura [°C]	Solubilidad	Solubilidad
	Conjunto total de confórmers [<i>m_solute</i> / <i>m_solvente</i>]	Oligómero inicial [<i>m_solute</i> / <i>m_solvente</i>]
30	0,229	0,222
40	0,261	0,256
50	0,301	0,301

8. Resumen FI

Departamento : Departamento de Ingeniería Química
Carrera : Ingeniería Civil Química
Nombre del memorista : Daniel Francisco Barrios Bastidas
Título de la memoria : Predicción de solubilidad del ácido poliláctico en solventes convencionales utilizando COSMO-RS.
Fecha de presentación oral :
Profesor Guía : Oscar Enrique Valerio González
Concepto :
Calificación :

Resumen (máximo 200 palabras)

La solubilidad es una medida ampliamente utilizada en procesos químicos e industriales, donde se utilizan parámetros empíricos para conocer la compatibilidad entre soluto y solvente entregando únicamente información cualitativa a temperatura ambiente. Debido a esta limitante, que en este estudio se aplicó el modelo COSMO-RS que predice la solubilidad de forma cuantitativa a diferentes temperaturas, estableciendo un protocolo de simulación preciso y a bajo costo computacional.

Para lograrlo

Para lograrlo, se llevaron a cabo pruebas de solubilidades experimentales utilizando ácido poliláctico (PLA) con diferentes solventes a diferentes temperaturas. Las simulaciones computacionales se realizaron modelaron oligómeros de PLA en *TmoleX*, se generaron confórmeros en *COSMOconf* y se realizaron predicciones de solubilidad en *COSMOtherm*.

Para obtener predicciones de solubilidad con el menor error posible respecto a los resultados experimentales, se evaluaron diferentes parámetros como método de selección de confórmeros, largo de cadena, desactivación de grupos terminales, geometría molecular inicial y la elección de la referencia de solubilidad experimental requerida, además de analizar la posibilidad de extrapolar las predicciones a otros solventes.