

CARACTERIZACIÓN TERMOFÍSICA DE MEZCLAS EUTÉCTICAS TIMOL + LIDOCAÍNA

Trabajo de fin de grado

MARÍA MOLERO SANGÜESA

Junio, 2022, Zaragoza

Directora Dra. Manuela Artal Lerín

Departamento de Química Física

Resumen

En la actualidad, el desarrollo de los conceptos de sostenibilidad y química verde son las piezas clave para conseguir adecuados objetivos económicos y medioambientales. La investigación debe orientarse hacia el diseño de procesos sostenibles y verdes que se basen en la explotación de recursos innovadores y renovables, y que esté presente un menor impacto económico y medioambiental. Para ello, uno de los temas estrella es la obtención de disolventes alternativos a los tradicionales cuya toxicidad y volatilidad ha supuesto un grave problema durante décadas. Aquí destacamos los disolventes eutécticos profundos (*Deep eutectic solvent*, DES) que son mezclas cuya temperatura de fusión es muy inferior a la que tendrían si se comportaran de forma ideal. Aquellos con alto carácter hidrofóbico han cobrado importancia desde 2015 destacando aplicaciones en el campo farmacológico y agroalimentario. Para extender su uso, la industria necesitará conocer el comportamiento termofísico de los fluidos; es decir, disponer de valores de las propiedades termodinámicas y de transporte y cómo influye la temperatura en ellas. En este trabajo, se estudiarán dos mezclas del sistema Timol+Lidocaína.

Abstract

Nowadays, the development of the concepts of sustainability and green chemistry are the key to achieving appropriate economic and environmental objectives. Research must be oriented towards the design of sustainable and green processes based on the exploitation of innovative and renewable resources, and which have a lower economic and environmental impact. To this end, one of the star topics is the development of alternative solvents to traditional solvents, whose toxicity and volatility have been a serious problem for decades. Here we highlight the deep eutectic solvents (DES), which are mixtures whose melting temperature is much lower than that which they would have if they behaved ideally. Those with high hydrophobic character have gained importance since 2015 highlighting applications in the pharmacological and agri-food fields. To extend their use, the industry will need to know the thermophysical behavior of the fluids; that is, to have values of thermodynamic and transport properties and how temperature influences them. In this work, two mixtures of the Thymol+Lidocaine system will be studied.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
2. OBJETIVOS.....	7
2.1 Objetivos académicos:	7
2.2 Objetivos científicos:	7
3. PARTE EXPERIMENTAL	8
3.1 Compuestos y preparación de las mezclas	8
3.2 Caracterización físico-química.....	8
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	14
4.1 Densidad.....	15
4.2 Velocidad del sonido	17
4.3.Índice de refracción.....	18
4.4 Tensión superficial	20
4.5 Viscosidad.....	21
5. CONCLUSIONES.....	23
6. BIBLIOGRAFÍA	23

1. INTRODUCCIÓN

La inserción de procesos en ausencia de disolventes sería ideal para disminuir su impacto en el medioambiente, pero ello es inviable ya que su presencia es imprescindible. En los últimos años ha habido un aumento de conciencia ambiental que se ha visto reflejado en la aprobación de ciertas normativas como el Registro, Evaluación y Autorización de Sustancias Químicas (REACH) cuya finalidad es la limitación del uso de los disolventes convencionales a través de su reemplazo por otros alternativos más benignos¹. La búsqueda de estos disolventes es uno de los objetivos de la química verde. La química verde es un concepto cuyo objetivo es la utilización de un grupo de principios que reducen o eliminan el uso o generación de sustancias peligrosas en el diseño, manufactura y aplicaciones de productos químicos. Se basa en 12 principios, definidos en 1988 por Anastas y Warner², siendo el principio 5 el que hace referencia a los disolventes mostrando que se debe evitar la utilización de sustancias que no sean imprescindibles (solventes, reactivos para llevar a cabo separaciones, etc.) y en el caso de que se usen, que sean lo más inocuos posibles. Este principio surge de que muchos disolventes son peligrosos para la salud y el medioambiente, por ello se busca su eliminación o sustitución por otros no peligrosos que presenten un impacto ambiental limitado. Entre los disolventes alternativos más prometedores podemos destacar los disolventes basados en biomasa, líquidos iónicos (ILs), CO₂ supercrítico, y disolventes eutécticos (*Deep eutectic solvents*, DESs). Los últimos surgen en 2003³ como alternativa a los ILs cuando se observa que tienen aplicaciones similares, pero son mucho más baratos y menos tóxicos. En un principio, los DES se asimilaban a los ILs pero hay que destacar que sus diferencias son muy importantes. Los ILs son compuestos, en concreto sales con punto de fusión inferior a 100 °C, resultantes de la unión de un anión y un catión orgánicos. Por otra parte, los DESs son mezclas (no compuestos ni pseudo-compuestos) que surgen de la combinación de dos o más sustancias que actúan como donantes (HBD) y aceptores (HBA) de enlace de hidrógeno y que pueden tener un alto punto de fusión. Consecuencia de las interacciones presentes entre ellos y del efecto entrópico asociado a la mezcla, su punto de fusión desciende pudiendo estar en estado líquido a temperatura ambiente⁴.

Los DES se pueden clasificar⁵ en función de su composición. Los tipos I, II y IV presentan sales metálicas en combinación con sales orgánicas o donantes de enlaces de hidrógeno, lo cual los hace menos atractivos desde el punto de vista medioambiental. El tipo III contiene sales orgánicas (comúnmente un haluro de amonio) y metabolitos como aceptores y dadores de hidrógeno por lo que también son conocidos como NADESs (*Natural Deep Eutectic Solvents*). Finalmente, el tipo V¹ son mezclas eutécticas, iónicas y no iónicas, con un alto carácter hidrofóbico. En muchos casos, sus componentes presentan propiedades farmacológicas por lo que también se llaman disolventes eutécticos terapéuticos (*THErapeutic Deep Eutectic Solvents*, THEDESs).

Aquí queremos destacar la controversia existente en relación a la nomenclatura ya que, en realidad, cualquier mezcla presenta un punto de fusión inferior a la de los componentes que la forman. Sin embargo, no en todas las interacciones entre moléculas distintas (fuerzas de adhesión) son más fuertes que entre las moléculas en los compuestos puros (fuerzas de cohesión). Éstas son las mezclas que poseen una desviación negativa de la idealidad (Figura 1).

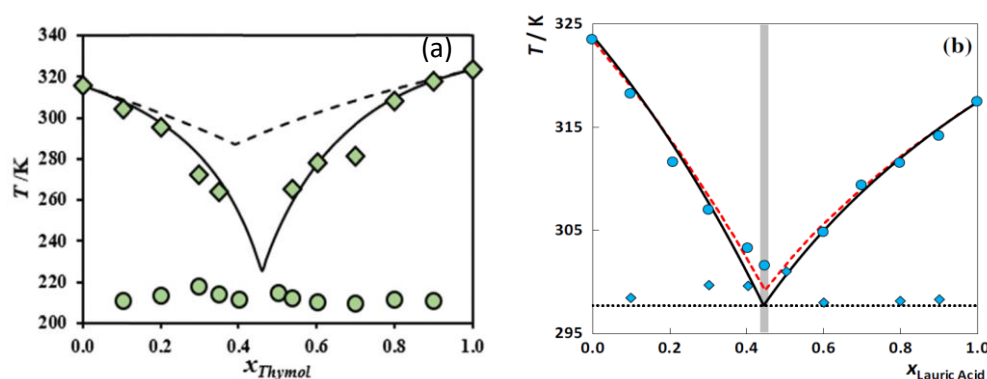


Figura 1. (a) Equilibrio sólido-líquido de ES timol+ácido láurico⁴ y (b) Equilibrio sólido –líquido del DES timol+mentol⁶. Puntos: datos experimentales; línea continua: correlación de datos experimentales; línea de puntos: mezcla supuesta ideal.

Cuanto mayor es esa desviación, más profundo será el descenso en la temperatura de fusión. En muchas ocasiones, los eutécticos de tipo V presentan una desviación negativa muy pequeña debido a que sus interacciones son débiles, por lo que llamarlos “Deep” no parece adecuado. Para clarificar esta cuestión, Martins et al.⁶ han definido el DES como mezcla de dos o más compuestos puros para los que la temperatura del punto eutéctico es muy inferior a la que tendría si fuera ideal. Además, esa depresión de temperatura debe ser tal que la mezcla sea líquida en un intervalo de composición (no

sólo la composición eutéctica) a la temperatura de interés para su aplicación. Las mezclas que no cumplen estos requisitos se deberían llamar disolventes eutécticos (*Eutectic Solvents*, ESs).

Los DESs de tipo III y V destacan por su nula inflamabilidad, baja volatilidad y toxicidad, y elevada biodegradabilidad y compatibilidad en medios acuoso. Por la procedencia de sus componentes y la forma de preparación (simple proceso de mezcla), son económicos y no generan residuos. Todo ello hace que puedan ser considerados como disolventes verdes. La característica más negativa que poseen los de tipo III son su alta viscosidad, pero su valor se puede modular con la adición de pequeñas cantidades de agua. Por su parte, los de tipo V (hidrofóbicos) tienen viscosidades bajas o moderadas y también presentan inmiscibilidad en agua lo cual los convierten en disolventes especialmente indicados para determinadas aplicaciones como son las extracciones líquido-líquido⁵. El primer artículo relativo al estudio de disolventes eutécticos hidrofóbicos se publicó en 2015 e incluía combinaciones de sales cuaternarias con ácido decanoico¹. Posteriormente, se han evaluado mezclas formadas por compuestos naturales neutros como mentol, timol y ácidos carboxílicos⁵.

Para definir las condiciones óptimas de trabajo en los distintos procesos en los que pueden intervenir los ESs, es necesario saber a qué temperatura y composición, el sistema se encontrará en estado líquido (diagrama de fases sólido-líquido), así como los valores de diferentes propiedades termodinámicas (densidad, velocidad del sonido, tensión superficial, capacidad calorífica, permitividad) y de transporte (viscosidad). La influencia de la temperatura en ellas permite evaluar propiedades de gran utilidad en los procesos industriales como puede ser la expansividad, la compresibilidad, e incluso el parámetro de solubilidad. Toda esta información permitirá completar las bases de datos y herramientas informáticas que se están desarrollando (PARIS III, SUSSOL,...)¹ y que permiten predecir la composición de disolventes verdes que puedan sustituir fácilmente a los tradicionales.

A pesar de las claras ventajas de los disolventes eutécticos sobre los disolventes orgánicos convencionales, y la necesidad de su caracterización, esta investigación es muy incipiente ya que la mayoría de publicaciones se refieren a sus aplicaciones.

En este TFG se presenta la caracterización de dos mezclas Lidocaína + Timol de composiciones, en ratio molar, (1:1) y (1:2). Se trata de un sistema eutéctico de tipo V

cuyos componentes son principios activos (APIs) y cuyo punto de fusión es muy inferior al que presentaría la mezcla de ser ideal (figura 2).

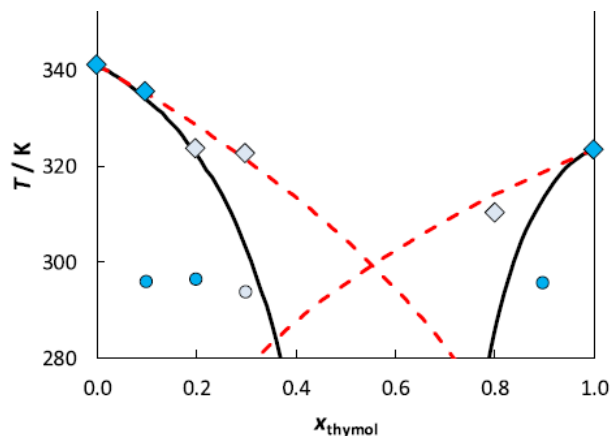


Figura 2. Equilibrio sólido-líquido (ESL) del sistema timol:lidocaína⁶ .(◆), temperatura de fusión (*líquidus*), T_m ; (●), temperatura eutéctica (*solidus*), T_{eu} ; (---), ESL considerando el sistema como ideal; (—), ESL predicho con el modelo termodinámico COSMO.

El timol es un monoterpenoide con actividad antibacteriana y antifúngica, razón por la cual se emplea especialmente en el campo agroalimentario cuyo papel es evitar el crecimiento de las bacterias. La lidocaína es un fármaco perteneciente al campo de los anestésicos locales y como tal, actúa a través del bloqueo de canales de sodio y actualmente es muy utilizada en odontología. Por lo tanto, se trata de mezclas THEDESs. Curiosamente, la primera mezcla eutéctica comercial (EMLA, Figura. 2) contiene lidocaína en su composición. La toxicidad de la prilocaína, compuesto que le acompaña, hace necesaria la búsqueda de otras mezclas alternativas. Este es un valor añadido al estudio de las mezclas propuestas en este TFG.



Figura 3. Mezcla eutéctica comercial. 1 g de crema contiene 25 mg de lidocaína + 25 mg de prilocaína.

El trabajo está estructurado de la siguiente manera. En primer lugar (sección 2), se presentarán los objetivos científicos y académicos. En la sección 3 se describirán

brevemente las técnicas experimentales utilizadas con sus incertidumbres. Posteriormente, se presentarán los resultados experimentales y los cálculos y correlaciones usadas en la discusión de los mismos. El último capítulo incluye las conclusiones derivadas del estudio. A lo largo del trabajo se ha usado el punto como separador de decimales para facilitar el trabajo de la elaboración de las gráficas con el software Origin 60.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos académicos:

Los objetivos académicos para este trabajo fin de grado son:

- Poner en práctica los conocimientos adquiridos en el grado.
- Planificar el trabajo en el laboratorio optimizando tanto los recursos disponibles como el tiempo empleado
- Buscar soluciones a los distintos problemas que puedan surgir
- Aprender el manejo de los equipos utilizados a lo largo del trabajo
- Analizar de manera crítica de los resultados obtenidos experimentalmente
- Realizar búsqueda bibliográfica para el análisis y comparación de los resultados
- Extraer conclusiones a partir de los datos experimentales y los bibliográficos

2.2 Objetivos científicos:

Los objetivos científicos son los siguientes:

- Preparación de las dos mezclas eutécticas (THEDESs) objeto de estudio
- Caracterización termofísica de las mezclas eutécticas: determinación experimental de propiedades termodinámicas y de transporte y cálculo de propiedades derivadas

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Compuestos y preparación de las mezclas

Las características de los compuestos utilizados a lo largo del trabajo se encuentran recogidas en la Tabla 1. La lidocaína y el timol empleados en la preparación de los THEDES provienen de la casa Sigma-Aldrich y han sido utilizados sin tratamiento previo de purificación. Se preparan 100 gramos de cada mezcla teniendo en cuenta las masas molares de cada compuesto y la composición deseada. Ambos compuestos se pesaron en una balanza Satorius BP210S (incertidumbre de 0.1 mg), y se transvasaron a un matraz redondo con núcleo magnético que se introdujo en un baño de agua. La mezcla se agitó calentando ligeramente (aprox. 70°C) durante el tiempo necesario hasta la formación de un líquido homogéneo. En la Figura A1 (Anexo) se recoge el espectro ^1H –RMN donde se puede apreciar que no ha habido reacción entre los componentes de la mezcla.

Tabla 1. Características de los compuestos

Compuesto	Casa Comercial	Pureza	Masa molar /g.mol ⁻¹	Nº CAS
Lidocaína	Sigma-Aldrich	>0.99	234.34	137-58-9
Timol	Sigma-Aldrich	>0.99	150.22	89-83-3

Tabla 2. Características de las mezclas estudiadas: acrónimos utilizados en este trabajo, composición y masa molar

Acrónimo	Compuesto 1	Compuesto 2	Ratio molar	Masa molar ^a /g.mol ⁻¹
LT11	Lidocaína	Timol	1:1	192.28
LT12	Lidocaína	Timol	1:2	176.48

$$^a M = \sum_i M_i x_i$$

3.2 Caracterización físico-química

a) Densidad y Velocidad de propagación del sonido

La determinación de la densidad, ρ , y la velocidad del sonido, u , se realizó de manera simultánea y a presión atmosférica con un equipo Anton Paar DSA-5000

(Figura 3.1). Este equipo se encuentra termostatzado mediante un dispositivo Peltier. El equipo incluye un densímetro de tubo vibrante y un analizador de velocidad del sonido cuya frecuencia de trabajo es de 3 MHz. El calibrado del densímetro se realizó con aire y agua milli-Q como fluidos de referencia.



Figura 3.1 Analizador de densidad y velocidad de propagación del sonido Anton Paar DSA 5000M

El principio de medida de la densidad se basa en la determinación electrónica del periodo de oscilación de un tubo en forma de U (borosilicato) con la muestra introducida en él. La ecuación que relaciona el período con la densidad es:

$$\tau = 2\pi \sqrt{\frac{M_0 + V\rho}{D}} \quad (1)$$

Donde M_0 y V es la masa y volumen del tubo en U vacío, respectivamente; D es una constante; y ρ es la densidad de la muestra. A partir de esta ecuación sustituyendo la constante mecánica se llega a la ecuación clásica para densímetros de tubo vibrante:

$$\rho = A f_1 \left(\frac{\tau}{\tau_0} \right) - B f_2 \quad (2)$$

Donde A y B son las constantes calculadas durante la calibración; f_1 y f_2 son parámetros de corrección de la temperatura y viscosidad respectivamente; y τ y τ_0 son los períodos de oscilación de la muestra y del fluido de referencia.

La obtención de la velocidad de propagación del sonido, u , se fundamenta en la determinación del periodo de oscilación de las ondas sonoras que llegan al receptor ultrasónico en la cavidad de medida. La expresión utilizada es:

$$u = \frac{L(1 + 1.6 \cdot 10^{-5} \Delta T)}{\frac{\tau_s}{512} - C f_3} \quad (3)$$

Donde L es la distancia entre el receptor de ondas y el emisor (5000 μm); ΔT es la desviación desde 20° C; τ_s es el período de oscilación; C es la constante del densímetro para la velocidad del sonido calculada con la calibración; y f_3 es el término de corrección para la temperatura.

Para la realización de las medidas el primer paso es la limpieza del equipo. Se realiza con acetona que se elimina posteriormente mediante el bombeo de aire durante un tiempo aproximado de 10 minutos. La correcta limpieza del equipo se verifica midiendo el valor de la densidad del aire (0.0011 g/ml). Una vez limpio, se introduce el líquido con la ayuda de una jeringuilla de plástico convencional con cuidado de que no se formen burbujas que entorpezcan la medición. Se espera unos minutos a que se alcance el equilibrio térmico, y se toma la medida.

La incertidumbre estándar de la temperatura y las incertidumbres combinadas expandidas (0.95 nivel de confianza, $k = 2$) en la obtención de las medidas fueron: $u(T) = 0.001$ K, $U_c(\rho) = 0.05$ kg/m³ y $U_c(u) = 0.5$ m/s. Previamente, el equipo se chequeó con ciclohexano (> 99.5 %) obteniendo unas desviación medias relativas calculadas con la ec. (4) de $MRD(\rho) = 0.02\%$ y $MRD(u) = 0.9\%$

$$MRD(Y) = \frac{100}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{Y_i - Y_{i,exp}}{Y_{i,exp}} \right| \quad (4)$$

Donde Y_i e $Y_{i,exp}$ son los valores bibliográficos⁵ y los experimentales, respectivamente, para la propiedad Y , y n es el número de puntos.

b) Índice de refracción

La obtención del índice de refracción, n_D , se llevó a cabo a través de un refractómetro Abbemat HP del Dr. Kernchen (Figura 3.2) calibrado con agua Milli-Q, y termostatzado con un dispositivo Peltier. La medición se realiza a la longitud de onda de la línea D del sodio (589.3 ± 0.1 nm)



Figura 3.2 Refr  ctometro Abbemat HP del Dr. Kernchen

La incertidumbre estándar y la incertidumbre combinada expandida (0.95 nivel de confianza, $k = 2$) fueron $u(T) = 0.002 \text{ K}$ y $U_c(n_D) = 5 \cdot 10^{-5}$. La desviación de las medidas en el chequeo respecto a las del ciclohexano fue $MRD(n_D) = 0.02 \%$.

El procedimiento de medida consiste en introducir nuestra muestra, con ayuda de una pipeta Pasteur, en una cavidad del aparato con una superficie lisa de prisma de zafiro s  ntico. Para la limpieza se utiliza acetona que es eliminada mediante una trompa de vacío, evitando de esta forma el uso de papel que podría rayar la superficie del prisma.

c) Tensión superficial

Para la determinación de la tensión superficial, γ , usamos un tensiómetro de gota Lauda TVT-2 (figura 3.3), que presenta un termostato Lauda E-200 controlando la temperatura del agua que termostatiza la muestra. Introducimos nuestro líquido mediante una jeringuilla llena con nuestra muestra, con precaución de que no se formen burbujas las cuales alterarían la medida, en un soporte de metacrilato que cuenta con dos orificios por los que circula agua. La muestra ir   formando una gota cada vez más grande hasta que su peso no pueda ser soportado por la tensión superficial y caiga. Para la limpieza de la jeringuilla se utiliza isopropanol.



Figura 3.3: Tensiómetro de gota Lauda TVT-2

El cálculo de la tensión superficial se realiza con la siguiente expresión:

$$\gamma = \frac{\Delta \rho \, g V_{gota} f}{2\pi r_{capilar}} \quad (5)$$

Donde $\Delta \rho$ es la diferencia de densidad entre fases (aire y mezcla); g es la aceleración gravitatoria; $r_{capilar}$ es el radio del capilar; V_{gota} es el volumen de la gota y f una constante que corrige la forma no esférica de la gota.

Las incertidumbres y la desviación obtenida en el chequeo fueron: $u(T) = 0.001$ K, $U_c(\gamma) = 0.01 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$ y $MRD(\gamma) = 0.99\%$.

d) Viscosidad

La determinación de la viscosidad cinemática, ν se lleva a cabo con un viscosímetro capilar tipo Ubbelohde de Schott Geräte que está conectado a una unidad automática AVS-440 de Schott Geräte (Figura 3.4). El viscosímetro es un tubo en forma de U, con tres ramas, cada una de las cuales con un tamaño diferente ya que cada una cumple una función distinta. Por una de ellas se introduce la muestra y hacemos que ascienda por la segunda rama mediante aspiración de modo que cuando una lente superior detecta el líquido, la bomba de aspiración para y la muestra empieza a descender por gravedad por un capilar que posee dos marcas definidas. En ese momento comienza a contar el cronómetro hasta que el líquido no es detectado por una lente inferior, lo que implica que la muestra ha caído. La tercera rama es una rama auxiliar y consiste en un elemento de seguridad. El viscosímetro se encaja en un soporte metálico inmerso en un baño termostático Haake D8. La limpieza se realiza también con acetona

de alta pureza después de cada uso. Por otro lado, también se realizan limpiezas periódicas con mezcla crómica con el fin de eliminar cualquier residuo que puede depositarse en el equipo.



Figura 3.4: Viscosímetro capilar Ubbelohde Schott Geräte

Entonces, sabiendo el tiempo que tarda en caer desde la lente superior a la inferior, y conociendo el tamaño (radio) del capilar del tubo así que podemos conocer la viscosidad de la mezcla:

$$\nu = k(t - \Delta_{HC}) = k \left(t - \frac{E}{kt^2} \right) \quad (6)$$

Donde k es una constante del viscosímetro que depende del tipo de capilar y que su valor es proporcionado por el fabricante, k es otra constante que depende del tipo de viscosímetro y Δ_{HC} es la llamada corrección de Hagenbach cuyo significado físico está relacionado con las pérdidas de energía cinética en el proceso de flujo. En nuestro caso, el valor de E es 100 y hemos utilizado dos capilares. Para LT11, usamos el capilar cuya $k = 0.5024 \text{ mm}^2\text{s}^{-2}$ en el rango de temperaturas de 278.15 a 288.15 K; y $k = 0.1007 \text{ mm}^2\text{s}^{-2}$ en el rango de temperaturas de 290.65 a 338.15 K. Para LT12, $k = 0.1007 \text{ mm}^2\text{s}^{-2}$ en todo el rango de temperaturas.

Las incertidumbres en la determinación de esta propiedad fueron $u(T) = 0.001 \text{ K}$, $u(t) = 0.01 \text{ s}$ y $U_c(\nu) = 0.01\%$. La desviación de las medidas en el chequeo respecto a las del ciclohexano fue de $MRD(\nu) = 1.6\%$.

Destacar que es habitual utilizar el concepto de viscosidad dinámica, η , en lugar del de cinemática y la relación entre ambas es:

$$\eta = \nu \rho \quad (7)$$

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este apartado se recogen los datos obtenidos experimentalmente en la caracterización de ambas mezclas eutécticas. Se han determinado las siguientes propiedades termodinámicas: densidad, ρ , velocidad del sonido, u , índice de refracción, n_D , tensión superficial, γ , y viscosidad cinemática, ν . Las medidas fueron realizadas a presión atmosférica, $p = 0.1$ MPa, en el rango de temperaturas de 278.15 a 338.15K en intervalos de 2.5K. Por imposibilidad operativa, el índice de refracción se midió desde 283.15 K hasta 338.15K y las tensiones se midieron desde 278.15 K hasta 330.65 K. A partir de los valores obtenidos, se realizó el cálculo de las diferentes propiedades derivadas. Todos los valores se encuentran en la tabla A.1 y A.2 del Anexo. Con el propósito de facilitar el seguimiento del trabajo, en la Tabla 3 se recogen los valores de las propiedades estudiadas a 298.15 K, para ambas mezclas.

Tabla 3. Propiedades químico-físicas de las mezclas estudiadas a $T = 298.15$ K y $p=0.1$ MPa. Densidad, ρ ; coeficiente de expansión isobárico, α_p ; velocidad del sonido, u ; compresibilidad isentrópica, κ_S ; distancia libre intermolecular, L_f ; índice de refracción, n_D ; refractividad molar, R_m ; volumen libre, f_m ; tensión superficial, γ ; entropía de superficie, ΔS_S ; entalpía de superficie, ΔH_S ; viscosidad dinámica, η y energía de activación de flujo viscoso, $E_{a,\eta}$.

Propiedades	LT11	LT12
$\rho / \text{Kg.m}^{-3}$	989.66	985.54
$\alpha_p / \text{kK}^{-1}$	0.746	0.763
$u / \text{m.s}^{-1}$	1459.97	1454.74
$\kappa_S / \text{TPa}^{-1}$	474.05	479.46
$L_f / \text{\AA}$	0.430	0.433
n_D	1.521488	1.519937
$R_m / \text{cm}^3.\text{mol}^{-1}$	59.21	54.62
$f_m / \text{cm}^3.\text{mol}^{-1}$	135.08	124.45
$\gamma / \text{mN.m}^{-1}$	33.89	33.24
$\Delta S_S / \text{mN.m}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$	0.131	0.113
$\Delta H_S / \text{mN.m}^{-1}$	33.24	67.03
$\gamma / \text{mPa.s}$	114.33	79.49
$E_{a,\eta} / \text{kJ.mol}^{-1}$	63.96	62.30

Para la mayoría de las propiedades termodinámicas, en un rango de temperaturas no excesivamente amplio, existe una relación lineal con la temperatura (ec. 8). En este trabajo, sólo la tensión superficial ha seguido un comportamiento polinomial (ec. 9). Las expresiones son:

$$Y = A_Y + B_Y T \quad (8)$$

$$Y = A_Y + B_Y T + C_Y T^2 \quad (9)$$

Donde Y es la propiedad medida, T la temperatura en valor absoluto, y A_Y , B_Y , y C_Y son los parámetros de ajuste que se recogen en la Tabla 4.

Tabla 4. Parámetros de ajuste (A_Y , B_Y , C_Y) y coeficientes de regresión, R^2 , para las propiedades termofísicas de las mezclas estudiadas.

THEDES	Propiedad	A_Y	B_Y	C_Y	R^2
LT11	$\rho/\text{kg. m}^{-3}$	1209.68	-0.73787		0.99999
	$u/\text{m. s}^{-1}$	2529.30	-3.58331		0.99917
	n_D	1.64544	-4.157· 10^{-4}		0.99997
	$\gamma/\text{mN. m}^{-1}$	202.51	-1.0019	$14.6 \cdot 10^{-4}$	0.99170
	$\eta/\text{mPa. s}$	0.003038	785.44	202.88	0.99997
LT12	$\rho/\text{kg. m}^{-3}$	1209.59	-0.75155		0.99998
	$u/\text{m. s}^{-1}$	2516.85	-3.56173		0.99990
	n_D	1.64917	-4.265· 10^{-4}		0.99995
	$\gamma/\text{mN. m}^{-1}$	155.54	-0.7062	$9.94 \cdot 10^{-4}$	0.99680
	$\eta/\text{mPa. s}$	0.06227	1065.85	185.705	0.99984

4.1 Densidad

La densidad (ρ) es una de las propiedades esenciales para el diseño y la aplicación de los disolventes. En principio, las densidades de las mezclas están relacionadas con el empaquetamiento molecular y las interacciones entre sus componentes, ya que

representa el número de moléculas presentes en un volumen dado. Un mayor valor de densidad significa un mayor número de interacciones intermoleculares.

Los valores de densidad medidos se encuentran en los rangos de 1004.55 – 960.19 y 1000.63 – 955.43 kg/cm³ para LT11 y LT12, respectivamente. Se observan mayores valores para (1:1) lo cual indica que hay un mayor número de interacciones que (1:2). En la bibliografía³ se han encontrado los datos de las densidades de las mezclas a 298.15 K: 993 kg/cm³ para (1:1) y 989 kg/cm³ para (1:2). Estos valores concuerdan bien con los datos obtenidos experimentalmente.

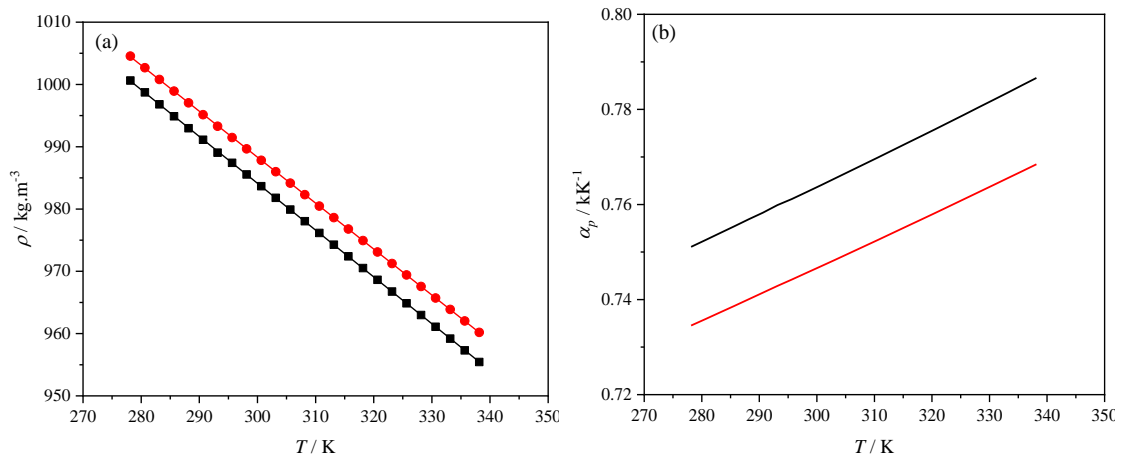


Figura 4.1. (a) Densidad, ρ , y (b), expansividad térmica isobárica, α_p , a diferentes temperaturas, T , de las mezclas eutécticas estudiadas. (●), LT11; (■), LT12. Puntos, valores experimentales; líneas, datos correlacionados.

Como podemos ver en la figura 4.1 un aumento de la temperatura provoca una disminución de la densidad. Ello es debido a que cuando se eleva la temperatura se incrementa el movimiento, razón por la cual el espacio entre las moléculas es mayor debilitando así las interacciones entre moléculas. El efecto de la temperatura sobre la densidad se puede calcular mediante la expansibilidad térmica isobárica, α_p :

$$\alpha_p = - \frac{1}{\rho} \left(\frac{\partial \rho}{\partial T} \right)_p \quad (10)$$

Para LT11 los valores de α_p (figura 4.1) van desde 0.735 hasta 0.768 K⁻¹, mientras que para LT12 los valores oscilan desde 0.751 hasta 0.787 K⁻¹. Estos resultados son coherentes ya que los mayores valores obtenidos para (1:2) indican que las fuerzas moleculares son más débiles, como se ha comentado anteriormente.

4.2 Velocidad del sonido

La velocidad de propagación, u , es una medida directamente relacionada con el estado y estructura molecular de la mezcla. Valores bajos de la propiedad indicaran interacciones débiles y baja compactación del compuesto, ya que las ondas sonoras viajaran más lentamente. Por el contrario, valores elevados indicaran que las ondas viajan más rápido y que el compuesto es más compacto. La relación de la temperatura con la velocidad del sonido es una relación inversa, al aumenta la temperatura, aumenta el espacio intermolecular por la agitación térmica y la transmisión del sonido se ve dificultada disminuyendo así la velocidad del sonido⁵.

Los valores obtenidos han sido 1538.57-1318.68 y 1529.44-1314.12 m/s para LT11 y LT12, respectivamente. Entonces, se puede deducir que (1:1) al presentar valores ligeramente mayores tiene una estructura más compacta teniendo interacciones más fuertes que (1:2).

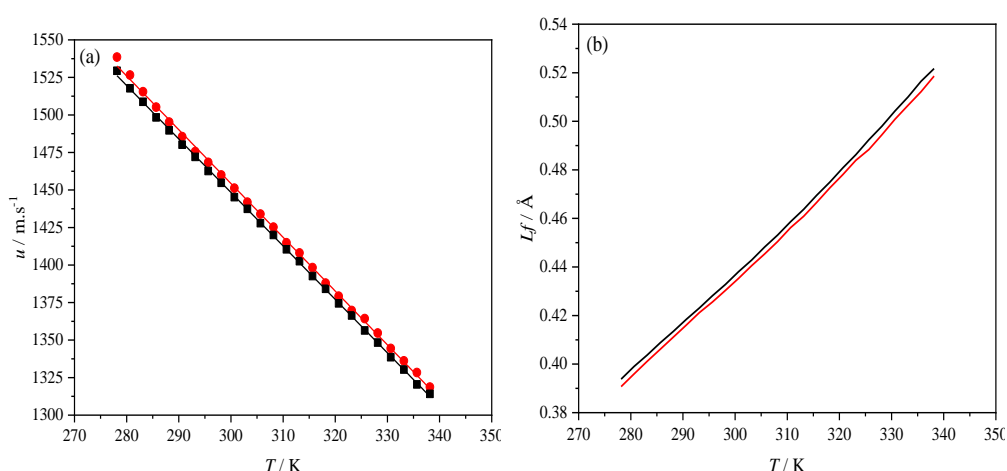


Figura 4.2. Velocidad del sonido, u , y (b), distancia libre intermolecular, L_f , a diferentes temperaturas, T , de las mezclas eutécticas estudiadas. (●), LT11; (■), LT12.

Puntos, valores experimentales; líneas, datos correlacionados.

Teniendo los datos de densidad y velocidad del sonido se puede realizar el cálculo de la compresibilidad isentrópica κ_S (propiedad que evalúa la fortaleza de las interacciones intermoleculares indicando la capacidad de compresión que tiene el fluido), así como, la distancia libre intermolecular de la relación de Jacobson, L_f .

$$k_s = \frac{1}{\rho u^2} \quad (11)$$

$$L_f = K\sqrt{k_s} \quad (12)$$

Donde $K = (91.368 + 0.356T) \cdot 10^{-8}$, es la constante de Jacobson dependiente de la temperatura. Los valores obtenidos de k_s para la mezcla LT11 van desde 420.53 hasta 598.91 TPa⁻¹, mientras que los valores registrados LT12 varían desde 427.23 hasta 606.08 TPa⁻¹. De estos resultados podemos deducir que ambas muestras presentan una escasa capacidad de compresión. Comparando ambas mezclas, se observa que en (1:2) al presentar valores algo superiores, la red de interacciones es menos estructurada. Cabe destacar que la compresibilidad isentrópica aumenta con la temperatura al debilitarse las interacciones.

En cuanto a los valores de L_f los valores hallados han sido 0.391-0.519Å y 0.394-0.522Å para LT11 y LT12, respectivamente. Los valores en la segunda muestra mencionada son ligeramente superiores, pero se puede ver que los rangos son bastante parecidos entre ellos.

4.3. Índice de refracción

El índice de refracción, n_D , puede emplearse para evaluar el empaquetamiento de los fluidos debido a que cuanto menos compacta sea la estructura del fluido, mayor será la velocidad de la luz a través del material y, en consecuencia, menor el índice de refracción presentara. Nos proporciona información útil sobre la estructura de las moléculas y sobre las fuerzas existentes entre las moléculas⁵.

Los resultados obtenidos concuerdan con los datos de compresibilidad y, por tanto los valores de n_D disminuyeron con el aumento del movimiento térmico como se puede ver en la figura 4.3. Los valores obtenidos experimentalmente para LT11 y LT12 para las diferentes temperaturas no presentan a penas diferencias.

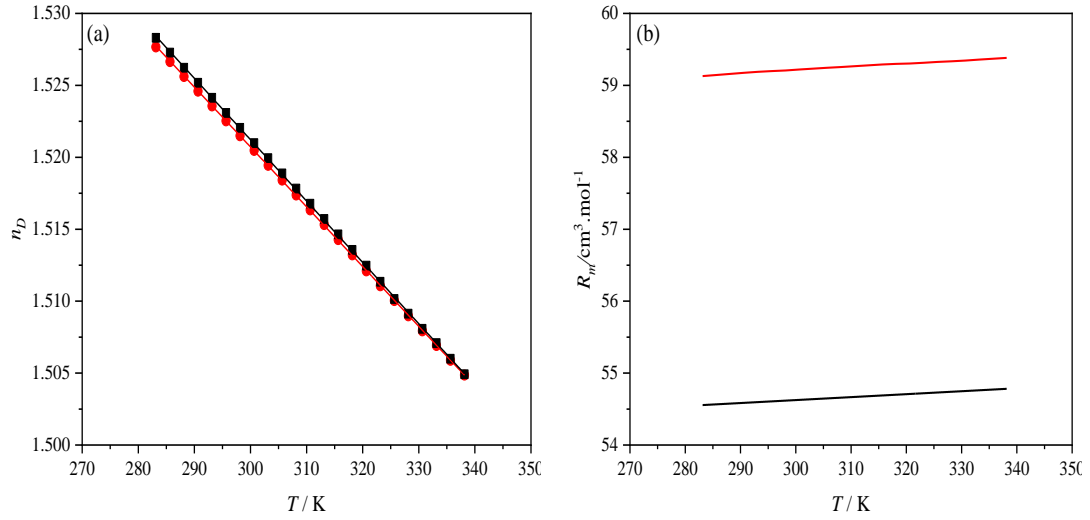


Figura 4. 3. (a) Índice de refracción, n_D , y (b) refracción molar, R_m , a diferentes temperaturas, T , de las mezclas eutécticas estudiadas. (rojo), LT11; (negro), LT12. Puntos, valores experimentales; líneas, datos correlacionados.

La refracción molar, R_m , es considerada como una medida de la polarizabilidad la cual consiste en la tendencia relativa que tiene una distribución de carga a ser distorsionada por un campo eléctrico. Apenas presenta dependencia con la temperatura porque T afecta tanto a n_D como a V_m , de tal forma que ambos efectos se compensan. Se calcula a partir de la densidad y del índice de refracción a través de la relación de Lorentz-Lorentz:

$$R_m = \frac{n_D^2 - 1}{n_D^2 + 2} V_m = \frac{M (n_D^2 - 1)}{\rho (n_D^2 + 2)} \quad (13)$$

Donde M es la masa molar de la mezcla que se calcula a partir de la relación molar de cada componente y V_m es el volumen molar. Se obtuvieron valores desde 59.13 hasta 59.38 cm^3/ml y desde 54.54 hasta 54.78 cm^3/ml para LT11 Y LT12, respectivamente. A pesar de que los rangos de los índices de refracción si que son similares, los rangos de R_m no lo son debido a la diferencia entre las masa molares de ambas mezclas.

Conociendo el valor de R_m se puede conocer el porcentaje de volumen libre en el fluido, f_m , mediante la diferencia entre $V_m - R_m$. Los rangos de f_m obtenidos para el rango de temperaturas de trabajo es 69.22-70.35 % para LT11 y 69.19-70.34 % para LT12.

Ambos rangos vuelven a ser muy similares.

4.4 Tensión superficial

La tensión superficial, γ , es una propiedad, que caracteriza la interfase líquido-aire, importante en los procesos cuya eficacia depende de la atomización del fluido, ya que una tensión superficial baja aumenta la eficacia de dichos procesos. Cuanto menores sean los valores obtenidos, mayor será la capacidad de formación de gotas y más fácilmente penetrará el fluido en espacios reducidos. A mayor temperatura, un mayor número de moléculas tienen energía suficiente para desplazarse desde el interior hasta la interfase aire-líquido, y las interacciones son más débiles por lo que la tensión se ve disminuida con el aumento de $T^{1,5}$. Era de esperar una relación lineal entre la tensión y la temperatura pero, en mi caso para ambas mezclas se ha obtenido cierta curvatura.

Nota: las medidas se repitieron varias veces en días diferentes para asegurarnos de que no era un error experimental, sino que la forma de la gráfica no era una línea recta.

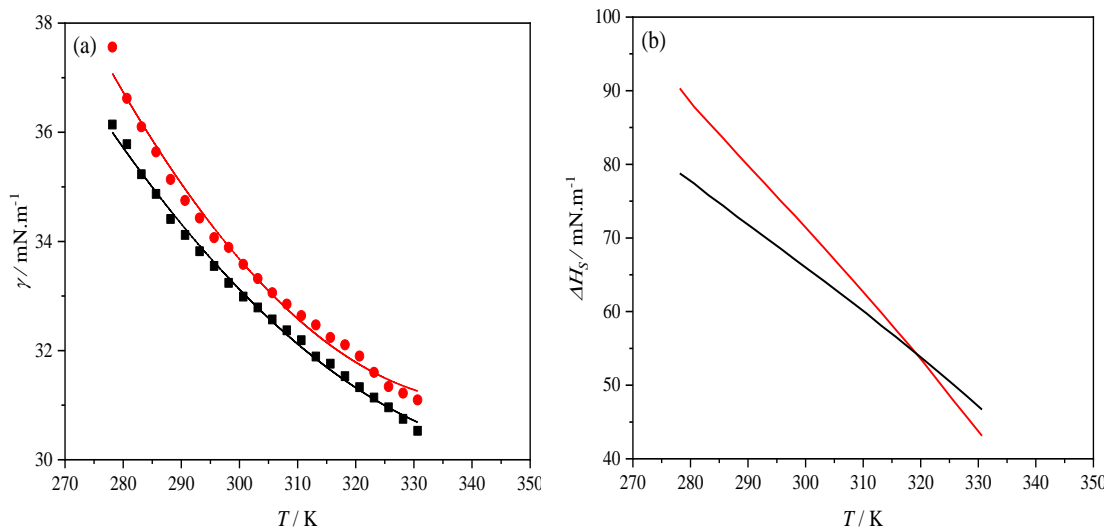


Figura 4.4. (a) Tensión superficial, γ , y (b), entropía de superficie por unidad de área, ΔH_S a diferentes temperaturas, T , de las mezclas eutécticas estudiadas. (●), LT11; (■), LT12. Puntos, valores experimentales; líneas, datos correlacionados.

A partir de los datos de las tensiones superficiales podemos calcular la entropía de superficie, ΔS_S , y la entalpía de superficie, ΔH_S :

$$\Delta S_S = - \left(\frac{\delta \gamma}{\delta T} \right)_p \quad (14)$$

$$\Delta H_s = \gamma - T \left(\frac{\delta \gamma}{\delta T} \right)_p \quad (15)$$

La entropía de superficie, ΔS_s , es una propiedad que nos indica el cambio en el orden que sufren las moléculas cuando se forma la interfase, los valores obtenidos van desde 0.190 hasta 0.036 mN/m para LT11 y desde 0.153 hasta 0.049 mN/m para LT12. En cuanto a la entalpía de superficie, ΔH_s , los datos obtenidos se encuentran entre 90.33 – 43.13 mN/m para LT11 y 78.76 – 46.69 mN/m para LT12. Los valores hallados, en general no son muy elevados, lo cual demuestra que las muestras son algo estructuradas, sin llegar a serlo especialmente. Las fuerzas de cohesión son mayores para LT11 ya que los datos de entalpía han sido sutilmente mayores.

4.5 Viscosidad

La viscosidad, η , de los líquidos utilizados como disolventes es un parámetro operativo a tener en cuenta en el diseño de los procedimientos industriales porque una alta fluidez aumenta su eficacia. A diferencia de la mayoría de los ES hidrofílicos o líquidos iónicos, las mezclas eutécticas hidrofóbicas tienen valores de viscosidad bajos o moderados, lo que las convierte en buenas candidatas para los procesos de transferencia de masa como la extracción líquido-líquido o sólido-líquido. La naturaleza química y las interacciones entre los componentes de la mezcla son los principales factores que afectan a la viscosidad. La viscosidad cambia significativamente con la temperatura ya que un aumento de la temperatura conduce a una disminución sustancial de la viscosidad siguiendo un comportamiento de tipo Arrhenius. Ello es debido a que las interacciones entre las moléculas son menores a mayores temperaturas y con ello hay una mayor facilidad de movimiento^{1,3,5}.

$$\eta = A_\eta e^{\left(\frac{B_\eta}{T - C_\eta} \right)} \quad (16)$$

El parámetro A_η representa la viscosidad a temperatura infinita, es decir, la contribución a la viscosidad debida sólo al tamaño y forma de las moléculas, los parámetros B_η y C_η nos proporcionan información acerca de las interacciones intermoleculares que ocurren en el seno del fluido y que también juegan un papel importante en el comportamiento viscosimétrico. El rango de valores obtenidos para LT11 y LT12 fueron respectivamente: 1027.47 – 11.38 y 631.17-8.64 mPa·s.

Se considera que 100 mPa.s es el máximo valor de viscosidad admitido para que el fluido sea manejable en los procesos industriales⁶. Por ello la temperatura mínima a la que debería trabajarse para que el fluido sea manejable es 300.65K para LT11 y 295.65K para LT12.

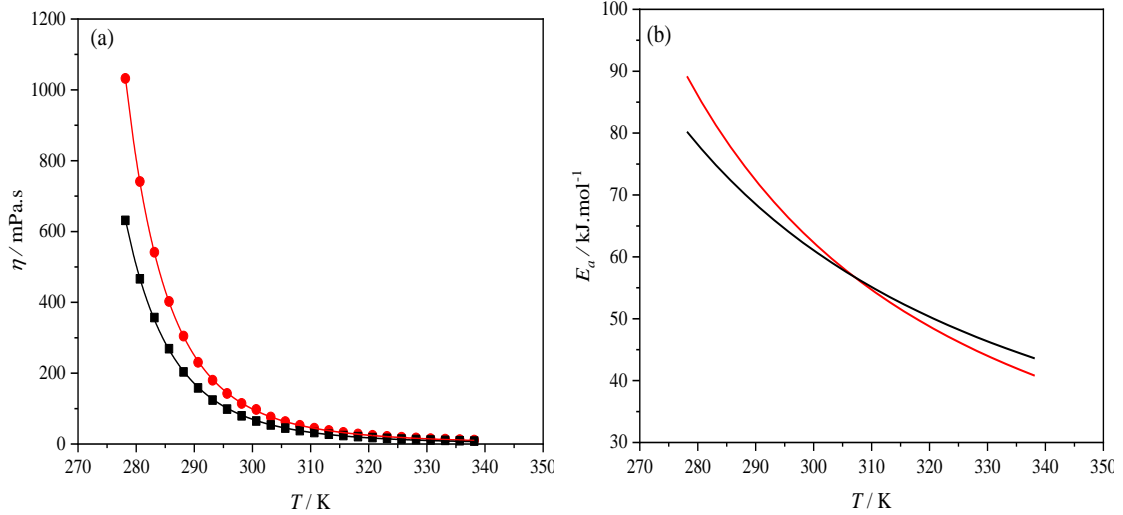


Figura 4.5. (a), Viscosidad dinámica, η , y (b), energía de activación de flujo viscoso, E_a , a diferentes temperaturas, T , de las mezclas eutécticas estudiadas. (rojo), LT11; (negro), LT12. Puntos, valores experimentales; líneas, datos correlacionados.

Otros coeficientes relacionados con la barrera energética que debe superarse para que una molécula se mueva alrededor de otras:

$$E_{a,\gamma} = R \frac{\delta(Ln\gamma)}{\delta(\frac{1}{T})} = R \frac{B_Y}{(\frac{C_Y^2}{T^2} - \frac{2C_Y}{T} + 1)} \quad (17)$$

Los valores obtenidos varían desde 89.17 hasta 40.81 kJ/mol para LT11 y desde 80.22 hasta 43.60 kJ/mol para LT12. Los rangos calculados no distan mucho, pero si es verdad que los valores para LT11 son ligeramente mayores. Ello muestra, que la barrera energética que hay que superar para que la molécula pueda moverse a través del fluido es superior.

5. CONCLUSIONES

- Se ha realizado la preparación de dos mezclas eutécticas profundas mediante el procedimiento de agitación con ligero calentamiento.
- Se han determinado experimentalmente, a presión atmosférica, diferentes propiedades termofísicas (densidad, velocidad del sonido, índice de refracción, tensión superficial y viscosidad cinemática) en el rango de 278.15 hasta 338.15 K para ambas mezclas. A partir de los datos obtenidos se han calculado diferentes propiedades derivadas.
- Realizando la comparación entre ambas mezclas se observa que ambas son similares, ya que no presentan bruscas diferencias entre sus propiedades, pero la mezcla Lidocaína:Timol 1:1 es algo más compacta.

6. BIBLIOGRAFÍA

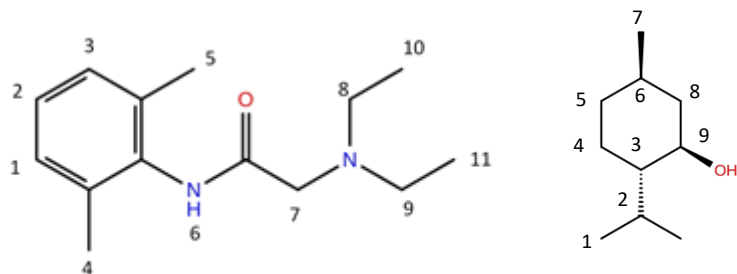
- [1] Fernando Bergua, Miguel Castro, José Muñoz-Embid, Carlos Lafuente, Manuela Artal. L-menthol-based eutectic solvents: Characterization and application in the removal of drugs from water. *Journal of Molecular Liquids*, **2022**, 352, 118754.
- [2] María del Carmen Doria Serrano. Departamento de Ingeniería y Ciencias Químicas. Universidad Iberoamericana. Prolongación Paseo de la Reforma 880. Química verde: un nuevo enfoque para el cuidado del medio ambiente, **2009**, 10.1016/S0187-893X(18)30044-2.
- [3] Dannie J. G. P. van Osch, Carin H. J. T. Dietz, Samah E. E. Warrag, and Maaïke C. Kroon. The Curious Case of Hydrophobic Deep Eutectic Solvents: A Story on the Discovery, Design, and Applications. *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2020**, 8, 10591–10612.
- [4] Dinis O. Abranches, ORCID logo a Mónica A. R. Martins, ORCID logo abc Liliana P. Silva, ORCID logo a Nicolas Schaeffer, ORCID logo a Simão P. Pinho

ORCID logo bc and João A. P. Coutinho ORCID logo. Phenolic hydrogen bond donors in the formation of non-ionic deep eutectic solvents: the quest for type V DES. *Chemical Communications*, **2019**, Issue 69.

[5] Fernando Bergua, Miguel Castro, José Muñoz-Embid, Carlos Lafuente, Manuela Artal. Hydrophobic eutectic solvents: Thermophysical study and application in removal of pharmaceutical products from wáter. *Chemical Engineering Journal*, **2021**, 411, 128472.

[6] Mónia A.R. Martins, Liliana P. Silvaa, Patrícia S. Jorgea, Dinis O. Abranchesa, Simão P. Pinhob, João A.P. Coutinhoa. The role of ionic vs. non-ionic excipients in APIs-based eutectic systems. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2021**, 156, 105583.

Anexos



Ordenados de mayor a menor desplazamiento:

6 L + OH T

1,2,3 L + 1 T

2,3 T

4T

7 L

8,9 L

5 T + 4,5 L

6 T

10,11 L

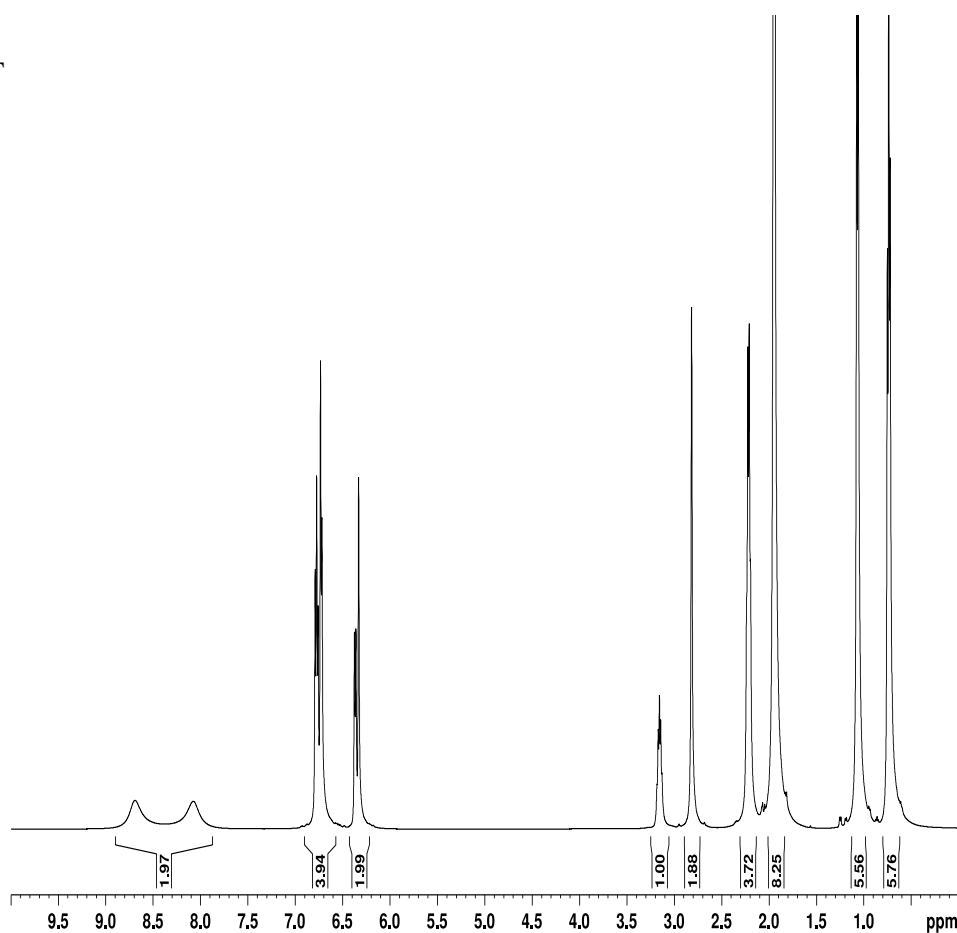


Figura A.1 Espectro ¹H-RMN de la mezcla eutéctica LT11

Tabla A.1 Propiedades químico-físicas de la mezcla eutéctica LT11 en función de la temperatura y a $p=0.1\text{MPa}$, Densidad (ρ), velocidad del sonido, u , índice de refracción, n_D , tensión superficial, γ , y viscosidad dinámica, η .

T/K	$\rho/\text{kg.m}^{-3}$	$u / \text{m.s}^{-1}$	n_D	$\gamma / \text{mN.m}^{-1}$	$\eta/\text{mPa.s}$
278.15	1004.550	1538.57		37.56	1032.15
280.65	1002.674	1526.59		36.62	741.07
283.15	1000.798	1515.46	1.527666	36.10	541.32
285.65	998.919	1505.21	1.526650	35.64	402.55
288.15	997.034	1495.22	1.525609	35.14	304.55
290.65	995.142	1485.51	1.524594	34.75	230.46
293.15	993.283	1475.57	1.523560	34.43	179.86
295.65	991.477	1468.43	1.522528	34.07	142.49
298.15	989.655	1459.97	1.521488	33.89	114.33
300.65	987.825	1451.21	1.520472	33.58	97.49
303.15	985.990	1441.88	1.519438	33.32	76.21
305.65	984.150	1433.94	1.518408	33.06	63.16
308.15	982.309	1425.24	1.517376	32.85	52.80
310.65	980.466	1414.87	1.516341	32.64	44.66
313.15	985.990	1408.04	1.515315	32.47	37.92
315.65	976.781	1398.29	1.514278	32.24	32.57
318.15	974.937	1387.93	1.513213	32.11	28.18
320.65	973.093	1379.26	1.512104	31.90	24.52
323.15	971.247	1369.68	1.511064	31.60	21.51
325.65	969.403	1364.34	1.510040	31.34	18.99
328.15	967.560	1354.71	1.508973	31.22	16.83
330.65	965.716	1344.47	1.507929	31.10	14.95
333.15	963.869	1336.14	1.506909		13.46
335.65	962.026	1328.40	1.505887		12.09
338.15	960.190	1318.68	1.504854		10.93

Tabla A.2 Propiedades químico-físicas de la mezcla eutéctica LT12 en función de la temperatura y a p=0.1MPa, Densidad (ρ), velocidad del sonido, u , índice de refracción, n_D , tensión superficial, γ , y viscosidad dinámica, η .

T/K	$\rho/\text{kg.m}^{-3}$	$u / \text{m.s}^{-1}$	n_D	$\gamma / \text{mN.m}^{-1}$	$\eta/\text{mPa.s}$
278.15	1000.627	1529.44		36.14	631.57
280.65	998.721	1517.75		35.78	466.49
283.15	996.807	1508.76	1.528302	35.23	356.90
285.65	994.887	1498.36	1.527272	34.87	268.92
288.15	992.959	1489.68	1.526223	34.41	203.49
290.65	991.109	1480.18	1.525173	34.12	158.28
293.15	989.050	1471.99	1.524130	33.82	124.02
295.65	987.405	1462.61	1.523083	33.55	98.51
298.15	985.539	1454.74	1.522040	33.24	79.49
300.65	983.666	1445.21	1.520982	32.99	65.03
303.15	981.791	1437.39	1.519937	32.79	53.71
305.65	979.915	1427.84	1.518873	32.57	44.81
308.15	978.037	1419.99	1.517824	32.37	37.77
310.65	976.156	1410.46	1.516772	32.19	32.16
313.15	974.274	1402.51	1.515707	31.89	27.54
315.65	972.392	1392.63	1.514637	31.76	23.72
318.15	970.509	1384.10	1.513559	31.53	20.81
320.65	968.625	1374.44	1.512467	31.33	18.05
323.15	966.740	1366.38	1.511345	31.14	15.89
325.65	964.854	1356.41	1.510143	30.96	14.08
328.15	962.970	1348.31	1.509127	30.75	12.53
330.65	961.083	1338.56	1.508079	30.53	11.22
333.15	959.194	1330.34	1.507078		10.08
335.65	957.307	1320.47	1.505999		9.11
338.15	955.426	1314.12	1.504913		8.26

