



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 1

Neiva, 16 de Noviembre 2022

Señores
CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN
UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
Ciudad

El (Los) suscrito(s):

JOHN JAIRO AGREDO COLLAZOS, con C.C. No. 1.075.281.908,

Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado.

titulado CORRELACIÓN DE LA SOLUBILIDAD EXPERIMENTAL DEL TRICLOCARBÁN (TTC) EN SOLVENTES DEL USO INDUSTRIAL MEDIANTE ALGUNOS MODELOS MATEMÁTICOS

presentado y aprobado en el año 2022 como requisito para optar al título de

Magister en Ingeniería y Gestión Ambiental;

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales “open access” y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores”, los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: 

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: CORRELACIÓN DE LA SOLUBILIDAD EXPERIMENTAL DEL TRICLOCARBÁN (TTC) EN SOLVENTES DEL USO INDUSTRIAL MEDIANTE ALGUNOS MODELOS MATEMÁTICOS

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
AGREDO COLLAZOS	JOHN JAIRO

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
DELGADO	DANIEL RICARDO
CERQUERA PEÑA	NÉSTOR ENRIQUE

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
----------------------------	--------------------------

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: MAGISTER EN INGENIERÍA Y GESTIÓN AMBIENTAL

FACULTAD: INGENIERÍA

PROGRAMA O POSGRADO: MAESTRÍA EN INGENIERÍA Y GESTIÓN AMBIENTAL

CIUDAD: Neiva

AÑO DE PRESENTACIÓN: 2022

NÚMERO DE PÁGINAS: 54

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):

Diagramas___ Fotografías___ Grabaciones en discos___ Ilustraciones en general___ Grabados___
Láminas___ Litografías___ Mapas___ Música impresa___ Planos___ Retratos___ Sin ilustraciones___ Tablas
o Cuadros X

SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento:

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



MATERIAL ANEXO:

PREMIO O DISTINCIÓN (*En caso de ser LAUREADAS o Meritoria*):

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

<u>Español</u>	<u>Inglés</u>
1. Triclocarbán	triclocarban
2. solubilidad	solubility
3. mezclas (ciclohexano + 1,4-dioxano	(cyclohexane + 1,4-dioxane) mixtures
4. termodinámica de disolución	dissolution thermodynamics
5. solvatación preferencial	preferential solvation

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

La solubilidad del equilibrio de Triclocarbán (TCC) expresada en una fracción molar como 1,4-dioxano y ciclohexano, así como en la mezcla 19 {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)}, fue determinada en siete temperaturas de $T = (288.15 \text{ K}, 293.15 \text{ K}, 298.15 \text{ K}, 303.15 \text{ K}, 308.15 \text{ K}, 315.15 \text{ K} \text{ y } 318.15 \text{ K})$. en estas mezclas cosolventes se correlacionó adecuadamente con una ecuación lineal en función de la composición y la temperatura de las mezclas. Las cantidades termodinámicas aparentes para los procesos de disolución y mezcla se calcularon mediante las ecuaciones de van't Hoff y Gibbs observando procesos de disolución endotérmicos y de entropía en todos los casos. La gráfica de compensación de entalpía-entropía de la entalpía aparente frente a la energía de Gibbs aparente fue lineal exhibiendo una pendiente negativa que implica la conducción de entalpía para la transferencia de TCC de ciclohexano a 1,4-dioxano. En última instancia, mediante el uso de las integrales inversas de Kirkwood-Buff se observa que el TCC está preferentemente solvatado por moléculas de ciclohexano en mezclas ricas en 1,4-dioxano, pero preferentemente solvatado por moléculas de 1,4-dioxano en mezclas ricas en ciclohexano.



ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

Equilibrium solubility of triclocarban (TCC) expressed in mole fraction in 1,4-dioxane and cyclohexane, as well, as in 19 {cyclohexane (1) + 1,4-dioxane (2)} mixtures, was determined at seven temperatures from $T = (288.15 \text{ K}, 293.15 \text{ K}, 298.15 \text{ K}, 303.15 \text{ K}, 308.15 \text{ K}, 315.15 \text{ K} \text{ y } 318.15 \text{ K})$. Logarithmic TCC solubility in these cosolvent mixtures was adequately correlated with a lineal bivariate equation as function of both the mixtures composition and temperature. Apparent thermodynamic quantities for the dissolution and mixing processes were computed by means of the van't Hoff and Gibbs equations observing endothermal and entropy-driven dissolution processes in all cases. Enthalpy-entropy compensation plot of apparent enthalpy vs. apparent Gibbs energy was linear exhibiting negative slope implying enthalpy-driving for TCC transfer from cyclohexane to 1,4-dioxane. Ultimately, by using the inverse Kirkwood-Buff integrals it is observed that TCC is preferentially solvated by cyclohexane molecules in 1,4-dioxane-rich mixtures but preferentially solvated by 1,4-dioxane molecules in cyclohexane-rich mixtures.

APROBACION DE LA TESIS

Nombre Jurado: Alfredo Olaya Amaya

Firma:

Nombre Jurado: Jennifer Katiusca Castro Camacho

Firma:

Jennifer Katiusca Castro Camacho



MAESTRÍA EN INGENIERÍA Y GESTIÓN AMBIENTAL

FACULTAD DE INGENIERÍA

CORRELACIÓN DE LA SOLUBILIDAD EXPERIMENTAL DEL TRICLOCARBÁN (TTC) EN SOLVENTES DEL USO INDUSTRIAL MEDIANTE ALGUNOS MODELOS MATEMÁTICOS

JOHN JAIRO AGREDO COLLAZOS

CÓDIGO 20182174841

DIRECTOR:

DANIEL RICARDO DELGADO

CODIRECTOR:

NÉSTOR ENRIQUE CERQUERA PEÑA

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

FACULTAD DE INGENIERÍA

NEIVA, HUILA

2022

**CORRELACIÓN DE LA SOLUBILIDAD EXPERIMENTAL DEL TRICLOCARBÁN
(TTC) EN SOLVENTES DEL USO INDUSTRIAL MEDIANTE ALGUNOS MODELOS
MATEMÁTICOS**

JOHN JAIRO AGREDO COLLAZOS

CÓDIGO 20182174841

**Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar por el título de
Magister de Ingeniería y Gestión ambiental**

Director:

Daniel Ricardo Delgado

Codirector

Néstor Enrique Cerquera Peña

Universidad Surcolombiana

Facultad de Ingeniería

Neiva, Huila

2022

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por permitir de darme la oportunidad de estudiar y finalizar mi estudio de posgrado, a mis padres por su apoyo incondicional, a mi hija Sarah Fernanda por motivarme, de ser la razón de ser de seguir adelante y prepararme cada día más, a mis compañeros de estudio, a mis profesores por sus enseñanzas; un eterno agradecimiento a mi director de tesis de maestría al Dr. Daniel Ricardo Delgado, por la dedicación y apoyo que ha brindado a este trabajo, por el respeto a mis sugerencias e ideas y por la dirección y el rigor que ha facilitado a las mismas. Gracias por la confianza ofrecida.

RESUMEN

La solubilidad del equilibrio de Triclocarbán (¹TCC) expresada en una fracción molar como 1,4-dioxano y ciclohexano, así como en la mezcla 19 {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)}, fue determinada en siete temperaturas de $T = (288.15 \text{ K}, 293.15 \text{ K}, 298.15 \text{ K}, 303.15 \text{ K}, 308.15 \text{ K}, 315.15 \text{ K} \text{ y } 318.15 \text{ K})$. en estas mezclas cosolventes se correlacionó adecuadamente con una ecuación lineal en función de la composición y la temperatura de las mezclas. Las cantidades termodinámicas aparentes para los procesos de disolución y mezcla se calcularon mediante las ecuaciones de van't Hoff y Gibbs observando procesos de disolución endotérmicos y de entropía en todos los casos. La gráfica de compensación de entalpía-entropía de la entalpía aparente *frente* a la energía de Gibbs aparente fue lineal exhibiendo una pendiente negativa que implica la conducción de entalpía para la transferencia de TCC de ciclohexano a 1,4-dioxano. En última instancia, mediante el uso de las integrales inversas de Kirkwood-Buff se observa que el TCC está preferentemente solvatado por moléculas de ciclohexano en mezclas ricas en 1,4-dioxano, pero preferentemente solvatado por moléculas de 1,4-dioxano en mezclas ricas en ciclohexano.

Palabras clave: Triclocarbán, solubilidad, mezclas (ciclohexano + 1,4-dioxano), termodinámica de disolución, solvatación preferencial.

¹ Siglas en inglés del Triclocarbán

ABSTRACT

Equilibrium solubility of trichloroethane (TCC) expressed in mole fraction in 1,4-dioxane and cyclohexane, as well, as in 19 {cyclohexane (1) + 1,4-dioxane (2)} mixtures, was determined at seven temperatures from $T = (288.15 \text{ K}, 293.15 \text{ K}, 298.15 \text{ K}, 303.15 \text{ K}, 308.15 \text{ K}, 315.15 \text{ K}, 318.15 \text{ K})$. Logarithmic TCC solubility in these cosolvent mixtures was adequately correlated with a lineal bivariate equation as function of both the mixtures composition and temperature. Apparent thermodynamic quantities for the dissolution and mixing processes were computed by means of the van't Hoff and Gibbs equations observing endothermic and entropy-driven dissolution processes in all cases. Enthalpy-entropy compensation plot of apparent enthalpy vs. apparent Gibbs energy was linear exhibiting negative slope implying enthalpy-driving for TCC transfer from cyclohexane to 1,4-dioxane. Ultimately, by using the inverse Kirkwood-Buff integrals it is observed that TCC is preferentially solvated by cyclohexane molecules in 1,4-dioxane-rich mixtures but preferentially solvated by 1,4-dioxane molecules in cyclohexane-rich mixtures.

Keywords: trichloroethane, solubility, (cyclohexane + 1,4-dioxane) mixtures, dissolution thermodynamics, preferential solvation.

Tabla de contenido

1. Introducción.....	7
2. Objetivos.....	9
2.1 Objetivo General:.....	9
2.2 Objetivos Específicos:	9
3. Marco Teórico	10
4. Metodología.....	13
4.1. Materiales	13
4.2. Preparación de mezclas de disolventes	13
4.3. Determinaciones de solubilidad.....	14
4.4. Estudio calorimétrico.....	14
4.5 ecuaciones.....	15
5. Resultados y discusión.....	17
5.1. Solubilidad de la fracción molar del TCC	17
5.2. Análisis DSC de fases sólidas de TCC	22
5.3. Solubilidad ideal y coeficientes de actividad del CCT en disolventes limpios y mezclados	22
5.4. Funciones termodinámicas aparentes de la disolución de TCC	25
5.5. Cantidades termodinámicas aparentes de mezcla	30
5.6. Análisis de compensación de entalpía-entropía	33
5.7. Solvatación preferencial del CCT	34
6. Conclusiones.....	42
7. Bibliografía.....	44
8. Anexos.....	53

1. Introducción

Triclocarbán (TCC, $C_{13}H_9Cl_3N_2O$), nombre IUPAC: 1-(4-clorofenil)-3-(3,4-diclorofenil)-urea, número CAS: 101-20-2, masa molar: $315,58 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) es un potente agente antimicrobiano, que afecta a hongos y bacterias, al inhibir la actividad enzimática de la enoil-(proteína transportadora de acil) (ACP) reductasa (Budavari et al, 2001), (Khan et al. 2018) Este paso es esencial para la producción de ácidos grasos que son necesarios para el desarrollo de las membranas celulares de estos organismos (Zhu et al. 2013).

Sin embargo, el aumento de productos farmacéuticos y cosméticos que contienen TCC (Chalew, 2009). se ha asociado a problemas ambientales debido al vertido excesivo de estos productos en aguas residuales, lo que aumenta la presencia de este medicamento en los sistemas naturales de tal manera que organizaciones como la Red NORMAN han clasificado al TCC como un "contaminante emergente altamente tóxico" (Delgado et al. 2018), (Tran et al. 2020)

(Chen et al. 2018), (Chen et al. 2014). De esta manera, el problema ambiental generado por la presencia de TCC en ambientes acuáticos, bentónicos, lodos, sedimentos y biota ha sido registrado por muchos investigadores (Brausch & Rand, 2011), (Bu, et al. 2013), (Montaseri, 2016), (Kajta et al. 2020).

En este sentido, desde el punto de vista industrial, una de las mejores estrategias para reducir el volumen de dumping de TCC es la optimización de los procesos de producción y/o el diseño de metodologías limpias para el desarrollo de productos farmacéuticos o cosméticos que contengan TCC (Marques et al, 2020),(Strade et al. 2020). Estas interesantes alternativas podrían ser viables siempre y cuando cada día haya más datos sobre propiedades fisicoquímicas involucradas directamente con el desarrollo de productos farmacéuticos, como solubilidad en diferentes medios, estabilidad del producto, coeficiente de partición, entre otros, lo que permitirá proponer estrategias de producción con bajo impacto ambiental (Fàbregas et al. 2010), (Poynton & Robinson, 2018). Por lo tanto, la disponibilidad de datos importantes como la solubilidad de TCC en diferentes disolventes limpios y mezclas de co-solventes, podría permitir el desarrollo de procesos más eficientes, en términos de cristalización, purificación, análisis y control de calidad, que son

procesos típicos en la industria farmacéutica que implican una cantidad significativa de recursos técnicos (Romero et al. 2019).

Por otro lado, a pesar de algunos estudios reportados destinados al desarrollo de productos basados en TCC alterados para el medio ambiente (Chiappetta et al., 2010), el estudio de sus propiedades fisicoquímicas de disolución en mezclas limpias o solventes es limitado. Por lo tanto, el objetivo principal de este trabajo de investigación es presentar la solubilidad y la termodinámica de disolución de TCC en algunas mezclas de solventes que exhiben principalmente un comportamiento de base de Lewis que involucra ciclohexano y 1,4-dioxano debido a la importancia fisicoquímica de este sistema cosolvente (Marcus, 2006). Por lo tanto, amplía la literatura disponible sobre los datos de solubilidad con respecto a la solubilidad y la termodinámica de disolución de este controvertido compuesto (Aragón et al., 2009), (Holguín et al., 2012), (Delgado et al., 2012). (Delgado et al., 2018), (Gaviria et al., 2019), (Cruz et al., 2021).

2. Objetivos

2.1 Objetivo General:

- Correlacionar la solubilidad experimental del Triclocarbán (TTC) en solventes del uso industrial mediante algunos modelos matemáticos.

2.2 Objetivos Específicos:

- Determinar la solubilidad en equilibrio del Triclocarbán (TCC) en las mezclas cosolventes Dioxano + agua y Ciclohexano + agua a diferentes temperaturas 288.15 K, 293.15 K, 298,15 K, 303,15 K, 308,15 K, 315.15 K y 318.15 K.
- Calcular las funciones termodinámicas, correspondientes a los procesos de disolución y de mezcla, del Triclocarbán (TCC) en las mezclas cosolventes etilenglicol + agua.
- Validar algunos modelos matemáticos semiempíricos utilizados en la predicción de la solubilidad de fármacos en medios acuosos, con los datos de solubilidad experimental del fármaco estudiado.

3. Marco Teórico

Se puede evidenciar que el TCC en las aguas puede ser un problema vital en el medio ambiente, afectando los ecosistemas; las afectaciones que tiene este fármaco en los seres humanos y se ha comprobado a lo largo del tiempo con diferentes estudios y se determina que el TCC es uno de los fármacos más investigados ya que en un fármaco antisépticos permitiendo la alta demanda que tiene este llevando a cabo que este se presente no solo en aguas superficiales si no que llegan hasta efluente municipal. En el ambiente acuático de Tailandia, el compuesto predominante en lodos y sedimentos fue el Triclocarbán con la máxima concentración de 8.47 lg/g (Juksu et al., 2019).

Hay varios estudios que demuestran la afectación de la salud humana causada por el TCC, según (Benjamin et al., 2017) (Jagne et al., 2016) que hicieron un estudio epidemiológico relacionaron con la exposición, donde unos de sus análisis con el TCC demostraron que a las mujeres les generan problemas con la fertilidad ya que este fármaco va ligado a la higiene femenina. Otros estudios evidenciaron que el ²TSC y el TCC están presentes en varios productos de cuidado personal como son la pasta dental, jabones y productos de higiene y hasta en algunos juguetes (Calafat et al., 2008) (Iyer et al., 2018).

El Triclocarbán es una de las sustancias químicas con gran potencial en el desarrollo de productos para el control de agentes patógenos microbianos, debido a su gran espectro en bacterias gran positivas, gran negativas, como en algunos hongos y levaduras en ese sentido el desarrollo de estrategias que permitan optimizar procesos de investigación, producción de medicamentos, o productos de uso común además del desarrollo de técnicas analíticas que generan el menor impacto, son unas de las principales líneas de investigación a nivel mundial puesto que esto permitiría reducir en gran medida el impacto medioambiental que está generando el uso desmedido del Triclocarbán.

Si bien en Colombia, el uso del Triclocarbán en medicamentos y uso de aseo personal fue prohibido, este fármaco está siendo utilizado en la industria textil (prendas de uso clínico), de construcción (concretos antimicrobianos) y en el desarrollo de otros procesos de la vida cotidiana que conducen a la liberación desmedida de este fármaco en el medio ambiente.

² Siglas en ingles del Triclosán

En este contexto, los modelos matemáticos permiten predecir factores involucrados en el desarrollo de productos a base de Triclocarbán y por tanto conducen a desarrollar procesos más limpios que impacten en menor medida el medio ambiente, ahora bien, la determinación de la solubilidad el cual es uno de los datos (variables) más relevantes, conducen a desarrollar modelos más predictivos o en su efecto a optimizar los modelos matemáticos ya existentes.

Aunque los efectos secundarios y adversos de los medicamentos en la salud humana han sido estudiados y analizados en profundidad a tal punto que, aunque falta, se tiene un vasto conocimiento sobre esto. Actualmente se está generando o evidenciando otra serie de problemáticas que genera el uso de fármacos a nivel mundial, y es el impacto que estos están teniendo en el medio ambiente, más específicamente en los cuerpos de agua, y en cómo los fármacos y los residuos generados por su uso pueden deteriorar un ecosistema. Ya que aquí el medicamento sería consumido y una vez metabolizado y hecho su efecto en el organismo, sería expulsado a través de las excreciones (Dohle., et al) Lo anterior está afectando la parte biótica y abiótica de estos elementos necesarios para la vida humana. De todos los contaminantes emergentes, los que probablemente suscitan mayor preocupación son los medicamentos, por lo que su estudio se encuentra entre las líneas de investigación prioritarias de los principales organismos dedicados a la protección de la salud pública y medioambiental (INFAC, 2016).

Otros hechos que promovieron el auge de las investigaciones fueron la demostración de la actividad biológica de los medicamentos en los ecosistemas, como se mencionó anteriormente, ya que el riesgo de que estos compuestos contaminen el agua potable o alimentos y la probabilidad de que organismos no objetivo puedan tener receptores diferentes a los del organismo objetivo, y por lo tanto se puedan presentar efectos inesperados como resultado de la exposición no intencional (Quijano, 2016). De esta forma, bacterias patógenas o no, pueden servir como reservorios de genes de resistencia y contribuir de este modo a la evolución y diseminación de estas resistencias en el medio. A partir de aquí, las poblaciones bacterianas resistentes pueden transmitir genes responsables de la resistencia (Aguayo et al., 2012). Para poder monitorizar los fármacos en las distintas matrices medioambientales (p. ej. aguas superficiales, aguas freáticas, suelo) en concentraciones relevantes, que en algunos casos pueden llegar hasta nanogramos por litro, se requieren métodos avanzados. El equipamiento instrumental necesario, como la cromatografía de gases o de líquidos, junto con una espectrometría de masas en tándem (GC-MS/MS o LC-MS/MS)

(German Environment Agency, 2014) Esto mediante un modelado matemático que determina las condiciones y el nivel de solubilidad en las que llegan a los cuerpos de agua y cuáles son las condiciones óptimas de solubilidad para que estos no representen un peligro para la fauna, flora y microorganismos.

Uno de estos medicamentos es el Triclocarbán es un agente antimicrobiano de amplio espectro utilizado en el cuidado personal y también en el campo médico y veterinario (Delgado et al., 2018). Corroborándose en un estudio donde se reportaron la presencia de ftalatos, parabenos, bisfenoles TCC en productos de higiene femenina en los Estados Unidos por primera vez, de las concentraciones totales, Bisfenoles y TCC representaron por lo menos el 5% de las concentraciones totales en todas las categorías de productos (Chong et al., 2020), estos datos proporcionan evidencia de que el TCC tiene la capacidad de interrumpir la señalización del receptor de estrógenos y perjudicar la autofagia en neuronas cerebrales en una etapa temprana de desarrollo y alterar el estado epigenético de las células neuronales embrionarias (Kajta et al., 2020). También que la exposición a TCC tiene desarrollo toxicidad en el pez cebra. La exposición a TCC resultó en disminución de frecuencia cardíaca, absorción de la yema y retraso del desarrollo de la vejiga natatoria en una concentración subletal. Estos resultados sugieren que TCC tiene potenciales riesgos en la salud de la vida silvestre y los humanos (Dong et al., 2018). También la exposición acumulativa a varios químicos ambientales junto con estos productos químicos podría presentar riesgos en animales de compañía (Karthikraj, 2020). Más allá de los efectos descritos anteriormente el TCC puede actuar sobre la estructura de diversidad y función de la comunidad microbiana a través de un número de mecanismos, teniendo así efectos tóxicos inespecíficos en invertebrados y alteración de protozoos que interrumpen su papel crítico como ingenieros de ecosistemas (Lawrence, 2009).

4. Metodología

4.1. Materiales

En este estudio fisicoquímico, TCC (Sigma-Aldrich, EE.UU.; compuesto 3, pureza al menos 0,990 en fracción de masa), 1,4-dioxano (Merck A.R., Alemania; componente disolvente 1, pureza al menos 0,998 en fracción de masa), ciclohexano (Merck A.R., Alemania; componente disolvente 2, pureza al menos 0,997 en fracción de masa) y etanol (Merck A.R., Alemania; utilizados para diluciones previas a los análisis UV, pureza de al menos 0,995 en fracción de masa), se utilizaron sin purificación adicional. Los proveedores de productos químicos, las purezas y otras propiedades seleccionadas de los reactivos se resumen en

Tabla 1

Fuente y purezas de los componentes usados en esta búsqueda (HPLC es cromatografía líquida alto rendimiento, GC es cromatografía de gases).

Compuesto	CAS	Fórmula	Masa Molar/ g·mol ⁻¹	Fuente	Pureza fracción masa	en de	Técnica analítica ^a
Triclocarbán	101-20-2	C ₁₃ H ₉ C I ₃ N ₂ O	315.58	Sigma-Aldrich, USA	≥0.990 ^b		HPLC
1,4-dioxano	123-91-1	C ₄ H ₈ O ₂	88.11	Merck, Germany	>0.998 ^b		GC
Ciclohexano	110-82-7	C ₆ H ₁₂	84.16	Merck, Germany	≥0.997 ^b		GC
Etanol	64-17-5	C ₂ H ₆ O	46.07	Merck, Germany	≥0.995 ^b		GC

Nota.

^a HPLC es cromatografía líquida alto rendimiento, GC es cromatografía de gases.

^b según lo indica por los proveedores.

4.2. Preparación de mezclas de disolventes

Todas las mezclas de disolventes {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)} se prepararon gravimétricamente utilizando una balanza analítica (RADWAG AS 220.R2, Polonia) con sensibilidad ± 0,1 mg, en cantidades de 20,00 g. Las fracciones de masa de ciclohexano de las 19 mezclas preparadas variaron en 0,05 de $w_1 = 0,05$ a $w_1 = 0,95$.

4.3. Determinaciones de solubilidad

La solubilidad del TCC se determinó mediante el método de agitación-frasco (Higuchi & Connors, 1965), (Jouyban, 2010), cuantificando el fármaco disuelto mediante espectrofotometría UV/Vis. Para estos fines, en botellas de 30 cm³ ámbar, se agregó TCC a 20 g de mezcla de solvente hasta que el exceso de TCC no se disuelva, formando una fase sólida en el fondo de la botella. Posteriormente, los matraces se transfirieron a termostatos de refrigeración (Medingen K-22/T100, Alemania), inicialmente a 318,15 K durante 48 h, con agitación periódica. Una vez que se alcanza el equilibrio, es decir, la composición de la solución permanece constante, se tomó una muestra líquida de cada matraz y se filtró en condiciones isotérmicas a través de una membrana de 0,45 m (Millipore Corp. Swinex-13®, EE. UU.). Luego, cada uno se diluyó posteriormente con etanol absoluto (para evitar la precipitación de TCC) y la absorbancia de la muestra se midió a 265 nm (espectrofotómetro UV/Vis EMC-11-UV, Alemania). Posteriormente, la temperatura de los termostatos se redujo a 313,15 K permitiendo alcanzar los nuevos procesos de equilibrio durante dos días y realizar los respectivos procedimientos de análisis. Esto se hizo disminuyendo a intervalos de 5 grados, para completar 7 temperaturas diferentes, hasta alcanzar la temperatura más baja, es decir, 288,15 K, Todos los experimentos se realizaron tres veces.

4.4. Estudio calorimétrico

Para identificar la naturaleza de las fases sólidas del fondo TCC en equilibrio con las soluciones saturadas tanto en disolventes limpios de 1,4-dioxano y ciclohexano como en la mezcla $w_1 = 0,50$ se realizaron algunos análisis DSC (DSC 204 F1 Phoenix, Alemania). Se analizaron 5,0 mg de muestras de TCC. El equipo fue calibrado usando Indio como estándar. La muestra y las bandejas de referencia se calentaron para preservar la temperatura programada a una velocidad de calentamiento precisa de 10 K·min⁻¹ en una atmósfera dinámica de nitrógeno (10 cm³·min⁻¹) a presión constante.

4.5 ecuaciones

No	Ecuación
1	$\delta_{1+2} = \sum_{i=1}^2 f_i \delta_i$
2	$\ln x_{3,1+2} = -32.95 - 8.654w_1 + 9.044 \cdot 10^{-2}T$
3	$\text{MPD} = \frac{100}{N} \sum \frac{ x_{3,1+2}^{\text{exptl}} - x_{3,1+2}^{\text{calcd}} }{x_{3,1+2}^{\text{exptl}}}$
4	$\ln x_3^{\text{id}} = -\frac{\Delta_{\text{fus}} H(T_{\text{fus}} - T)}{RT_{\text{fus}} T} + \left(\frac{\Delta C_p}{R}\right) \left[\frac{(T_{\text{fus}} - T)}{T} + \ln\left(\frac{T}{T_{\text{fus}}}\right)\right]$
5	$\ln \gamma_3 = (e_{\text{ss}} + e_{33} - 2e_{s3}) \frac{V_3 \phi_3^2}{RT}$
6	$T_{\text{hm}} = n / \sum_{i=1}^n (1/T)$
7	$\left(\frac{\partial \ln x_3}{\partial (1/T - 1/T_{\text{hm}})}\right)_p = -\frac{\Delta_{\text{soln}} H^\circ}{R}$
8	$\Delta_{\text{soln}} G^\circ = -R \cdot T_{\text{hm}} \cdot \text{intercept}$
9	$\Delta_{\text{soln}} S^\circ = \frac{(\Delta_{\text{soln}} H^\circ - \Delta_{\text{soln}} G^\circ)}{T_{\text{hm}}}$
10	$\zeta_H = \frac{ \Delta_{\text{soln}} H^\circ }{ \Delta_{\text{soln}} H^\circ + T \Delta_{\text{soln}} S^\circ }$
11	$\zeta_{TS} = \frac{ T \Delta_{\text{soln}} S^\circ }{ \Delta_{\text{soln}} H^\circ + T \Delta_{\text{soln}} S^\circ }$
12	$\Delta_{\text{soln}} H^\circ = \Delta_{\text{fus}} H^{T_{\text{hm}}} + \Delta_{\text{mix}} H^\circ$
13	$\Delta_{\text{soln}} S^\circ = \Delta_{\text{fus}} S^{T_{\text{hm}}} + \Delta_{\text{mix}} S^\circ$
14	$\Delta_{\text{fus}} H^{T_{\text{hm}}} = \Delta_{\text{fus}} H^{T_{\text{fus}}} - \Delta C_p (T_{\text{fus}} - T_{\text{hm}})$
15	$\Delta_{\text{fus}} S^{T_{\text{hm}}} = \Delta_{\text{fus}} S^{T_{\text{fus}}} - \Delta C_p \ln\left(\frac{T_{\text{fus}}}{T_{\text{hm}}}\right)$
16	$\delta x_{1,3} = x_{1,3}^I - x_1 = -\delta x_{2,3}$
17	$\delta x_{1,3} = \frac{x_1 x_2 (G_{1,3} - G_{2,3})}{x_1 G_{1,3} + x_2 G_{2,3} + V_{\text{cor}}}$
18	$G_{1,3} = RT\kappa_T - \bar{V}_3 + x_2 \bar{V}_2 D/Q$
19	$G_{2,3} = RT\kappa_T - \bar{V}_3 + x_1 \bar{V}_1 D/Q$

20	$V_{\text{cor}} = 2522.5 \left(r_3 + 0.1363 \left(x_{1,3}^L \bar{V}_1 + x_{2,3}^L \bar{V}_2 \right)^{1/3} - 0.085 \right)^3$
21	$D = \left(\frac{\partial \Delta_{\text{tr}} G_{3,2 \rightarrow 1+2}^o}{\partial x_1} \right)_{T,p}$
22	$Q = RT + x_1 x_2 \left(\frac{\partial^2 G_{1+2}^{\text{Exc}}}{\partial x_2^2} \right)_{T,p}$
23	$r_3 = \left(\frac{3 \cdot 10^{21} V_3}{4\pi N_{\text{Av}}} \right)^{1/3}$
24	$\Delta_{\text{tr}} G_{3,2 \rightarrow 1+2}^o = RT \ln \left(\frac{x_{3,2}}{x_{3,1+2}} \right)$
25	$\Delta_{\text{tr}} G_{3,2 \rightarrow 1+2}^o = 21.81(\pm 0.06)x_1 - 0.18(\pm 0.04)$

5. Resultados y discusión

5.1. Solubilidad de la fracción molar del TCC

Las solubilidades de equilibrio de fracción molar de TCC en los disolventes limpios y las mezclas binarias a siete temperaturas de 288.15 K, 293.15 K, 298.15 K, 303.15 K, 308.15 K, 313.15 K y 318.15 K y la presión atmosférica de 96 kPa en función de la fracción de masa de 1,4-dioxano en las mezclas de disolventes se resumen en la Tabla 2 y se representan como valores logarítmicos en la Figura 2 y la Figura 3. Las solubilidades mínimas y máximas de TCC se observan en ciclohexano limpio y 1,4-dioxano limpio, respectivamente, a todas las temperaturas estudiadas. En todos los casos, la solubilidad del TCC aumenta con la temperatura que surge, lo que implica procesos de disolución endotérmica. Cabe destacar que la solubilidad logarítmica de TCC disminuye linealmente con la proporción de ciclohexano en las mezclas, pero aumenta linealmente con la temperatura que surge. La solubilidad del TCC varió de 1.68×10^{-7} en ciclohexano limpio a 288.15 K, a 1.41×10^{-2} en 1,4-dioxano limpio a 318.15 K. Si se considera $T = 298.15$ K, la solubilidad es 5648 veces mayor en el 1,4-dioxano limpio con respecto al ciclohexano limpio. Esto es una consecuencia del comportamiento básico de Lewis del 1,4-dioxano debido a los pares de electrones libres en sus átomos de oxígeno, mientras que el ciclohexano solo puede interactuar por fuerzas de dispersión débiles de Londres.

Tabla 2

Solubilidad experimental e ideal de la fracción molar de Triclocarbán (x_3) en mezclas de {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)} a varias temperaturas y $p = 96$ kPa. ^{a,b}

$w_{1,a,b}$	$x_{1,a,b}$	T / K^b							
		288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15	
0.00	0.0000	1.03×10^{-3}	1.76×10^{-3} ×	2.39×10^{-3}	4.03×10^{-3} ×	6.58×10^{-3}	9.31×10^{-3}	1.41×10^{-2}	
0.05	0.0522	6.73×10^{-4}	1.07×10^{-3} ×	1.69×10^{-3}	2.66×10^{-3} ×	4.04×10^{-3}	6.10×10^{-3}	9.25×10^{-3}	
0.10	0.1042	4.31×10^{-4}	6.97×10^{-4} ×	1.09×10^{-3}	1.70×10^{-3} ×	2.62×10^{-3}	3.98×10^{-3}	5.97×10^{-3}	
0.15	0.1559	2.82×10^{-4}	4.43×10^{-4} ×	7.01×10^{-4}	1.13×10^{-3} ×	1.71×10^{-3}	2.59×10^{-3}	3.92×10^{-3}	
0.20	0.2074	1.80×10^{-4}	2.90×10^{-4} ×	4.58×10^{-4}	7.21×10^{-4} ×	1.11×10^{-3}	1.68×10^{-3}	2.55×10^{-3}	

0.25	0.2587	1.16×10^{-4}	$\frac{1.87}{10^{-4}} \times$	2.97×10^{-4}	$\frac{4.69}{10^{-4}} \times$	7.21×10^{-4}	1.10×10^{-3}	1.67×10^{-3}
0.30	0.3097	7.50×10^{-5}	$\frac{1.22}{10^{-4}} \times$	1.95×10^{-4}	$\frac{3.01}{10^{-4}} \times$	4.63×10^{-4}	7.09×10^{-4}	1.11×10^{-3}
0.35	0.3605	4.83×10^{-5}	$\frac{7.78}{10^{-5}} \times$	1.24×10^{-4}	$\frac{1.98}{10^{-4}} \times$	3.07×10^{-4}	4.68×10^{-4}	7.00×10^{-4}
0.40	0.4111	3.13×10^{-5}	$\frac{5.03}{10^{-5}} \times$	8.05×10^{-5}	$\frac{1.28}{10^{-4}} \times$	1.98×10^{-4}	3.02×10^{-4}	4.63×10^{-4}
0.45	0.4614	2.02×10^{-5}	$\frac{3.25}{10^{-5}} \times$	5.21×10^{-5}	$\frac{8.33}{10^{-5}} \times$	1.28×10^{-4}	1.97×10^{-4}	3.02×10^{-4}
0.50	0.5115	1.30×10^{-5}	$\frac{2.12}{10^{-5}} \times$	3.40×10^{-5}	$\frac{5.37}{10^{-5}} \times$	8.31×10^{-5}	1.28×10^{-4}	1.97×10^{-4}
0.55	0.5613	8.38×10^{-6}	$\frac{1.37}{10^{-5}} \times$	2.20×10^{-5}	$\frac{3.47}{10^{-5}} \times$	5.40×10^{-5}	8.31×10^{-5}	1.28×10^{-4}
0.60	0.6110	5.38×10^{-6}	$\frac{8.88}{10^{-6}} \times$	1.42×10^{-5}	$\frac{2.25}{10^{-5}} \times$	3.53×10^{-5}	5.43×10^{-5}	8.28×10^{-5}
0.65	0.6604	3.49×10^{-6}	$\frac{5.71}{10^{-6}} \times$	9.23×10^{-6}	$\frac{1.47}{10^{-5}} \times$	2.28×10^{-5}	3.52×10^{-5}	5.46×10^{-5}
0.70	0.7095	2.26×10^{-6}	$\frac{3.65}{10^{-6}} \times$	5.90×10^{-6}	$\frac{9.65}{10^{-6}} \times$	1.50×10^{-5}	2.31×10^{-5}	3.56×10^{-5}
0.75	0.7585	1.44×10^{-6}	$\frac{2.38}{10^{-6}} \times$	3.85×10^{-6}	$\frac{6.13}{10^{-6}} \times$	9.65×10^{-6}	1.49×10^{-5}	2.33×10^{-5}
0.80	0.8072	9.35×10^{-7}	$\frac{1.54}{10^{-6}} \times$	2.50×10^{-6}	$\frac{3.97}{10^{-6}} \times$	6.30×10^{-6}	9.76×10^{-6}	1.52×10^{-5}
0.85	0.8558	6.05×10^{-7}	$\frac{9.92}{10^{-7}} \times$	1.62×10^{-6}	$\frac{2.63}{10^{-6}} \times$	4.11×10^{-6}	6.42×10^{-6}	9.83×10^{-6}
0.90	0.9041	3.82×10^{-7}	$\frac{6.38}{10^{-7}} \times$	1.05×10^{-6}	$\frac{1.66}{10^{-6}} \times$	2.66×10^{-6}	4.11×10^{-6}	6.33×10^{-6}
0.95	0.9521	2.50×10^{-7}	$\frac{4.18}{10^{-7}} \times$	6.77×10^{-7}	$\frac{1.09}{10^{-6}} \times$	1.72×10^{-6}	2.69×10^{-6}	4.18×10^{-6}
1.00	1.0000	1.68×10^{-7}	$\frac{2.73}{10^{-7}} \times$	4.23×10^{-7}	$\frac{7.31}{10^{-7}} \times$	1.17×10^{-6}	1.82×10^{-6}	2.72×10^{-6}
	Ideal	3.07×10^{-3}	$\frac{3.61}{10^{-3}} \times$	4.25×10^{-3}	$\frac{4.98}{10^{-3}} \times$	5.82×10^{-3}	6.79×10^{-3}	7.90×10^{-3}

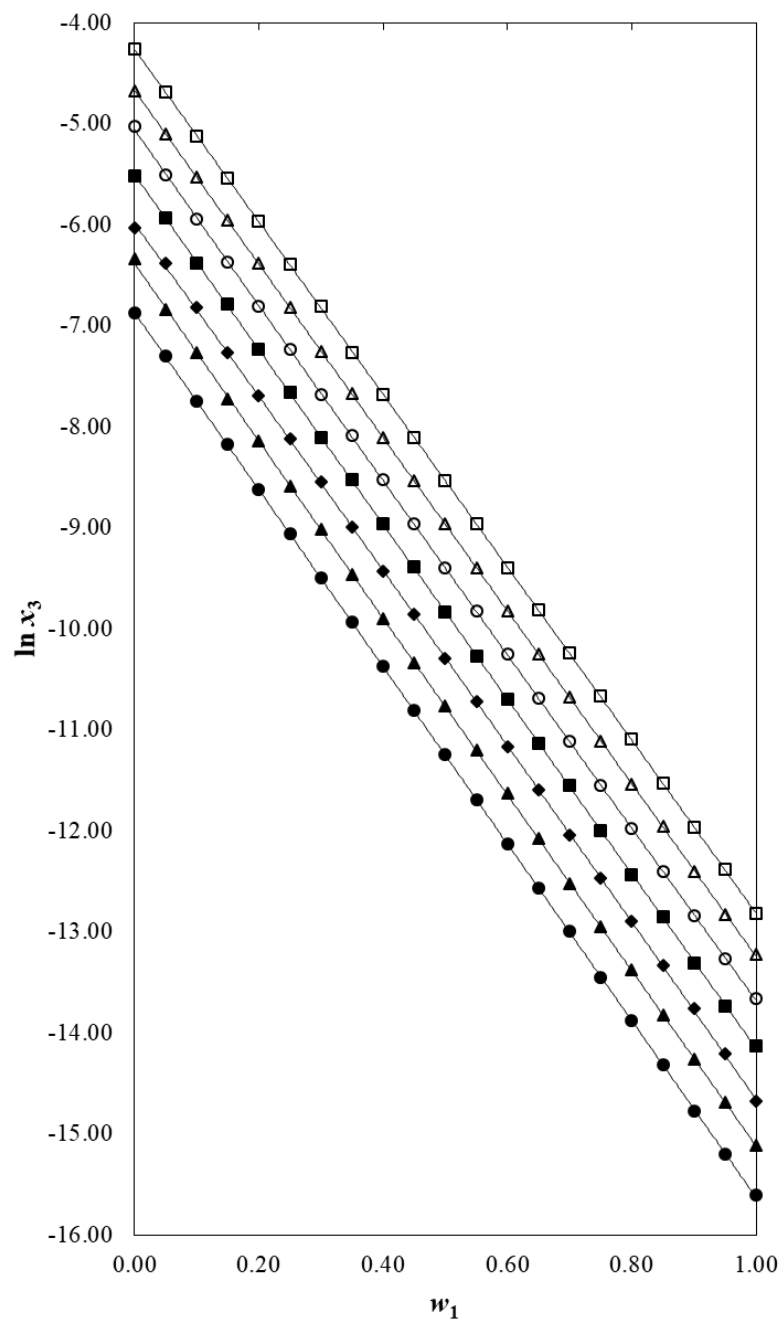
Nota.

^a p es la presión atmosférica en Neiva, Huila, Colombia. w_1 y x_1 son las fracciones de masa y mol de ciclohexano (1) en las mezclas {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)} libres de triclocarbán (3), respectivamente.

^b La incertidumbre estándar en p es $u(p) = 3,0$ kPa. Las incertidumbres relativas medias en w_1 y x_1 fueron $u(w_1) = 0,0008$ y $u(x_1) = 0,0008$. La incertidumbre estándar en T es $u(T) = 0.10$ K. Incertidumbre relativa promedio en x_3 , $u_r(x_3) = 0.017$.

Figura 2

Solubilidad logarítmica de la fracción molar del Triclocarbán

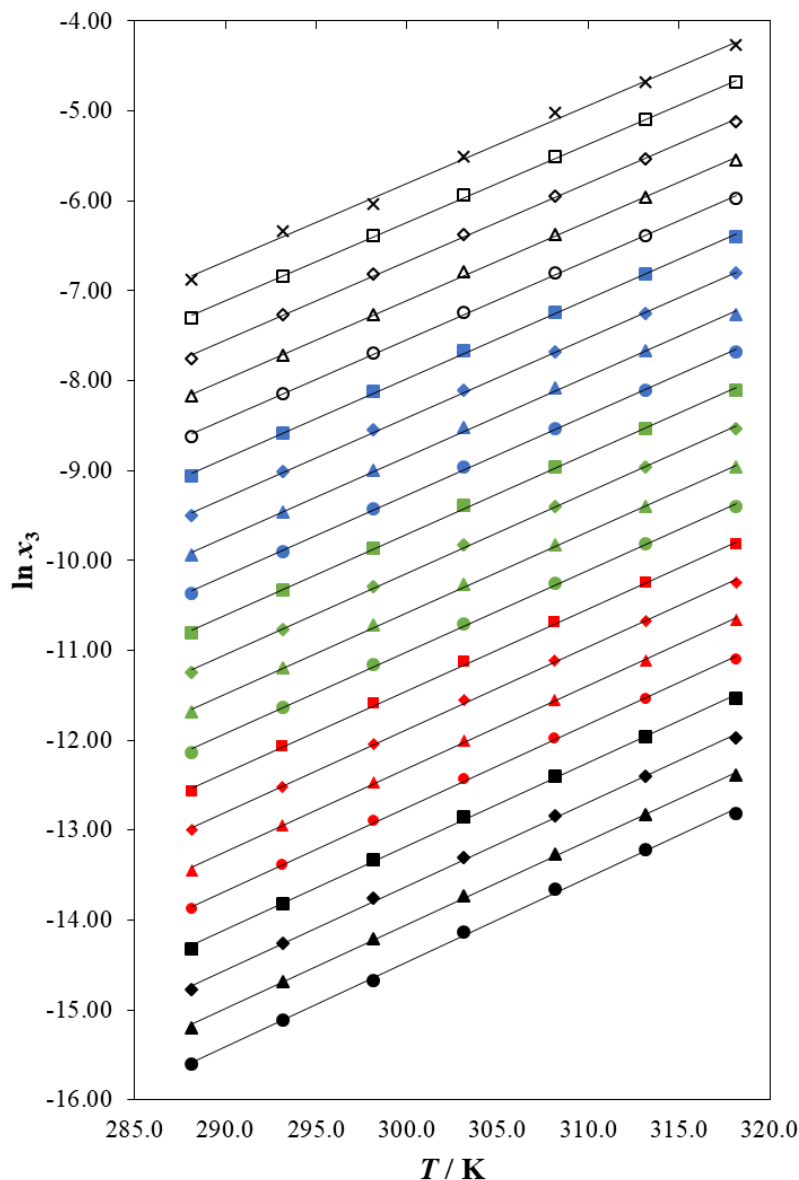


Nota.

Solubilidad logarítmica de la fracción molar del Triclocarbán (x_3) como la función de la masa del ciclohexano en {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)} mezclas a diferentes temperaturas. ●: $T = 288.15$ K; ▲: $T = 293.15$ K; ◆: $T = 298.15$ K; ■: $T = 303.15$ K; ○: $T = 308.15$ K; △: $T = 313.15$ K; □: $T = 318.15$ K.

Figura 3.

Solubilidad de la fracción molar del Triclocarbán

**Nota.**

Solubilidad de la fracción molar del Triclocarbán (x_3) como función de la temperatura en {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)} mezclas de diferentes mezclas de composición. \times : $w_1 = 0.00$ (neat 1,4-dioxano); símbolos vacíos, cuadrados: $w_1 = 0.05$, diamantes: $w_1 = 0.10$, triángulos: $w_1 = 0.15$, círculos: $w_1 = 0.20$; símbolos azules, cuadrados: $w_1 = 0.25$, diamantes: $w_1 = 0.30$, triángulos:

$w_1 = 0.35$, círculos: $w_1 = 0.40$; símbolos verdes: cuadrados: $w_1 = 0.45$, diamantes: $w_1 = 0.50$, triángulos: $w_1 = 0.55$, círculos: $w_1 = 0.60$; símbolos rojos, cuadrados: $w_1 = 0.65$, diamantes: $w_1 = 0.70$, triángulos: $w_1 = 0.75$, círculos: $w_1 = 0.80$; símbolos negros, cuadrados: $w_1 = 0.85$, diamantes: $w_1 = 0.90$, triángulos: $w_1 = 0.95$, círculos: $w_1 = 1.00$ (neat ciclohexano).

Además, la Figura 4 representa la solubilidad logarítmica de TCC en función de los parámetros de solubilidad de Hildebrand de las mezclas {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)} (δ_{1+2}). Como bien se sabe, el parámetro de solubilidad de Hildebrand es un índice de polaridad ampliamente utilizado en estudios farmacéuticos sobre los efectos de la cosolvenencia sobre las estabilidades físicas y químicas de los medicamentos. Las mezclas δ valores de $1+2$ se calcularon a partir de los valores δ correspondientes, *es decir*, $\delta_1 = 16,8 \text{ MPa}^{1/2}$ para el ciclohexano y $\delta_2 = 19,7 \text{ MPa}^{1/2}$ para el 1,4-dioxano (Barton, 1991), (Marcus, 1998), y proporciones de disolvente volumétrico como se describe en Ecuación Las fracciones de volumen (f_i) se consideraron asumiendo el comportamiento aditivo (Martin A, Bustamante & Chun, 1993), (Connors, 2002).

$$\delta_{1+2} = \sum_{i=1}^2 f_i \delta_i \quad \text{Ecuación (1)}$$

En consecuencia, se espera que los TCC alcancen sus máximas solubilidades en sistemas de disolventes con los mismos o similares parámetros de solubilidad de Hildebrand (Rubino, 1988), (Yalkowsky, 1999). Teniendo esto en cuenta, el valor δ_3 de TCC sería mayor que el valor *de* δ_1 , *es decir*, el valor de δ de 1,4-dioxano, $19,7 \text{ MPa}^{1/2}$, a $T = 298,15 \text{ K}$, donde se observan las solubilidades máximas de TCC a todas las temperaturas. Efectivamente, el valor calculado de Fedors-van Krevelen δ_3 de TCC es de $26.5 \text{ MPa}^{1/2}$ como se informó en la literatura (Delgado et al., 2012). Por lo tanto, sería importante estudiar la solubilidad de TCC en sistemas de solventes mixtos que exhiben polaridades más altas que las del 1,4-dioxano limpio, como las mezclas de {1,4-dioxano (1) + propilenglicol (2)}, obteniendo un intervalo de $19.7 \leq \delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2} \leq 30.2$, donde probablemente se podrían observar picos máximos de solubilidad del fármaco como se observaron en mezclas de {1,4-dioxano (1) + agua (2)} (Delgado et al., 2018).

Debido a la importancia práctica de calcular la solubilidad de TCC a diferentes temperaturas o composiciones de mezclas de {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)} respecto a las determinadas experimentalmente, las solubilidades de equilibrio reportadas en la Tabla 2 se correlacionaron logarítmicamente en función de la composición de temperatura y mezclas para obtener el modelo multivariante mostrado como Ecuación (2)

$$\ln x_{3,1+2} = -32.95 - 8.654w_1 + 9.044 \cdot 10^{-2}T \quad \text{Ecuación (2)}$$

Con adj. $r^2 = 0.9998$, error típico = 0.0345 y $F = 475593$. Las desviaciones porcentuales medias (MPD) obtenidas con Ecuación. (2) se calcularon mediante ecuación (3):, donde $x_{3,1+2}^{\text{exptl}}$ y $x_{3,1+2}^{\text{calcd}}$ son solubilidades experimentales y calculadas, respectivamente. Se obtuvieron los siguientes resultados: para solubilidad logarítmica, MPD = 0,31% (DP mínima = 0,006% en $w_1 = 0,55$ en $T = 293,15$ K, DP máxima = 1,98% en 1,4-dioxano limpio en $T = 318,15$ K), para solubilidad lineal, MPD = 2,72% (PD mínima = 0,068% en $w_1 = 0,55$ en $T = 293,15$ K, DP máxima = 10,32% en $w_1 = 0,90$ en $T = 288,15$ K) [3 4-36].

$$\text{MPD} = \frac{100}{N} \sum \frac{|x_{3,1+2}^{\text{exptl}} - x_{3,1+2}^{\text{calcd}}|}{x_{3,1+2}^{\text{exptl}}} \quad \text{Ecuación (3)}$$

5.2. Análisis DSC de fases sólidas de TCC

Los termogramas DSC de TCC correspondientes a la muestra original no tratada y después de saturarla en 1,4-dioxano limpio, en la mezcla de $w_1 = 0,50$, y en ciclohexano limpio, se representan en la Figura. 5. Hay dos picos endotérmicos correspondientes a la fusión y degradación térmica del TCC. Estos picos son casi coincidentes con los reportados anteriormente en la literatura para TCC en mezclas acuosas de 1,4-dioxano (Delgado et al., 2018). Así, en base a los resultados del DSC es observable que el TCC no sufrió transiciones polimórficas cristalinas ni formación de solvatos tras la disolución y saturación en estos sistemas de disolventes orgánicos. Por lo tanto, para los cálculos de solubilidad ideal se consideraron los siguientes valores reportados: 41,9 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ para la entalpía molar de fusión y 528,2 K para la temperatura de fusión (Chiappetta et al., 2010).

5.3. Solubilidad ideal y coeficientes de actividad del CCT en disolventes limpios y mezclados

Las solubilidades ideales de TCC a las temperaturas de interés de 288,15 a 318,15 K se

calcularon mediante la conocida ecuación: x_3^{id}

$$\ln x_3^{\text{id}} = -\frac{\Delta_{\text{fus}}H(T_{\text{fus}} - T)}{RT_{\text{fus}}T} + \left(\frac{\Delta C_p}{R}\right) \left[\frac{(T_{\text{fus}} - T)}{T} + \ln\left(\frac{T}{T_{\text{fus}}}\right) \right] \quad \text{Ecuación (4)}$$

Aquí, $\Delta_{\text{fus}}H$ es la entalpía molar de fusión del TCC puro, obtenido en el punto de fusión, es decir, $41.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ [18], T_{fus} es el punto de fusión absoluto, 528.2 K , T es la temperatura de disolución absoluta, R es la constante universal del gas ($8.3145 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$), y ΔC_p es la diferencia entre las capacidades caloríficas molares de TCC como forma cristalina y su hipotética forma líquida superenfriada a cada temperatura de disolución (Cárdenas et al., 2017). Sin embargo, debido a la dificultad experimental en la determinación ΔC_p , este valor ha sido considerado en esta investigación como el mismo que el de la entropía de la fusión ($\Delta_{\text{fus}}S = \Delta_{\text{fus}}H/T_{\text{fus}}$, es decir, $79,4 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$). La Tabla 2 muestra que las solubilidades ideales de TCC son superiores a las solubilidades experimentales a casi todas las temperaturas estudiadas, excepto en el caso del 1,4-dioxano limpio a temperaturas de $308,15 \text{ K}$, $313,15 \text{ K}$ y $318,15 \text{ K}$.

Por otro lado, la Tabla 3 resume los coeficientes de actividad asimétrica de TCC (γ_3) en disolventes limpios y en mezclas de {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)} a todas las temperaturas. Estos γ_3 valores se calcularon como cociente: a partir de las solubilidades experimentales e ideales resumidas en la Tabla 2. Como se observó, en x_3^{id}/x_3 $T = 298,15 \text{ K}$ γ_3 los valores varían de 1,777 en 1,4-dioxano limpio (donde se obtiene la solubilidad máxima de TCC) a 10039 en ciclohexano limpio (donde se alcanza la solubilidad mínima de TCC). En todos los sistemas de disolventes γ_3 valores disminuyen con la temperatura que surge. Todos los valores $\gamma_{\text{obtenidos } 3}$ son superiores a la unidad porque las solubilidades experimentales en todos los sistemas de disolventes son inferiores a todas las temperaturas probadas, excepto en el 1,4-dioxano limpio a temperaturas de $308,15$, $313,15$ y $318,15 \text{ K}$. Además, se realizó una estimación aproximada de las respectivas interacciones intermoleculares soluto-disolvente presentes en las disoluciones a partir de los $x_3^{\text{id}} \gamma_3$ valores, basados en Ecuación (5) (Kristl & Vesnaver, 1995):

$$\ln \gamma_3 = (e_{ss} + e_{33} - 2e_{s3}) \frac{V_3 \phi_s^2}{RT} \quad \text{Ecuación (5)}$$

Aquí el subíndice *s* significa el sistema de disolvente (que corresponde a disolventes limpios o mezclas binarias de ciclohexano-1,4-dioxano), e_{ss} , e_{33} y e_{s3} representan las energías de interacción disolvente-disolvente, soluto-soluto y disolvente-soluto, respectivamente. Sin embargo, es importante tener en cuenta que en sistemas multicomponentes como el ciclohexano-1,4-dioxano-TCC, estarían presentes algunas interacciones cosolvent-cosolvent, que también podrían desempeñar un papel importante en las magnitudes de disolución y solubilidad de equilibrio de este agente antibacteriano. V_3 es el volumen molar del TCC líquido superenfriado y ϕ_s es la fracción de volumen del sistema de disolvente en cada solución saturada. Cabe destacar que cuando se obtienen valores bajos de x_3 , el término $(V_3 \phi_s^2 / RT)$ puede considerarse como constante independientemente del sistema disolvente porque ϕ_s está casi cerca de 1.0. Por lo tanto, los valores γ_3 dependerían principalmente de los términos e_{ss} , e_{33} y e_{s3} (Kristl A, Vesnaver G, 1995). e_{ss} y e_{33} no son favorables para los procesos de disolución de fármacos y solubilidades de equilibrio, pero e_{s3} favorece los respectivos procesos de disolución de fármacos y las solubilidades alcanzadas. Además, la contribución de e_{33} a la velocidad de disolución y la solubilidad de equilibrio de TCC se consideró constante independientemente del sistema disolvente estudiado.

Tabla 3

Coeficientes de actividad de Triclocarbán (γ_3) en mezclas de {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)} a varias temperaturas y $p = 96 \text{ kPa}$. ^{a,b}

w_1 ^{a,b}	x_1 ^{a,b}	T / K^b						
		288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	0.0000	2.971	2.054	1.777	1.234	0.885	0.730	0.560
0.05	0.0522	4.554	3.386	2.520	1.875	1.441	1.112	0.854
0.10	0.1042	7.114	5.186	3.888	2.927	2.219	1.707	1.323
0.15	0.1559	10.87	8.159	6.057	4.408	3.401	2.623	2.014
0.20	0.2074	17.03	12.47	9.271	6.908	5.251	4.029	3.097
0.25	0.2587	26.34	19.33	14.32	10.61	8.077	6.189	4.738
0.30	0.3097	40.87	29.64	21.84	16.55	12.56	9.58	7.121
0.35	0.3605	63.47	46.45	34.21	25.14	18.94	14.52	11.28
0.40	0.4111	97.9	71.83	52.76	38.77	29.45	22.46	17.05

0.45	0.4614	151.8	111.1	81.46	59.75	45.31	34.50	26.15
0.50	0.5115	235.6	170.8	125.0	92.77	70.07	53.17	40.12
0.55	0.5613	365.9	263.6	193.0	143.4	107.8	81.65	61.69
0.60	0.6110	569.6	407.1	299.7	221.6	165.1	124.9	95.3
0.65	0.6604	877.5	632.5	460.2	339.7	255.3	192.7	144.7
0.70	0.7095	1355	991	720.3	516.2	389.2	294.4	221.8
0.75	0.7585	2123	1522	1103	812.5	603.2	456.3	338.8
0.80	0.8072	3279	2342	1697	1253	924.4	695.5	520.2
0.85	0.8558	5066	3643	2629	1890	1416	1057	803.3
0.90	0.9041	8025	5663	4031	2999	2191	1651	1248
0.95	0.9521	12247	8640	6277	4585	3375	2524	1888
1.00	1.0000	18293	13245	10039	6809	4995	3739	2907

Nota.

^a p es la presión atmosférica en Neiva, Huila, Colombia. ^a w_1 y x_1 son las fracciones de masa y mol de ciclohexano (1) en las mezclas {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)} libres de Triclocarbán (3), respectivamente.

^b La incertidumbre estándar en T es $u(T_{hm}) = 0,10$ K. La incertidumbre estándar en p es $u(p) = 3,0$ kPa. Las incertidumbres relativas medias en w_1 y x_1 fueron $u(w_1) = 0,0008$ y $u(x_1) = 0,0008$. La incertidumbre estándar en T es $u(T) = 0,10$ K. La incertidumbre relativa media en γ_3 es $u_r(\gamma_3) = 0,026$.

Como se indicó anteriormente, se realizó un enfoque cualitativo de las interacciones intermoleculares basado en los *términos energéticos* e_{ss} , e_{33} y e_{s3} de la ecuación. (5). Por lo tanto, sobre la base de las polaridades, se deduce que e_{ss} es más alto en 1,4-dioxano limpio ($= 19.7 \text{ MPa}\delta^{1/2}$) y más bajo en ciclohexano limpio ($= 16.8 \text{ MPa}\delta^{1/2}$) (Barton, 1991), (Marcus, 1998). Las mezclas limpias de ciclohexano y ciclohexano ricas en ciclohexano, que exhiben γ_3 valores superiores a 1600 a 298.15 K, implicarían valores altos de e_{33} y bajos de e_{s3} . De lo contrario, en mezclas ricas en dioxano 1,4, que exhiben γ_3 valores inferiores a 10, los valores de e_{ss} también son relativamente bajos, pero los valores de e_{s3} serían comparativamente más altos con respecto a las mezclas ricas en ciclohexano.

5.4. Funciones termodinámicas aparentes de la disolución de TCC

Todas las cantidades termodinámicas aparentes de disolución de TCC en disolventes limpios y en mezclas de {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)} se estimaron a la temperatura media armónica (T_{hm}), que a su vez se calculó utilizando Ecuación (6) (Krug et al., 1976), (Krug et al., 1976):

$$T_{hm} = n / \sum_{i=1}^n (1/T) \quad \text{Ecuación (6)}$$

donde, $n = 7$ es el número de temperaturas estudiadas. Así, de $T = (218,15 \text{ a } 318,15) \text{ K}$, el valor de T_{hm} obtenido es de $302,8 \text{ K}$. De esta manera, los cambios entálpicos estándar aparentes para los procesos de disolución de TCC ($\Delta_{soln}H^\circ$) se obtuvieron mediante la ecuación de van't Hoff modificada, como (Krug et al., 1976), (Ruidiaz et al., 2010)

$$\left(\frac{\partial \ln x_3}{\partial (1/T - 1/T_{hm})} \right)_p = - \frac{\Delta_{soln}H^\circ}{R} \quad \text{Ecuación (7)}$$

Los cambios aparentes de energía estándar de Gibbs para los procesos de disolución de TCC ($\Delta_{soln}G^\circ$) se calcularon mediante:

$$\Delta_{soln}G^\circ = -R \cdot T_{hm} \cdot \text{intercept} \quad \text{Ecuación (8)}$$

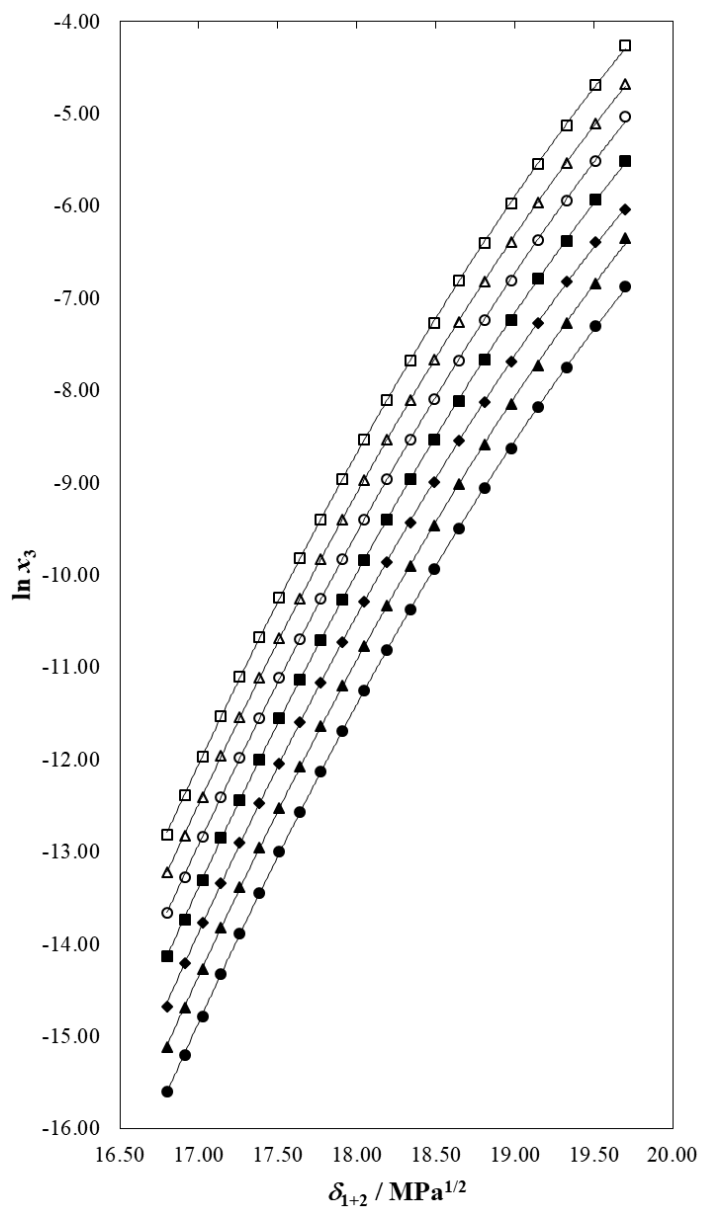
Aquí, las intercepciones utilizadas son las obtenidas en las respectivas regresiones lineales de $\ln x_3$ vs. $(1/T - 1/T_{hm})$. Como ayuda visual, la Figura 6 muestra la solubilidad de las gráficas de van't Hoff obtenidas en los disolventes limpios y en las mezclas de 19 {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)}. En todos los casos se obtuvieron regresiones lineales con coeficientes de determinación superiores a 0,997. Los cambios entrópicos aparentes estándar para los procesos de disolución de TCC ($\Delta_{soln}S^\circ$) se obtuvieron de los respectivos valores de $\Delta_{soln}H^\circ$ y $\Delta_{soln}G^\circ$ utilizando ecuación (9) (Ruidiaz et al., 2010):

$$\Delta_{soln}S^\circ = \frac{(\Delta_{soln}H^\circ - \Delta_{soln}G^\circ)}{T_{hm}} \quad \text{Ecuación (9)}$$

La Tabla 5 resume las funciones termodinámicas molares aparentes estándar de los procesos de disolución de TCC (3) en disolventes limpios y en todas las mezclas de {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)} en $T_{hm} = 302.8$ K.

Figura 4

Solubilidad de la fracción molar logarítmica de Triclocarbán



Nota.

Solubilidad de la fracción molar logarítmica de Triclocarbán en función del parámetro de

solubilidad de Hildebrand en {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)} mezclas a diferentes temperaturas. ●: $T = 288.15$ K; ▲: $T = 293.15$ K; ◆: $T = 298.15$ K; ■: $T = 303.15$ K; ○: $T = 308.15$ K; △: $T = 313.15$ K; □: $T = 318.15$ K.

Tabla 4.

Funciones termodinámicas aparentes relativas a procesos de disolución de Triclocarbán (3) en mezclas de {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)} a $T_{hm} = 302,8$ K y $p = 96$ kPa. a, b

$w_1^{a,b}$	$x_1^{a,b}$	$\Delta_{soln}G^\circ /$ kJ·mol ⁻¹ b	$\Delta_{soln}H^\circ /$ kJ·mol ⁻¹ b	$\Delta_{soln}S^\circ /$ J·mol ⁻¹ ·K ⁻¹ b	$T\Delta_{soln}S^\circ /$ kJ·mol ⁻¹ b	ζ_H^c	ζ_{TS}^c
0.00	0.0000	13.93	66.37	173.2	52.4	0.559	0.441
0.05	0.0522	15.02	66.56	170.2	51.5	0.564	0.436
0.10	0.1042	16.12	66.68	167.0	50.6	0.569	0.431
0.15	0.1559	17.20	67.09	164.8	49.9	0.574	0.426
0.20	0.2074	18.29	67.29	161.8	49.0	0.579	0.421
0.25	0.2587	19.38	67.60	159.2	48.2	0.584	0.416
0.30	0.3097	20.46	67.90	156.7	47.4	0.589	0.411
0.35	0.3605	21.56	68.16	153.9	46.6	0.594	0.406
0.40	0.4111	22.65	68.44	151.2	45.8	0.599	0.401
0.45	0.4614	23.74	68.71	148.5	45.0	0.604	0.396
0.50	0.5115	24.83	68.83	145.3	44.0	0.610	0.390
0.55	0.5613	25.92	69.07	142.5	43.1	0.615	0.385
0.60	0.6110	27.01	69.37	139.9	42.4	0.621	0.379
0.65	0.6604	28.10	69.64	137.2	41.5	0.626	0.374
0.70	0.7095	29.19	70.19	135.4	41.0	0.631	0.369
0.75	0.7585	30.28	70.43	132.6	40.1	0.637	0.363
0.80	0.8072	31.37	70.66	129.8	39.3	0.643	0.357
0.85	0.8558	32.45	70.98	127.2	38.5	0.648	0.352
0.90	0.9041	33.57	71.20	124.3	37.6	0.654	0.346
0.95	0.9521	34.64	71.38	121.3	36.7	0.660	0.340
1.00	1.0000	35.69	71.67	118.8	36.0	0.666	0.334
	Ideal	13.36	24.03	35.2	10.7	0.693	0.307

Nota.

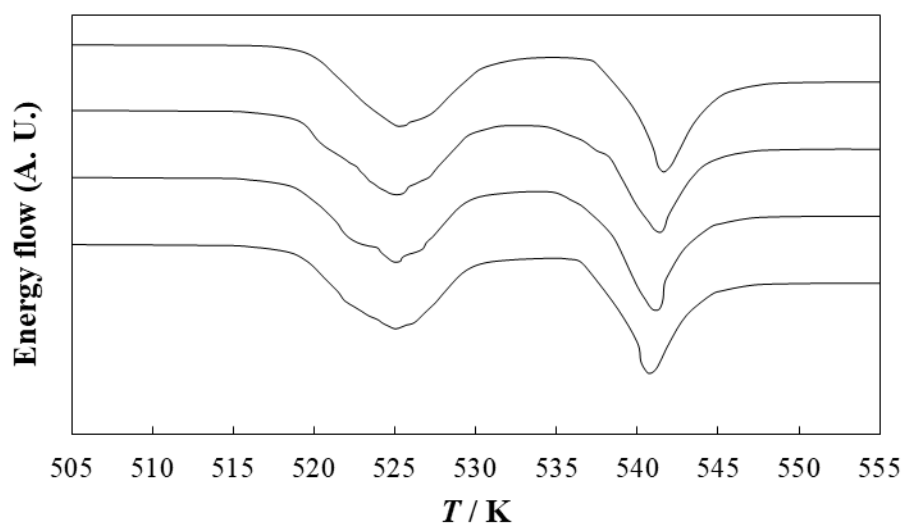
^a p es la presión atmosférica en Neiva, Huila, Colombia. w_1 y x_1 son las fracciones de masa y mol de ciclohexano (1) en las mezclas {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)} libres de Triclocarbán (3), respectivamente.

^b La incertidumbre estándar en T es $u(T) = 0,13$ K. La incertidumbre estándar en p es $u(p) = 3,0$ kPa. Las incertidumbres relativas medias en w_1 y x_1 fueron $u(w_1) = 0,0008$ y $u(x_1) = 0,0008$. La incertidumbre estándar relativa promedio en cantidades termodinámicas aparentes de procesos de disolución reales es $u_r(\Delta_{\text{soln}}G^\circ) = 0.019$, $u_r(\Delta_{\text{soln}}H^\circ) = 0.024$, $u_r(\Delta_{\text{soln}}S^\circ) = 0.031$, $u_r(T\Delta_{\text{soln}}S^\circ) = 0,031$.

^c ζ_H y ζ_{TS} son las contribuciones relativas por entalpía y entropía hacia la aparente energía de disolución de Gibbs.

Figura

Termogramas DSC de las fases sólidas Triclocarbán en equilibrio con las soluciones saturadas.



Nota.

Termogramas DSC de las fases sólidas Triclocarbán en equilibrio con las soluciones saturadas. De arriba a abajo: 1,4-dioxano limpio, mezcla $w_1 = 0.50$, ciclohexano limpio y muestra original sin tratar.

Las energías estándar aparentes de Gibbs, entalpías y entropías relativas a los procesos de disolución de TCC son positivas en todos los casos, como se muestra en la Tabla 4. Esto implica procesos de disolución endotérmicos y basados en la entropía en todos los casos. Además, los valores de $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ aumentan continuamente de 1,4-dioxano limpio ($13,93 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) a ciclohexano limpio ($35,69 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) lo que indica una mayor afinidad de TCC por medios ricos en 1,4-dioxano. Como se ha observado, los valores de $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ aumentan continuamente desde el 1,4-dioxano

limpio ($66,37 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) hasta alcanzar el valor máximo en ciclohexano limpio ($71,67 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) pero, por el contrario, los valores de $\Delta_{\text{soln}}S^\circ$ disminuyen a partir de 1,4-dioxano limpio ($173,2 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$) para alcanzar el valor mínimo en ciclohexano limpio ($118,8 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$). Adicionalmente, las contribuciones relativas por entalpía (ζ_H) y entropía (ζ_{TS}) hacia los procesos de disolución de TCC se calcularon mediante las siguientes ecuaciones (Perlovich et al., 2004):

$$\zeta_H = \frac{|\Delta_{\text{soln}}H^\circ|}{|\Delta_{\text{soln}}H^\circ| + |T\Delta_{\text{soln}}S^\circ|} \quad \text{Ecuación (10)}$$

$$\zeta_{TS} = \frac{|T\Delta_{\text{soln}}S^\circ|}{|\Delta_{\text{soln}}H^\circ| + |T\Delta_{\text{soln}}S^\circ|} \quad \text{Ecuación (11)}$$

Como se muestra en la Tabla 4, el principal contribuyente a las energías molares de Gibbs aparentes estándar positivas de disolución de TCC fue la entalpía positiva, que demuestra el predominio energético en todos estos procesos de disolución de TCC.

5.5. Cantidades termodinámicas aparentes de mezcla

Los procesos de disolución global de TCC en mezclas {etanol (1) + agua (2)} también pueden representarse mediante el siguiente proceso hipotético:

Soluto (sólido) en $T \rightarrow$ Soluto (sólido) en $T_{\text{fus}} \rightarrow$ Soluto (líquido) en $T_{\text{fus}} \rightarrow$ Soluto (líquido) en $T \rightarrow$ Soluto (solución) en T

Aquí las etapas hipotéticas son las siguientes: *i*) el calentamiento y la fusión de TCC a $T_{\text{fus}} = 528,2 \text{ K}$, *ii*) el enfriamiento del TCC líquido a la temperatura considerada ($T_{\text{hm}} = 302,8 \text{ K}$), y *iii*) la mezcla posterior tanto del hipotético líquido superenfriado TCC como del sistema solvente {1,4-dioxano (1) + ciclohexano (2)} bajo consideración en $T_{\text{fus}} = 302,8 \text{ K}$ (Delgado et al., 2016). Esto se permitió que el cálculo de las contribuciones termodinámicas individuales por fusión y mezcla se realizara hacia los procesos globales de disolución de TCC, mediante la Ecuación 12 y la Ecuación 13:

$$\Delta_{\text{soln}} H^{\circ} = \Delta_{\text{fus}} H^{T_{\text{hm}}} + \Delta_{\text{mix}} H^{\circ} \quad \text{Ecuación (12)}$$

$$\Delta_{\text{soln}} S^{\circ} = \Delta_{\text{fus}} S^{T_{\text{hm}}} + \Delta_{\text{mix}} S^{\circ} \quad \text{Ecuación (13)}$$

donde se indican las cantidades termodinámicas de fusión TCC y su enfriamiento a $\Delta_{\text{fus}} H^{T_{\text{hm}}}$ $\Delta_{\text{fus}} S^{T_{\text{hm}}}$ $T_{\text{hm}} = 302.8$ K. A su vez, estas dos funciones se calcularon mediante La ecuación 14 y la ecuación 15, respectivamente (Jouyban et al., 2020): (Esto debe ir en metodología)

$$\Delta_{\text{fus}} H^{T_{\text{hm}}} = \Delta_{\text{fus}} H^{T_{\text{fus}}} - \Delta C_p (T_{\text{fus}} - T_{\text{hm}}) \quad \text{Ecuación (14)}$$

$$\Delta_{\text{fus}} S^{T_{\text{hm}}} = \Delta_{\text{fus}} S^{T_{\text{fus}}} - \Delta C_p \ln \left(\frac{T_{\text{fus}}}{T_{\text{hm}}} \right) \quad \text{Ecuación (15)}$$

La Tabla 5 resume las cantidades termodinámicas aparentes de mezcla del hipotético TCC como líquido superenfriado con todas las mezclas {1,4-dioxano (1) + ciclohexano (2)} y los disolventes limpios, a $T_{\text{hm}} = 302.8$ K. Las energías aparentes de Gibbs de mezcla son positivas porque las solubilidades experimentales de TCC en todos estos sistemas de solventes son inferiores a las solubilidades ideales a casi todas las temperaturas, excepto en 1,4-dioxano limpio a $T \geq 380.15$ K y la mezcla de $w_1 = 0.05$ a 318.15 K, como se indicó anteriormente. Como se ha observado, las contribuciones de las cantidades termodinámicas de mezcla, mezcla ΔH° y mezcla ΔS° , a los procesos generales de disolución de TCC en disolventes limpios y mezclas {1,4-dioxano (1) + ciclohexano (2)}, son positivas en todos los sistemas, lo que indica procesos de mezcla endotérmicos e impulsados por entropía. Además, para comparar las contribuciones relativas por entalpía (ζ_H) y entropía (ζ_{TS}) a los procesos de mezcla, dos ecuaciones análogas a las ecuaciones. (10) y (11) también estaban empleados. Como se muestra en la Tabla 5, el principal contribuyente a las energías molares aparentes estándar positivas de Gibbs de mezcla de TCC fue la entalpía positiva, lo que demuestra el predominio energético en todos estos procesos de mezcla de TCC, aunque en mezclas limpias ricas en 1,4-dioxano y 1,4-dioxano las contribuciones son similares.

Tabla 5.

Funciones termodinámicas aparentes relativas a los procesos de mezcla de Triclocarbán (3) en mezclas de {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)} a $T_{hm} = 302,8 K$ y $p = 96 kPa$. ^{a,b}

w_1 ^{a,b}	x_1 ^{a,b}	$\Delta_{mix}G^\circ /$ $kJ \cdot mol^{-1}$ ^b	$\Delta_{mix}H^\circ /$ $kJ \cdot mol^{-1}$ ^b	$\Delta_{mix}S^\circ /$ $J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$ ^b	$T\Delta_{mix}S^\circ /$ $kJ \cdot mol^{-1}$ ^b	ζ_H ^c	ζ_{TS} ^c
0.00	0.0000	0.57	42.34	137.94	41.77	0.503	0.497
0.05	0.0522	1.66	42.53	134.98	40.88	0.510	0.490
0.10	0.1042	2.75	42.65	131.76	39.90	0.517	0.483
0.15	0.1559	3.83	43.06	129.53	39.22	0.523	0.477
0.20	0.2074	4.93	43.26	126.60	38.34	0.530	0.470
0.25	0.2587	6.02	43.57	124.02	37.55	0.537	0.463
0.30	0.3097	7.10	43.87	121.43	36.77	0.544	0.456
0.35	0.3605	8.20	44.13	118.66	35.93	0.551	0.449
0.40	0.4111	9.28	44.41	116.00	35.13	0.558	0.442
0.45	0.4614	10.37	44.68	113.29	34.31	0.566	0.434
0.50	0.5115	11.47	44.80	110.09	33.34	0.573	0.427
0.55	0.5613	12.56	45.04	107.26	32.48	0.581	0.419
0.60	0.6110	13.65	45.34	104.65	31.69	0.589	0.411
0.65	0.6604	14.73	45.61	101.96	30.88	0.596	0.404
0.70	0.7095	15.82	46.16	100.17	30.33	0.603	0.397
0.75	0.7585	16.92	46.40	97.36	29.48	0.611	0.389
0.80	0.8072	18.00	46.63	94.53	28.63	0.620	0.380
0.85	0.8558	19.08	46.95	92.02	27.87	0.628	0.372
0.90	0.9041	20.20	47.17	89.05	26.97	0.636	0.364
0.95	0.9521	21.28	47.35	86.09	26.07	0.645	0.355
1.00	1.0000	22.32	47.64	83.61	25.32	0.653	0.347

Nota.

^a p es la presión atmosférica en Neiva, Huila, Colombia. w_1 y x_1 son la masa y la fracción molar del ciclohexano (1) en las mezclas {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)} libres de Triclocarbán (3), respectivamente.

^b La incertidumbre estándar en T_{hm} es $u(T_{hm}) = 0,13 K$. La incertidumbre estándar en p es $u(p) = 3,0 kPa$. Las incertidumbres relativas medias en w_1 y x_1 fueron $u(w_1) = 0,0008$ y $u(x_1) = 0,0008$. La incertidumbre estándar relativa media en cantidades termodinámicas aparentes de procesos de mezcla es $u_r(\Delta_{mix}G^\circ) = 0.028$, $u_r(\Delta_{mix}H^\circ) = 0.033$, $u_r(\Delta_{mix}S^\circ) = 0.043$, $u_r(T\Delta_{mix}S^\circ) = 0.043$.

^c ζ_H y ζ_{TS} son las contribuciones relativas por entalpía y entropía hacia la energía aparente de Gibbs de la mezcla.

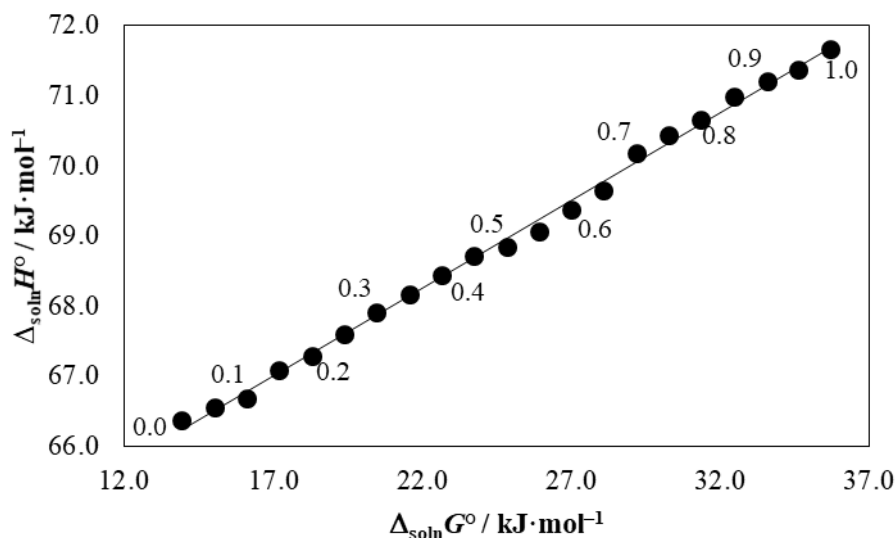
5.6. Análisis de compensación de entalpía-entropía

Como es bien sabido, los estudios extra-termodinámicos, que incluyen el análisis de compensación de entalpía-entropía, proporcionan herramientas poderosas para investigar los principales mecanismos moleculares implicados en muchos procesos físicos y químicos que involucran varios compuestos orgánicos como una variedad de medicamentos (Tomlinson, 1983),

(Leffler & Grunwald, 1989). Estos estudios fisicoquímicos se han realizado con el fin de identificar los principales mecanismos implicados en la acción cosolvente para aumentar o disminuir la solubilidad de los fármacos en función de las composiciones de las mezclas de disolventes. Normalmente, se han utilizado gráficas ponderadas de $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ vs. $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ y/o $\Delta_{\text{mix}}H^\circ$ vs. $\Delta_{\text{mix}}G^\circ$ para realizar estos análisis. En particular, la Figura 7 muestra claramente que TCC exhibe una tendencia lineal $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ vs. $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ en las mezclas orgánicas estudiadas, ajustada a $\Delta_{\text{soln}}H^\circ/\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1} = 0.250\cdot\Delta_{\text{soln}}G^\circ/\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1} + 62.75/\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. La pendiente positiva indica que los procesos de transferencia de TCC de ciclohexano limpio a 1,4-dioxano limpio es impulsado por la entalpía, probablemente debido a la mejor solvatación del fármaco por moléculas de 1,4-dioxano.

Figura 7

Diagrama de compensación de entalpía-entropía para la disolución para los procesos de disolución de Triclocarbán (3) en mezclas {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)} en $T_{hm} = 302,8$ K.



Nota.

$\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ vs. $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ Diagrama de compensación de entalpía–entropía para la disolución para los procesos de disolución de Triclocarbán (3) en mezclas {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)} en $T_{\text{hm}} = 302,8$ K.

5.7. Solvatación preferencial del CCT

Los parámetros de solvatación preferencial de TCC (indicado como compuesto 3) por moléculas de ciclohexano (indicado como compuesto 1) en las diferentes mezclas de {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)} ($\delta x_{1,3}$), se definen como (Marcus, 2002), (Marcus, 2008). (Marcus, 2017):

$$\delta x_{1,3} = x_{1,3}^L - x_1 = -\delta x_{2,3} \quad \text{Ecuación (16)}$$

donde es la fracción molar local de ciclohexano en el entorno molecular de $x_{1,3}^L$ TCC y x_1 es la fracción molar a granel de ciclohexano en la mezcla binaria de disolvente inicial {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)} libre de TCC. Por lo tanto, si *del valor* $x_{1,3}$ es positivo, las moléculas de TCC están preferentemente solvatan por moléculas de ciclohexano en las soluciones. Por el contrario, las moléculas de TCC están preferentemente solvatan por moléculas de 1,4-dioxano si este parámetro $\delta x_{1,3}$ es negativo. Los valores de $\delta x_{1,3}$ se obtuvieron a partir de las integrales inversas de Kirkwood-Buff (IKBI) descritas anteriormente (Marcus, 2002), (Marcus, 2008). (Marcus, 2017), basándose en las siguientes expresiones: la ecuación 17, ecuación 18, ecuación 19 y ecuación 20.

$$\delta x_{1,3} = \frac{x_1 x_2 (G_{1,3} - G_{2,3})}{x_1 G_{1,3} + x_2 G_{2,3} + V_{\text{cor}}} \quad \text{Ecuación (17)}$$

con

$$G_{1,3} = RT\kappa_T - \bar{V}_3 + x_2 \bar{V}_2 D/Q \quad \text{Ecuación (18)}$$

$$G_{2,3} = RT\kappa_T - \bar{V}_3 + x_1 \bar{V}_1 D/Q \quad \text{Ecuación (19)}$$

$$V_{\text{cor}} = 2522.5 \left(r_3 + 0.1363 (x_{1,3}^L \bar{V}_1 + x_{2,3}^L \bar{V}_2)^{1/3} - 0.085 \right)^3 \quad \text{Ecuación (20)}$$

Aquí, κ_T denota la compresibilidad isotérmica de las mezclas acuoso-etanol. , y son respectivamente los volúmenes molares parciales de ciclohexano, 1,4-dioxano y TCC en las disoluciones. La función $\bar{V}_1 \bar{V}_2 \bar{V}_3 D$, definida en Ecuación (21), corresponde a la primera derivada de la mezcla molar estándar de Gibbs de transferencia de TCC de 1,4-dioxano a cada mezcla de {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)} con respecto a la fracción molar de ciclohexano. La función Q , definida en Ecuación (22), implica la segunda derivada del exceso molar de energía de Gibbs de mezcla de ciclohexano y 1,4-dioxano () con respecto a la fracción molar de 1,4-dioxano G_{1+2}^{Exc} . V_{cor} y r_3 son respectivamente el volumen de correlación y el radio molecular de TCC. Aquí, r_3 se calculó aproximadamente por medio de Ecuación. (23), donde N_{Av} es el número de Avogadro.

$$D = \left(\frac{\partial \Delta_{\text{tr}} G_{3,2 \rightarrow 1+2}^0}{\partial x_1} \right)_{T,p} \quad \text{Ecuación (28)}$$

$$Q = RT + x_1 x_2 \left(\frac{\partial^2 G_{1+2}^{Exc}}{\partial x_2^2} \right)_{T,p} \quad \text{Ecuación (29)}$$

$$r_3 = \left(\frac{3 \cdot 10^{21} V_3}{4\pi N_{\text{Av}}} \right)^{1/3} \quad \text{Ecuación (30)}$$

Para obtener valores definitivos *de* V_{cor} se requieren procesos de iteración porque dependen de las fracciones molares locales de ciclohexano y 1,4-dioxano alrededor de las moléculas de TCC en las respectivas soluciones. Por lo tanto, estos procesos de iteración se realizaron reemplazando $\delta x_{1,3}$ y V_{cor} en los Ecuación (16), (17) y (20) para recalcular los valores hasta obtener valores no variantes de $x_{1,3}^L V_{\text{cor}}$.

La Figura 8 muestra las energías aparentes de Gibbs de transferencia de TCC de 1,4-dioxano limpio a todas las mezclas de {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)} ($\Delta_{\text{tr}} G_{3,2 \rightarrow 1+2}^0$) a $T = 303.15$ K.

Estos valores se calcularon a partir de los valores experimentales de solubilidad de la fracción molar, informados en la Tabla 2, utilizando: $\Delta_{\text{tr}}G_{3,2 \rightarrow 1+2}^{\circ}$

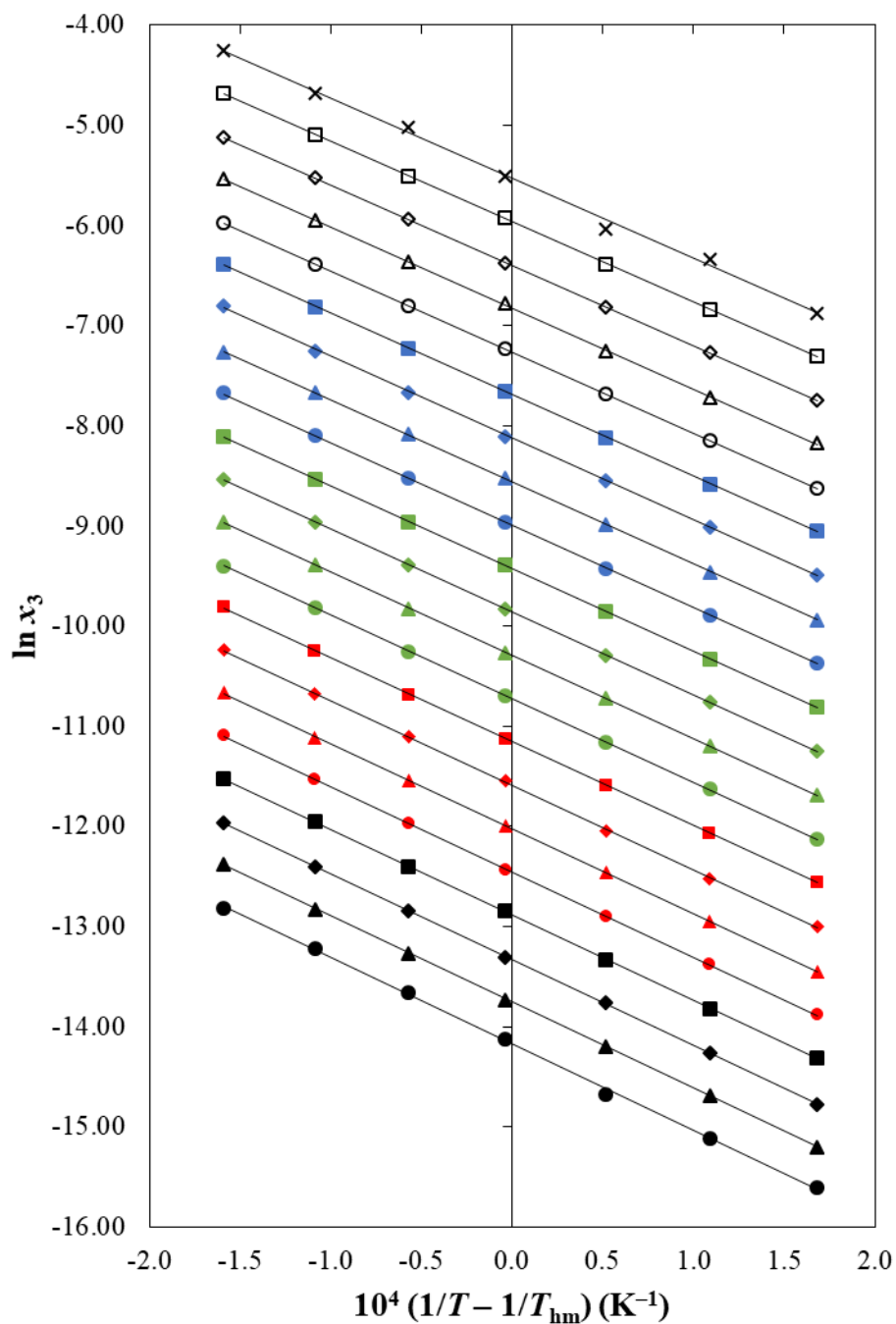
$$\Delta_{\text{tr}}G_{3,2 \rightarrow 1+2}^{\circ} = RT \ln \left(\frac{x_{3,2}}{x_{3,1+2}} \right) \quad \text{Ecuación (24)}$$

Los valores obtenidos se correlacionaron mediante la función lineal mostrada como Ecuación (25), donde los parámetros estadísticos obtenidos fueron los siguientes: $r\Delta_{\text{tr}}G_{3,2 \rightarrow 1+2}^{\circ}$ ajustado $^2 = 0,9998$, error típico = 0,0871 y $F = 120539$ (Bevington, 1969), (Carstensen, 1996), (Barrante, 1998).

$$\Delta_{\text{tr}}G_{3,2 \rightarrow 1+2}^{\circ} = 21.81(\pm 0.06)x_1 - 0.18(\pm 0.04) \quad \text{Ecuación (25)}$$

Figura 6

Diagrama de van't Hoff de la solubilidad del Triclocarbán (3) en algunos sistemas solventes {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)}



Nota.

Diagrama de van't Hoff de la solubilidad del Triclocarbán (3) en algunos sistemas solventes

{ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)}. ×: $w_1 = 0,00$ (neat 1,4-dioxano); símbolos vacíos, cuadrados: $w_1 = 0,05$, diamantes: $w_1 = 0,10$, triángulos: $w_1 = 0,15$, círculos: $w_1 = 0,20$; símbolos azules, cuadrados: $w_1 = 0,25$, diamantes: $w_1 = 0,30$, triángulos: $w_1 = 0,35$, círculos: $w_1 = 0,40$; símbolos verdes: cuadrados: $w_1 = 0,45$, diamantes: $w_1 = 0,50$, triángulos: $w_1 = 0,55$, círculos: $w_1 = 0,60$; símbolos rojos, cuadrados: $w_1 = 0,65$, diamantes: $w_1 = 0,70$, triángulos: $w_1 = 0,75$, círculos: $w_1 = 0,80$; símbolos negros, cuadrados: $w_1 = 0,85$, diamantes: $w_1 = 0,90$, triángulos: $w_1 = 0,95$, círculos: $w_1 = 1,00$ (neat ciclohexano).

El valor *constante* D mostrado en la Tabla 6 se determinó como la pendiente de Ecuación (25). Q requerido, \bar{V}_1 y \bar{V}_2 los valores en $T = 303,15$ K se calcularon a partir de algunas cantidades termodinámicas reportadas por Deshpande y Oswal que incluyen el exceso de energías de Gibbs de mezcla y el exceso de volúmenes (Deshpande & Oswal, 1975), mientras que los valores de $RT\kappa_T$ se calcularon a partir de κ_T reportado por Marcus (Barton, 1991). Todos estos valores también se resumen en la Tabla 6. Además, como se hizo anteriormente en el análisis de TCC en mezclas {1,4-dioxano (1) + agua (2)}, el valor se consideró el mismo que el calculado considerando la masa y densidad molar ($1,53 \text{ g}\cdot\text{cm}^3\bar{V}_3^{-3}$ [1]), es decir, $206,26 \text{ cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$, a pesar de la composición de mezclas de disolventes.

Tabla 6. Algunas propiedades asociadas a la solvatación preferencial de triclocarban (3) en mezclas de {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)} a 313,15 K.

x_1^a	$D /$ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$Q /$ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$RT \kappa_T /$ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$V_1 /$ $\text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	$V_2 /$ $\text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	$G_{1,3} /$ $\text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	$G_{2,3} /$ $\text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	$V_{\text{cor}} /$ $\text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	100 $\delta x_{1,3}$
0.00	21.81	2.521	1.860	111.40	85.71	537.1	-204.4	2163	0.00
0.05	21.81	2.000	1.911	111.33	85.71	683.5	-143.7	2191	1.88
0.10	21.81	1.584	1.961	111.24	85.72	857.5	-51.2	2218	3.62
0.15	21.81	1.259	2.012	111.12	85.74	1057.6	84.4	2244	5.02
0.20	21.81	1.012	2.063	110.99	85.76	1274.4	274.2	2267	5.84
0.25	21.81	0.830	2.113	110.83	85.81	1486.0	523.5	2286	5.92
0.30	21.81	0.705	2.164	110.67	85.87	1656.3	823.4	2303	5.18
0.35	21.81	0.626	2.215	110.49	85.96	1742.5	1143.2	2316	3.72
0.40	21.81	0.587	2.265	110.31	86.07	1714.2	1434.9	2327	1.73
0.45	21.81	0.582	2.316	110.12	86.21	1572.1	1652.2	2338	-0.50
0.50	21.81	0.607	2.367	109.93	86.38	1348.3	1771.4	2348	-2.71
0.55	21.81	0.658	2.417	109.74	86.59	1087.6	1796.8	2359	-4.66
0.60	21.81	0.734	2.468	109.56	86.83	828.2	1749.3	2372	-6.20
0.65	21.81	0.835	2.519	109.39	87.12	592.8	1653.7	2386	-7.20

0.70	21.81	0.962	2.569	109.23	87.45	391.2	1530.2	2402	-7.63
0.75	21.81	1.117	2.620	109.09	87.83	224.9	1393.3	2420	-7.46
0.80	21.81	1.306	2.671	108.96	88.26	91.2	1252.3	2439	-6.72
0.85	21.81	1.533	2.721	108.86	88.75	-14.1	1113.1	2459	-5.50
0.90	21.81	1.805	2.772	108.78	89.29	-95.6	979.4	2479	-3.88
0.95	21.81	2.131	2.823	108.73	89.90	-157.4	853.7	2499	-2.01
1.00	21.81	2.521	2.873	108.71	90.56	-203.4	737.2	2519	0.00

Nota.

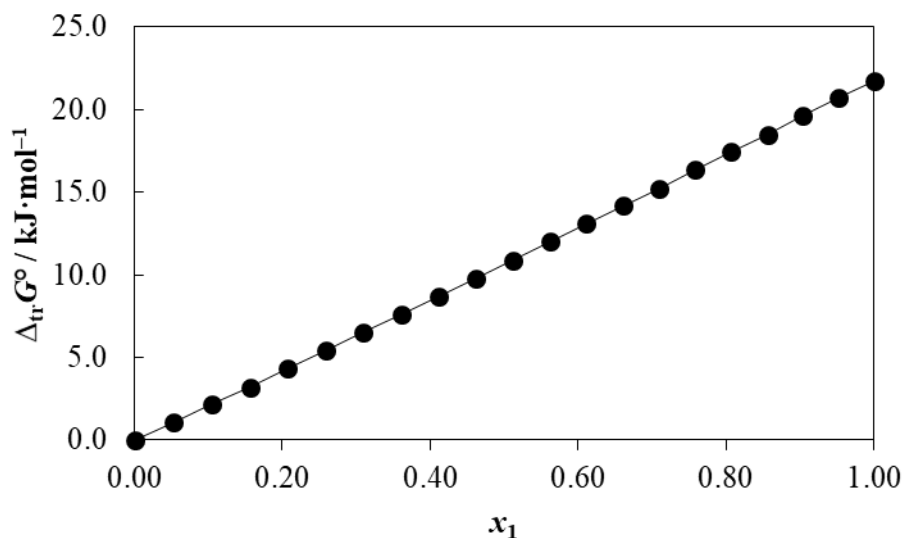
^a x_1 es la fracción molar de ciclohexano (1) en las mezclas {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)} libres de Triclocarbán (3).

La Tabla 6 muestra que los valores $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ son positivos en casi todos los sistemas de disolventes, excepto $G_{1,3}$ en el intervalo $0,85 \leq x_1 \leq 1,00$ y para $G_{2,3}$ en el intervalo $0,00 \leq x_1 \leq 0,10$. El valor de TCC r_3 se calculó como 0,434 nm. Cabe destacar que los valores de V_{cor} mostrados en la Tabla 6 se obtuvieron después de tres iteraciones. Los valores de V_{cor} aumentan con la proporción de ciclohexano en las mezclas porque los \bar{V}_1 valores son más altos que los valores \bar{V}_2 . Además, la Tabla 6 también resume los parámetros de solvatación preferencial de TCC por moléculas de ciclohexano ($\delta x_{1,3}$) en las mezclas a $T = 303,15$ K.

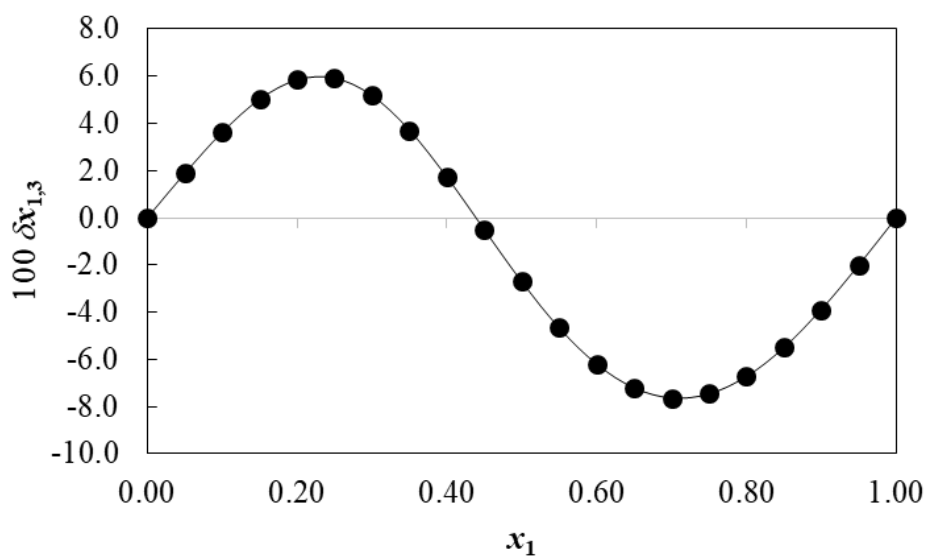
La Figura 9 muestra una variación no lineal $\delta x_{1,3}$ valores para TCC con respecto a la proporción de ciclohexano en las mezclas expresada por sus fracciones molares antes de la adición de TCC. Inicialmente, la adición de ciclohexano al 1,4-dioxano hace positivos los valores de $\delta x_{1,3}$ de TCC en el intervalo de composición de $0,00 < x_1 < 0,44$. El valor máximo positivo de $\delta x_{1,3}$ se obtiene en la mezcla de $x_1 = 0,25$ (es decir, $\delta x_{1,3} = 5,92 \times 10^{-2}$), que es superior a $|1,0 \times 10^{-2}|$. Por lo tanto, este resultado es una consecuencia de los efectos reales de solvatación preferencial del TCC por moléculas de ciclohexano, en lugar de una consecuencia de la propagación de incertidumbres en los cálculos de IKBI (Ben & Naim, 1990). (Marcus, 1990).

Figura 8

Energía de Gibbs transferidas del Triclocarbán (3) desde mezclas neat 1,4-dioxano (2) a {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)} mezclas a $T = 303.15$ K.

**Figura 9**

Parámetros de solvatación preferenciales ($\delta x_{1,3}$) de Triclocarbán (3) por ciclohexano (1) en mezclas de {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)} a $T = 303,15$ K.



Sobre la base de los valores δ negativos de $x_{1,3}$ observados en el intervalo de composición de 0,44

$< x_1 < 1,00$, se deduce que las fracciones molares locales de 1,4-dioxano alrededor de las moléculas de TCC son más altas que las de las mezclas a granel en ausencia de TCC. El valor máximo negativo de $\delta x_{1,3}$ se obtiene en la mezcla de $x_1 = 0,70$ (es decir, $\delta x_{1,3} = -7,63 \times 10^{-2}$), que también es superior a $|1,0 \times 10^{-2}|$. La solvatación preferencial por ciclohexano en 1,4-dioxano podría ser una consecuencia de los efectos de polarización, mientras que la solvatación preferencial por 1,4-dioxano en mezclas ricas en ciclohexano podría ser una consecuencia del comportamiento ácido de Lewis de los grupos amida de hidrógeno que interactúan con los átomos básicos de oxígeno de Lewis de este solvente (Marcus, 1998).

6. Conclusiones

- ✓ Todas las propiedades fisicoquímicas de disolución de TCC en las mezclas de {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)} dependen en gran medida de la composición de las mezclas. La solubilidad logarítmica disminuye a medida que la polaridad del sistema cosolvente disminuye indicando una mayor afinidad del Triclocarbán con el dioxano. De otro lado, la solubilidad incrementa con el aumento de la temperatura indicando que el proceso de solución del Triclocarbán en el sistema cosolventes ciclohexano+dioxano es endotérmico.
- ✓ Al analizar las funciones termodinámicas de solución del proceso de solución del TCC en el sistema cosolvente {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)}, se observa que la energía Gibbs de solución es positiva y disminuye desde el 1-4 dioxano puro hasta el ciclohexano puro corroborando la afinidad entre el TCC y el 1,4 dioxano; en cuanto a la entalpía y entropía de solución son positivas indicando un proceso endotérmico y con favorecimiento entropico. El comportamiento de las funciones termodinámicas de mezcla se comporta de manera similar a las funciones termodinámicas de solución, así, el proceso es favorecido por el proceso de fusión y la nuevamente favorecido por la entropía.
- ✓ Sobre la base de los cálculos de IKBI, se afirmó que el TCC está preferentemente solvatado por moléculas de ciclohexano en mezclas ricas en 1,4-dioxano, pero preferentemente solvatado por moléculas de 1,4-dioxano en mezclas ricas en ciclohexano.
- ✓ En términos generales el análisis termodinámico de la solubilidad del TCC en el sistema cosolventes {ciclohexano (1) + 1,4-dioxano (2)}, permite en términos generales comprender las posibles integraciones moleculares entre TCC y los solventes 1,4 dioxano y ciclohexano en función de la composición cosolvente y la temperatura. Estos datos son de gran importancia en el desarrollo de procesos industriales relacionados con este fármaco mas eficientes. Además, al comprender la solubilidad en solventes poco polares se podrían entender posibles intenciones con organismos biológicos como la bioacumulación a partir de modelos como los del profesor Abrahan.

Reconocimientos

Agradecemos a la Dirección Nacional de Investigación y al Comité Nacional de Investigación y Desarrollo de la Universidad Cooperativa de Colombia, por el apoyo financiero de la tesis **“CORRELACIÓN DE LA SOLUBILIDAD EXPERIMENTAL DEL TRICLOCARBÁN (TTC) EN SOLVENTES DEL USO INDUSTRIAL MEDIANTE ALGUNOS MODELOS MATEMÁTICOS”** con código INV2976. También agradecemos a la Universidad Cooperativa de Colombia, Sede Neiva, por facilitar los laboratorios y equipos utilizados.

7. Bibliografía

Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, et al. (editors). The Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 13th ed. Whitehouse Station (NJ): Merck & Co., Inc.; 2001.

Khan R, Zeb A, Roy N, et al. Biochemical and structural basis of triclosan resistance in a novel enoyl-acyl carrier protein reductase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62: e00648-18.

Zhu L, Bi H, Ma J, et al. The two functional enoylacyl carrier protein reductases of enterococcus faecalis do not mediate triclosan resistance. *MBio* 2013;4: e00613-13.

Chalew TEA, Halden RU. Environmental exposure of aquatic and terrestrial biota to triclosan and triclocarban. *J Am Water Resour Assoc*. 2009; 45:4–13.

Delgado DR, Mogollon-Waltero EM, Ortiz CP, et al. Enthalpy-entropy compensation analysis of the triclocarban dissolution process in some {1,4-dioxane (1) + water (2)} mixtures. *J Mol Liq*. 2018; 271:522–529.

Tran TM, Trinh HT, Anh HQ, et al. Characterization of triclosan and triclocarban in indoor dust from home micro-environments in Vietnam and relevance of non-dietary exposure. *Sci Total Environ*. 2020; 732:139326.

Chen ZF, Wen HB, Dai X, et al. Contamination and risk profiles of triclosan and triclocarban in sediments from a less urbanized region in China. *J Hazard Mater*. 2018; 357:376–383.

Chen ZF, Ying GG, Liu YS, et al. Triclosan as a surrogate for household biocides: an investigation into biocides in aquatic environments of a highly urbanized region. *Water Res*. 2014; 58:269–279.

Brausch JM, Rand GM. A review of personal care products in the aquatic environment: environmental concentrations and toxicity. *Chemosphere* 2011; 82:1518–1532.

Bu Q, Wang B, Huang J, et al. Pharmaceuticals and personal care products in the aquatic environment in China: a review. *J Hazard Mater.* 2013; 262:189–211.

Montaseri H, Forbes PBC. A review of monitoring methods for triclosan and its occurrence in aquatic environments. *TrAC—Trends Anal Chem.* 2016; 85:221–231.

Kajta M, Rzemieniec J, Wnuk A, et al. Triclocarban impairs autophagy in neuronal cells and disrupts estrogen receptor signaling via hypermethylation of specific genes. *Sci Total Environ.* 2020; 701:134818.

Marques CM, Moniz S, de Sousa JP, et al. Decision support challenges in the chemical-pharmaceutical industry: Findings and future research directions. *Comput Chem Eng.* 2020; 134:106672.

Strade E, Kalnina D, Kulczycka J. Water efficiency and safe re-use of different grades of water - Topical issues for the pharmaceutical industry. *Water Resour Ind.* 2020; 24:100132.

Fàbregas-Fernández A, García-Montoya E, Pérez-Lozano P, et al. Quality assurance in research: incorporating ISO9001:2000 into a GMP quality management system in a pharmaceutical R+D+I center. *Accred Qual Assur.* 2010; 15:297–304.

Poynton HC, Robinson WE. Contaminants of emerging concern, with an emphasis on nanomaterials and pharmaceuticals, in: Török B, Dransfield T. (editors). *Green Chemistry: An Inclusion Approach.* Elsevier Inc.; 2018, p. 291–315.

Romero-Nieto AM, Cerquera NE, Martínez F, et al. Thermodynamic study of the solubility of ethylparaben in acetonitrile + water cosolvent mixtures at different temperatures. *J Mol Liq.* 2019; 287:110894.

Chiappetta DA, Degrossi J, Lizarazo RA, et al. Molecular implications in the solubilization of the antibacterial agent Triclocarban by means of branched poly (ethylene oxide) -poly(propylene

oxide) polymeric micelles, In: Segewicz L, Petrowsky M. (editors) *Polymer Aging, Stabilizers and Amphiphilic Block Copolymers*. New York (NY): Nova Science Publishers, Inc.; 2010, Chapter 5, p. 197–211.

Marcus Y. Preferential solvation in mixed solvents. 14. Mixtures of 1,4-dioxane with organic solvents: Kirkwood–Buff integrals and volume-corrected preferential solvation parameters. *J Mol Liq*. 2006; 128:115–126.

Aragón DM, Sosnik A, Martínez F. Solution thermodynamics of triclocarban in some organic solvents of different hydrogen bonding capability. *J Solution Chem*. 2009; 38:1493–1503.

Holguín AR, Delgado DR, Martínez F. Thermodynamic study of the solubility of triclocarban in ethanol + propylene glycol mixtures. *Quim Nova* 2012; 35:280–285.

Delgado DR, Holguin AR, Martínez F. Solution thermodynamics of triclosan and triclocarban in some volatile organic solvents. *Vitae* 2012;19(1):79–92.

Delgado DR, Mogollon-Waltero EM, Ortiz CP, et al. Enthalpy-entropy compensation analysis of the triclocarban dissolution process in some {1,4-dioxane (1) + water (2)} mixtures. *J Mol Liq*. 2018; 271:522–529.

Gaviria-Castillo AC, Artunduaga-Tole JD, Rodríguez-Rubiano JD, et al. Solution thermodynamics and preferential solvation of triclocarban in {1,4-dioxane (1) + water (2)} mixtures at 298.15 K. *Phys Chem Liq*. 2019;57:55–66.

Cruz-González AM, Santana-Tovar MS, Polanía-Orozco SJ, et al. Thermodynamic analysis of the solubility of triclocarban in ethylene glycol + water mixtures. *J Mol Liq*. 2021;325:115222.

Higuchi T, Connors KA, Phase solubility techniques. *Adv Anal Chem Instrum*. 1965;4:117–212.

Jouyban A. *Handbook of Solubility Data for Pharmaceuticals*. Boca Raton (FL): CRC Press, 2010.

Barton AFM. Handbook of Solubility Parameters and Other Cohesion Parameters. 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press; 1991.

Marcus Y. The Properties of Solvents. Chichester (UK). John Wiley & Sons; 1998.

Martin A, Bustamante P, Chun AHC. Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences. 4th ed. Philadelphia (PA): Lea & Febiger; 1993.

Connors KA. Thermodynamics of Pharmaceutical Systems: An Introduction for Students of Pharmacy. Hoboken (NJ): Wiley-Interscience; 2002.

Rubino JT. Cosolvents and cosolvency, in: Swarbrick J, Boylan JC. (editors) Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Vol 3. New York (NY): Marcel Dekker, Inc.; 1988, p. 91-134.

Yalkowsky SH. Solubility and Solubilization in Aqueous Media. New York (NY): American Chemical Society and Oxford University Press; 1999.

Bevington PR. Data Reduction and Error Analysis for the Physical Sciences. New York (NY): McGraw-Hill Book, Co.; 1969, p. 56–65.

Carstensen JT. Modeling and Data Treatment in the Pharmaceutical Sciences. Lancaster (PA): Technomic Publishing Co., Inc.; 1996, p. 127–159.

Barrante JR. Applied Mathematics for Physical Chemistry. 2nd edn. Upper Saddle River (NJ): Prentice Hall, Inc.; 1998.

Cárdenas ZJ, Jiménez DM, Delgado DR, et al. Solubility and preferential solvation of some n-alkyl parabens in methanol + water mixtures at 298.15 K. J Chem Thermodyn. 2017;108:26–37.

Kristl A, Vesnaver G. Thermodynamic investigation of the effect of octanol–water mutual miscibility on the partitioning and solubility of some guanine derivatives. J Chem Soc, Faraday

Trans. 1995;91:995–998.

Krug RR, Hunter WG, Grieger RA. Enthalpy-entropy compensation. 1. Some fundamental statistical problems associated with the analysis of van't Hoff and Arrhenius data. *J Phys Chem.* 1976;80:2335–2341.

Krug RR, Hunter WG, Grieger RA. Enthalpy-entropy compensation. 2. Separation of the chemical from the statistical effect. *J Phys Chem.* 1976;80:2341–2351.

Ruidiaz MA, Delgado DR, Martínez F, et al. Solubility and preferential solvation of indomethacin in 1,4-dioxane + water solvent mixtures. *Fluid Phase Equilib.* 2010;299:259–265.

Perlovich GL, Kurkov SV, Kinchin AN, et al. Thermodynamics of solutions III: Comparison of the solvation of (+)-naproxen with other NSAIDs. *Eur J Pharm Biopharm.* 2004;57:411–420.

Delgado DR, Almanza OA, Martínez F, et al. Solution thermodynamics and preferential solvation of sulfamethazine in (methanol + water) mixtures. *J Chem Thermodyn.* 2016;97:264–276.

Jouyban K, Agha EMH, Hemmati S, et al. Solubility of 5-aminosalicylic acid in N-methyl-2-pyrrolidone + water mixtures at various temperatures. *J Mol Liq.* 2020;310:113143.

Tomlinson E. Enthalpy-entropy compensation analysis of pharmaceutical, biochemical and biological systems. *Int J Pharm.* 1983;13:115–144.

Leffler JE, Grunwald E. *Rates and Equilibria of Organic Reactions: As Treated by Statistical, Thermodynamic and Extrathermodynamic Methods.* New York (NY): Dover Publications Inc.; 1989.

Bustamante P, Romero S, Reillo A. Thermodynamics of paracetamol in amphiprotic and amphiprotic-aprotic solvent mixtures. *Pharm Pharmacol Commun.* 1995;1:505-507.

Bustamante P, Romero S, Peña A, et al. Nonlinear enthalpy-entropy compensation for the solubility of drugs in solvent mixtures: paracetamol, acetanilide and nalidixic acid in dioxane-water. *J Pharm Sci.* 1998;87:1590-1596.

Martínez F, Peña MA, Bustamante P. Thermodynamic analysis and enthalpy-entropy compensation for the solubility of indomethacin in aqueous and non-aqueous mixtures. *Fluid Phase Equilib.* 2011;308:98-106.

Marcus Y. *Solvent Mixtures: Properties and Selective Solvation.* New York (NY): Marcel Dekker, Inc.; 2002.

Marcus Y. On the preferential solvation of drugs and PAHs in binary solvent mixtures. *J Mol Liq.* 2008;140:61–67.

Marcus Y. Preferential solvation of drugs in binary solvent mixtures. *Pharm Anal Acta* 2017;8:1000537.

Deshpande DD, Oswal SL. Thermodynamics of mixtures containing p-dioxan or tetrahydrofuran 1. Excess Gibbs free energies and excess volumes. *J Chem Thermodyn.* 1975;7:155–159.

Ben-Naim A. Preferential solvation in two- and in three-component systems. *Pure Appl Chem.* 1990;62:25–34.

Marcus Y. Solubility and solvation in mixed solvent systems. *Pure Appl Chem.* 1990;62:2069–2076.

Juksu, K., Zhao, J.L., Liu, Y.S., Yao, L., Sarin, C., Sreesai, S., Klomjek, P., Jiang, Y.X., Ying, G.G., 2019. Occurrence, fate and risk assessment of biocides in wastewater treatment plants and aquatic environments in Thailand. *Sci. Total Environ.* 690, 1110–1119. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.07.097>.

Benjamin, S., Masai, E., Kamimura, N., Takahashi, K., Anderson, R.C., Faisal, P.A., 2017. Phthalates impact human health: Epidemiological evidences and plausible mechanism of action. *J. Hazard. Mater.* 340, 360–383.

Jagne, J., White, D., Jefferson, F., 2016. Endocrine-disrupting chemicals: adverse effects of bisphenol A and parabens to Womens health. *Water Air Soil Pollution* 227, 182.

Calafat, A.M., Ye, X., Wong, L.-Y., Reidy, J.A., Needhan, L.L., 2008. Urinary concentrations of Triclosan in the U.S. population: 2003-2004. *Environ. Health Perspect.* 116, 303–307.

Iyer, A.P., Xue, J., Honda, M., Robinson, M., Kumosani, T.A., Abulnaja, K., Kannan, K., 2018. Urinary levels of triclosan and triclocarban in several Asian countries, Greece and the USA: association with oxidative stress. *Environ. Res.* 160, 91–96.

Dohle,S., Campbell, V. Y Arvai, J. L. (2013). Consumer-perceived risks and choices about pharmaceuticals in the environment: a cross-sectional study. *Environmental Health*, 12(1), 45. Recuperado de: <https://doi.org/10.1186/1476-069X-12-45>

Infac, (2016) Farmacontaminación. impacto ambiental de los medicamentos. , 24(10). Retrieved from https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2016/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_24_n_10_farmacontaminacion.pdf

Quijano Prieto, D. (2016). Impacto ambiental de los medicamentos. Una aproximación desde el pensamiento ambiental (Maestría en Medio Ambiente y Desarrollo). Universidad Nacional de Colombia.

Aguayo Balsas, S., Herrera León, S., Mendez Gonzale, J., & Corpa Santos, C. (2012). Repercusión sanitaria en el MEDIO AMBIENTE del consumo de antibióticos. *Seguridad Y Medio Ambiente*, (127), 1. Retrieved from <https://app.mapfre.com/fundacion/html/revistas/seguridad/n127/docs/Articulo3.pdf>

German Environment Agency. (2014). *Fármacos en el medio ambiente – la perspectiva global*. Incidencia, efectos y acción cooperativa potencial bajo el SAICM (p. 1). Alemania. Retrieved from <https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/378/publikationen/>

Delgado, D., Mogollon-Waltero, E., Ortiz, C., Peña, M., Almanza, O., Martínez, F., & Jouyban, A. (2018). Enthalpy-entropy compensation analysis of the triclocarban dissolution process in some {1,4-dioxane (1) + water (2)} mixtures. *Journal Of Molecular Liquids*, 271, 522–529.

Chong-Jing Gao, Kurunthachalam Kannan, Phthalates, bisphenols, parabens, and triclocarban in feminine hygiene products from the United States and their implications for human exposure, *Environment International*, Volume 136, 2020, 105465, ISSN 0160-4120, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105465>.

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412019333859>)

Kajta, M., Rzemieniec, J., Wnuk, A., & Lason, W. (2020). Triclocarban impairs autophagy in neuronal cells and disrupts estrogen receptor signaling via hypermethylation of specific genes. In Elsevier (p. 1). Daqiang Yin.

Dong, X., Xu, H., Wu, X., & Yang, L. (2018). Multiple bioanalytical method to reveal developmental biological responses in zebrafish embryos exposed to triclocarban. *Elsevier*, (193), 251-258.

Karthikraj, R., Lee, S., & Kannan, K. (2020). Biomonitoring of exposure to bisphenols, benzophenones, triclosan, and triclocarban in pet dogs and cats. *Environmental Research*, 180.

Lawrence, J., Zhu, B., Swerhone, G., Roy, J., Wassenaar, L., Topp, E., & Korber, D. (2009). Comparative microscale analysis of the effects of triclosan and triclocarban on the structure and function of river biofilm communities. *Science Of The Total Environment*, 407, 3307–3316.

Ahumada Herazo, E. (2012). Estudio fisicoquímico de la solubilidad del acetaminofeno en

mezclas polietilenglicol 400 + agua (Magister en Ciencias Farmacéuticas). Universidad Nacional de Colombia.

8. Anexos

1, Artículos publicados derivado del desarrollo de esta tesis

Agredo-Collazos, J.J., Ortiz, C.P., Cerquera, N.E. et al. Equilibrium Solubility of Triclocarban in (Cyclohexane + 1,4-Dioxane) Mixtures: Determination, Correlation, Thermodynamics and Preferential Solvation. *J Solution Chem* (2022). <https://doi.org/10.1007/s10953-022-01209-4>.



Equilibrium Solubility of Triclocarban in (Cyclohexane + 1,4-Dioxane) Mixtures: Determination, Correlation, Thermodynamics and Preferential Solvation

John Jairo Agredo-Collazos^{1,2} · Claudia Patricia Ortiz³ ·
 Nestor Enrique Cerquera⁴ · Rossember Edén Cardenas-Torres⁵ ·
 Daniel Ricardo Delgado⁶ · María Ángeles Peña⁷ · Fleming Martínez⁸

Received: 9 June 2022 / Accepted: 11 September 2022
 ©The Author(s) 2022

Abstract

Equilibrium solubility of triclocarban (TCC) expressed in mole fraction in 1,4-dioxane and cyclohexane, as well, as in 19 {cyclohexane (1)+1,4-dioxane (2)} mixtures, was determined at seven temperatures from $T=(288.15$ to $318.15)$ K. Logarithmic TCC solubility in these cosolvent mixtures was adequately correlated with a lineal bivariate equation as function of both the mixtures composition and temperature. Apparent thermodynamic quantities for the dissolution and mixing processes were computed by means of the van't Hoff and Gibbs equations observing endothermic and entropy-driven dissolution processes in all cases. The enthalpy–entropy compensation plot of apparent enthalpy vs. apparent Gibbs energy was linear exhibiting positive slope implying enthalpy-driving for TCC transfer from cyclohexane to 1,4-dioxane. Ultimately, by using the inverse Kirkwood–Buff integrals it is observed that TCC is preferentially solvated by cyclohexane molecules in 1,4-dioxane-rich mixtures but preferentially solvated by 1,4-dioxane molecules in cyclohexane-rich mixtures.

Keywords Triclocarban · Solubility · (cyclohexane + 1,4-dioxane) mixtures · Dissolution thermodynamics · Preferential solvation

1 Introduction

Triclocarban (TCC, $C_{13}H_9Cl_3N_2O$, molecular structure shown in Fig. 1, IUPAC name: 1-(4-chlorophenyl)-3-(3,4-dichlorophenyl)-urea, CAS number: 101-20-2, molar mass: 315.58 g·mol⁻¹) is a powerful antimicrobial agent, which affects fungi and bacteria, by inhibiting the enzymatic activity of enoyl-(acyl-carrier protein) (ACP) reductase [1, 2]. This step is essential for the production of fatty acids that are necessary for the development of cell membranes of these organisms [3].

✉ Fleming Martínez
 fmartinezr@unal.edu.co

Extended author information available on the last page of the article