



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

**MODELADO TERMODINÁMICO DEL EQUILIBRIO DE
FASES DE SISTEMAS MACROMOLECULARES ATPS
CON APLICACIONES BIOTECNOLÓGICAS.**

Autor(es)

Karen Vanessa Arias Peña

Laura Katherine Centeno Jaimes

Universidad de Antioquia

Facultad de Ingeniería, Departamento de Ingeniería Química

Medellín, Colombia

2021



Modelado termodinámico del equilibrio de fases de sistemas macromoleculares ATPS con aplicaciones biotecnológicas.

Karen Vanessa Arias Peña
Laura Katherine Centeno Jaimes

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:
Ingeniero Químico

Asesores (a):

Diego Fernando Mendoza Muñoz, Ingeniero Químico PhD.

Juan Carlos Quintero Diaz, Ingeniero Químico PhD.

Universidad de Antioquia
Facultad de Ingeniería, Departamento de Ingeniería Química
Medellín, Colombia

2021

Tabla de contenido

RESUMEN	5
1. INTRODUCCIÓN	7
2. OBJETIVOS	11
2.1. Objetivo general	11
2.2. Objetivos Específicos	11
3. MARCO TEÓRICO	12
3.1. Sistemas acuosos de dos fases (ATPS)	12
3.2. Polietilenglicol (PEG)	13
3.3. Dextrano (DEX)	13
3.4. Modelos termodinámicos	14
□ La teoría de Flory-Huggins (FHT)	14
□ NRTL (Non-Random-Two-Liquid)	14
□ UNIQUAC (UNiversal QUAsi Chemical model).....	14
□ UNIFAC (UNIQUAC Functional-group Activity Coefficients).....	15
3.5. Equilibrio de fases	15
□ Sistemas poliméricos	16
3.6. Equilibrio líquido-líquido.....	16
3.7. Métodos de estimación de parámetros	18
3.8. Toolbox de Optimización del programa Matlab	20
□ Función <i>fsolve</i>	21
□ Función <i>fmincon</i>	22
4. METODOLOGÍA	25
4.1. Revisión bibliográfica	25
4.2. Selección del modelo termodinámico	25
4.3. Implementación del modelo termodinámico.....	25
4.4. Evaluación del poder predictivo del modelo termodinámico seleccionado .	33
5. RESULTADOS Y ANÁLISIS	34
5.1. Revisión bibliográfica	34
□ Revisión bibliográfica de los modelos termodinámicos.....	34
□ Revisión bibliográfica de información experimental	37
5.2. Modelos termodinámicos seleccionados	37

□	Modelo UNIQUAC	38
□	Modelo UNIQUAC-NRF	40
5.3.	Implementación de los algoritmos de programación.....	41
5.4.	Evaluación del poder predictivo del modelo termodinámico seleccionado .	45
6.	CONCLUSIONES	47
7.	REFERENCIAS	48
A.	ANEXOS	52
A.1.	Curvas binodales para cada sistema trabajado.	52
A.2.	Códigos y funciones principales para el cálculo del ELL con parámetros de la literatura.....	54
A.3.	Códigos y funciones principales para la obtención de los parámetros de interacción binaria, para los diferentes sistemas.	60

Índice de Tablas

Tabla 1. Resumen de los criterios evaluados en la selección del modelo.....	36
Tabla 2. Información experimental encontrada en la literatura.	37
Tabla 3. Matriz de selección de los modelos termodinámicos.....	38
Tabla 4. Parámetros A_{ij} reportados para el sistema ATPS PEG 6000- DEX 500 a 40°C.....	41
Tabla 5. Parámetros r' y q' para los modelos UNIQUAC y UNIQUAC-NRF.....	41
Tabla 6. Sistemas PEG-DEX para la determinación de parámetros.	43
Tabla 7. Parámetros óptimos para cada sistema.....	43
Tabla 8. Parámetros de interacción binaria en función de la temperatura para UNIQUAC	45
Tabla 9. Parámetros de interacción binaria en función de la temperatura para UNIQUAC-NRF	46
Tabla 10. Predicción parámetros A_{ij} a 20°C con UNIQUAC	46
Tabla 11. Predicción parámetros A_{ij} a 20°C con UNIQUAC-NRF	46

Índice de Figuras

Figura 1. Diagrama de fases para un sistema ATPS.....	12
Figura 2. Representación flash isotérmico.....	16
Figura 3. Rutina de iteración básica para la estimación de parámetros	20
Figura 4. Diagrama de flujo para el cálculo del ELL del sistema con parámetros de la literatura	27
Figura 5. Diagrama de flujo general para obtención de parámetros de interacción binaria.....	29
Figura 6. Diagrama de flujo para el cálculo de los parámetros de interacción binaria con f_{mincon}	30
Figura 7. Curva binodal para el sistema ATPS PEG6000-DEX500 a 40°C	42
Figura 8. Curvas binodales para el sistema ATPS PEG6000-DEX500 a diferentes temperaturas usando el modelo UNIQUAC-NRF.	44
Figura 9. Curvas binodales para los sistemas ATPS PEG-DEX500 a diferente peso molecular del PEG usando el modelo UNIQUAC-NRF.	45

RESUMEN

Durante los últimos años los sistemas acuosos de dos fases ATPS (aqueous two phase systems) han adquirido gran importancia como método para la recuperación primaria y purificación parcial de compuestos biológicos de gran interés. Esta técnica de recuperación tiene numerosas ventajas, entre ellas, su alta eficiencia, factibilidad de escalamiento, bajos costos de inversión y operación, y generalmente permiten la recuperación y purificación de compuestos biológicos en su forma nativa, lo cual es de gran valor, ya que al conservar la estructura se conserva al mismo tiempo la función específica de los mismos.

Sin embargo, en cuanto a los estudios que se ha realizado sobre los sistemas acuosos de dos fases ATPS, la mayoría de ellos se han centrado en la recolección de datos experimentales para sistemas específicos, y pocos se han dedicado al estudio del modelado termodinámico adecuado de los sistemas. Es por esto que en el presente trabajo se quiso hacer una contribución al estudio del modelado termodinámico de los sistemas ATPS, específicamente del sistema polimérico ATPS polietilenglicol (PEG)-dextrano (DEX)-agua.

Inicialmente se realizó una búsqueda bibliográfica con el objetivo de identificar cual o cuales modelos termodinámicos basados en la composición local son los más adecuados para la predicción del comportamiento de fases del sistema polimérico ATPS. Una matriz de selección dio como resultado que el modelo termodinámico más adecuado para la predicción del equilibrio de fases es el modelo UNIQUAC-NRF, sin embargo, se decidió utilizar este modelo y el modelo original de UNIQUAC para modelar el sistema ATPS y así poder comparar los resultados de ambos modelos.

Una vez se seleccionaron los modelos termodinámicos, estos se implementaron en un código de programación en Matlab y se obtuvieron los parámetros de interacción binaria para el sistema polietilenglicol (PEG)-dextrano (DEX)-agua a diferentes condiciones ajustando los datos experimentales de cada uno. Para determinar el grado de ajuste de cada modelo termodinámico se realizó una evaluación estadística calculando la desviación de la raíz cuadrada media (RMSD). Al comparar los resultados de los modelos UNIQUAC y UNIQUAC-NRF, se demostró que de manera general ambos modelos termodinámicos pueden correlacionar con gran precisión los datos experimentales de los sistemas estudiados en este trabajo. Sin embargo, en algunos sistemas es más preciso UNIQUAC y en otros sistemas es más preciso UNIQUAC-NRF.

Finalmente se evaluó el poder predictivo de los modelos termodinámicos implementados, específicamente se evaluó el efecto de la temperatura en la predicción. Para esto, se tomaron dos funciones en donde los parámetros de interacción binaria de los modelos son dependientes de la temperatura, se minimizó el error a tres temperaturas diferentes y se analizó el poder predictivo a otra temperatura no usada para la descripción del equilibrio. Finalmente se compararon los parámetros de

interacción binaria obtenidos de la regresión con los obtenidos experimentalmente a cada temperatura y se encontró que, aunque algunos parámetros obtenidos de la regresión son muy parecidos a los obtenidos experimentalmente, estos no son adecuados para predecir los parámetros a diferentes temperaturas y tampoco para describir el equilibrio de fases del sistema ATPS.

Palabras clave: ATPS, Polietilenglicol, Dextrano, UNIQUAC, UNIQUAC-NRF.

1. INTRODUCCIÓN

Los sistemas de dos fases acuosas o ATPS (*aqueous two phase systems*) están formados por dos fases inmiscibles originadas por la mezcla de dos polímeros o de un polímero y una sal en una solución con alto contenido de agua. Al incorporar proteínas en estos sistemas, estas moléculas mostrarán una preferencia por una u otra fase permitiendo así su separación (Cortes, 2008).

Los sistemas poliméricos acuosos de dos fases (ATPS) se forman cuando se mezclan dos polímeros diferentes solubles en agua, como polietilenglicol (PEG) y dextrano (DEX), por encima de una concentración crítica que induce la formación de dos fases inmiscibles, una fase pesada (“bottom phase”) rica en dextrano (DEX) y la otra fase ligera (“top phase”) rica en polietilenglicol (PEG) (Zhao et al., 2016).

Durante las últimas décadas la técnica de fraccionamiento líquido-líquido de dos fases ha ganado gran interés en la ingeniería bioquímica por su potencial para la extracción, separación, purificación y enriquecimiento de macromoléculas. Esta técnica posee un alto rendimiento de recuperación, es económica y, además, es respetuosa con el medio ambiente. (Iqbal et al., 2016).

Las aplicaciones de los sistemas ATPS van desde la medicina con técnicas para la recuperación de fármacos basados en proteínas, tratamientos para el cáncer y el diagnóstico de enfermedades como la diabetes mediante la extracción de proteínas de la orina, hasta técnicas para la extracción selectiva de metales iónicos (Pereira et al., 2020). También, se han usado en desarrollos de la industria alimenticia y cosmética con micro pigmentos y nuevas proteínas como la espirulina (Rito-Palomares et al., 2004). Los sistemas ATPS poseen un futuro promisorio en áreas como la biotecnología y la ciencia de los materiales con aplicaciones como bioimpresiones, producción de microcapsulas, biología sintética y operaciones de separación a escala industrial (Pereira et al., 2020).

En esta última aplicación, los procesos de separación a gran escala que utilizan sistemas ATPS no son muy comunes en la industria, esto ocurre por la dificultad de integrar estos sistemas en el flujo de los procesos, de manera que permitan tener una producción en continuo (Rito-Palomares et al., 2004).

La dificultad en la integración de los sistemas ATPS en procesos biológicos a gran escala radica en que no se tiene certeza sobre los siguientes factores: capacidad máxima, viabilidad económica y ambiental a gran escala y las grandes limitaciones en la existencia de modelos o mecanismos para predecir el comportamiento de estos sistemas (Soares et al. 2015).

Los diversos estudios realizados sobre los sistemas ATPS se enfocan en dos aspectos: el primero es su aplicación en la extracción, concentración y purificación de biomoléculas (Pereira et al., 2020) y el segundo (que no ha sido tan explorado) es el entendimiento de como ocurre la partición de moléculas y partículas en estos sistemas (Soares et al. 2015). En este último enfoque de los estudios, se ha encontrado que los mecanismos de partición de las moléculas son muy complejos e impredecibles hasta el momento, por lo que no se ha podido establecer condiciones de operación que

funcionen de manera satisfactoria en todos los sistemas, por ende, los estudios que se han realizado solo arrojan resultados específicos para el sistema estudiado a unas condiciones específicas (Pereira et al., 2020).

Para el diseño adecuado de cualquier equipo de separación es de suma importancia la existencia de un modelo termodinámico confiable. Como se ve, la investigación sobre los ATPS y sus aplicaciones se ha concentrado en la recopilación de datos experimentales específicos, y se ha dedicado menos esfuerzo al modelado termodinámico adecuado de estos sistemas (Pessôa, 2001). En la literatura se proponen principalmente dos tipos de modelos, unos basados en expansiones viriales osmóticas y otros basados en teorías de red (Haghtalab et al., 2000). En el modelo de expansiones viriales se aplica la expansión virial simple truncada después del segundo término del coeficiente virial para calcular los diagramas de fase y el comportamiento de partición de proteínas de polímero-polímero ATPS. Sin embargo, la aplicación de la expansión virial truncada en el término de segundo orden es apropiada para soluciones poliméricas diluidas, por lo que para sistemas poliméricos acuosos de dos fases que se encuentren en la región semidiluida la eliminación de términos de orden superior en la expansión puede no ser apropiada (Baskir et al., 1989). En cuanto a los modelos basados en las teorías de red, es decir, los modelos basados en la composición local, la teoría de Flory-Huggins, el modelo UNIQUAC, el modelo NRTL y el modelo UNIFAC se encuentran entre los más utilizados para representar los diagramas de fase equilibrio líquido-líquido de polímero-polímero ATPS (Wu et al., 1998).

Algunos autores, como Kang y Sandler (1987) utilizaron la ecuación de Flory-Huggins y la ecuación UNIQUAC para tratar el comportamiento de fases del sistema PEG-dextrano-agua y encontraron que el primero es mejor para la predicción y el segundo es mejor para la correlación. Hartounian et al. (1993) utilizaron también el modelo termodinámico de solución basado en la ecuación UNIQUAC con parámetros dependientes de la temperatura y encontraron que este puede representar bien los datos experimentales, y que un procedimiento de minimización de energía libre de Gibbs es una forma eficiente de calcular las composiciones de equilibrio de fase.

Oishi y Prausnitz (1978) ampliaron el modelo de UNIFAC a soluciones de polímeros y, Tan y Shen (1994) utilizaron el modelo de polímero UNIFAC para representar los diagramas de fase ELL de sistemas de dos fases acuosos polímero-polímero.

Renon y Prausnitz (1967) encontraron a través de dos versiones diferentes del modelo NRTL para soluciones de polímeros que este es uno de los modelos más exitosos y prácticos para representar los sistemas no electrolíticos. Recientemente Wu et al. (1996) desarrollaron el modelo NRTL modificado para representar la energía de Helmholtz de soluciones poliméricas, utilizando una versión diferente de la ecuación NRTL; Posteriormente, Wu et al. (1998) ampliaron aún más su modelo de polímero NRTL para describir el ELL de los sistemas acuosos de dos fases PEG-DEX-agua, los resultados mostraron que el modelo puede predecir con precisión una serie de diagramas de fase de equilibrio líquido-líquido de ATPS a diferentes pesos moleculares de polímeros. Además, discutieron el efecto que tienen los pesos moleculares de PEG o DEX sobre los diagramas de fase de ATPS, y las influencias que la polidispersidad

del peso molecular del polímero y la correlación entre los parámetros del modelo tienen sobre los parámetros del modelo entre PEG y DEX o PEG y sal.

Otros autores, como Haghtalab y Asadollahi (2000) presentaron un nuevo modelo de exceso de energía de Gibbs denominado UNIQUAC-NRF para estudiar los equilibrios líquido-líquido en ATPS, particularmente PEG-DEX ATPS. En el nuevo modelo, utilizaron los mismos supuestos del modelo NRTL-NRF propuestos por Haghtalab y Vera (1988), en el modelo NRTL-NRF el estado aleatorio de las especies se considera como estado de referencia y el factor no aleatorio, Γ , se utiliza para mostrar la desviación de la composición local de la composición de la carga. El modelo NRTL-NRF se había utilizado para soluciones acuosas binarias y multielectrolíticas, sistemas de electrolitos débiles y sistemas acuosos-orgánicos, pero no para sistemas poliméricos. Al comparar los resultados de los modelos UNIQUAC y UNIQUAC-NRF, se demostró que el modelo actual es mucho más preciso.

Zafarani-Moattar y Sadeghi (2002) desarrollaron un nuevo modelo de composición local basado en la teoría de red, que es un modelo de factor no aleatorio modificado (NRF), para la representación del exceso de energía de Gibbs de las soluciones de polímero. El modelo consta de dos contribuciones debidas a la entropía configuracional de la mezcla, representada por la relación Flory-Huggins (FH), y a la contribución entálpica, representada por composiciones locales a través de factores no aleatorios. El modelo es válido para todo el rango de concentración de polímero, desde la solución diluida hasta la saturación. Los resultados se compararon con los obtenidos de la teoría F – H, UNIQUAC, y NRTL, dando como resultado que el modelo presentado en el trabajo produce constantemente mejores resultados.

Sadeghi y Zafarani-Moattar (2005) utilizaron el modelo modificado de NRTL (dos líquidos no aleatorios) para soluciones de un solo polímero, de múltiples disolventes, propuesto por Chen (1993) y el modelo NRF (factor no aleatorio) modificado para disoluciones de un solo polímero y un solo disolvente, propuesto por Zafarani-Moattar y Sadeghi (2002) para la representación del exceso de energía de Gibbs de soluciones poliméricas multicomponente. Los modelos representan una combinación sinérgica de la descripción de Flory-Huggins para la entropía configuracional de la mezcla de moléculas de diferentes tamaños y la teoría NRTL o NRF para la contribución de la composición local de la mezcla de disolventes y segmentos de polímeros. Estos modelos se aplicaron para la correlación del comportamiento de fase de algunos sistemas de dos fases acuosos polímero-polímero. Los resultados muestran que los modelos pueden correlacionar con precisión una serie de diagramas de fase de equilibrio líquido-líquido de sistemas acuosos de dos fases con diferentes pesos moleculares de polímeros.

Pazuki et al. (2009) utilizaron una forma modificada del modelo de coeficiente de actividad UNIQUAC-NRF para estudiar el comportamiento de fase de los sistemas acuosos de dos fases (ATPS) de polietilenglicol (PEG) y dextrano (DEX) con diferentes pesos moleculares a diversas temperaturas. En el modelo propuesto, se agregó un parámetro de interacción ternario a la expresión del exceso de energía libre de Gibbs y, a su vez, al correspondiente coeficiente de actividad generado por el modelo UNIQUAC-NRF. La parte combinatoria del nuevo modelo toma la misma

forma que la del modelo UNIQUAC original y la parte residual considera la no aleatoriedad y también las interacciones binarias y ternarias entre las moléculas en mezclas de PEG, DEX y agua. Los resultados muestran que el nuevo modelo puede correlacionar con mayor precisión los datos experimentales de los sistemas estudiados en este trabajo que los obtenidos de los modelos originales de coeficiente de actividad UNIQUAC y UNIQUAC-NRF.

Teniendo en cuenta lo anterior, el presente trabajo busca generar un aporte al estudio del modelado de sistemas acuosos de dos fases, teniendo un enfoque en los sistemas ATPS conformados por dos polímeros. Para ello se evaluará la capacidad de algunos modelos termodinámicos basados en la composición local utilizados para describir el equilibrio termodinámico de sistemas polímero-polímero acuosos de dos fases con el fin de seleccionar el modelo que mejor describa el sistema ATPS polietilenglicol (PEG)-dextrano (DEX)-agua.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Modelar el equilibrio de fases líquido-líquido del sistema termodinámico polietilenglicol (PEG)-dextrano (DEX)-agua.

2.2. Objetivos Específicos

- Identificar modelos termodinámicos que permitan describir el equilibrio líquido-líquido en sistemas acuosos de dos fases ATPS.
- Obtener los parámetros del modelo termodinámico que ajuste los resultados experimentales de un sistema acuoso de dos fases polietilenglicol (PEG)-dextrano (DEX)-agua.
- Evaluar el poder predictivo del modelo implementado.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Sistemas acuosos de dos fases (ATPS)

Los sistemas ATPS son una alternativa para la extracción líquido-líquido de productos biológicos. Los ATPS son sistemas bifásicos donde dos fases ricas en agua son formadas al mezclar, por encima de las concentraciones dadas al menos dos diferentes componentes solubles en agua como polímeros, sales, azúcares, alcoholes y surfactantes. Aunque ambos componentes son solubles en agua, estos se separan en dos fases, cada una rica en uno de los dos componentes. Este tipo de sistemas se usa en procesos biotecnológicos por la naturaleza hidrofílica de las fases y su baja tensión interfacial, además de que se considera una forma simple, biocompatible y que permite plataformas de separación de fácil escalamiento. Existen diversos sistemas ATPS según los componentes que posean, los más comunes son: ATPS polímero-polímero, ATPS polímero-sal, ATPS sal-sal (Pereira et al., 2020).

Los ATPS se pueden describir mediante un diagrama de fases como el que se muestra en la Figura 1. En este diagrama, la curva binodal descrita por los puntos ADC, marca el límite sobre el cual se forman las dos fases en los sistemas. De esta forma, sobre la curva existen dos fases y bajo ella sólo hay una.

La recta AC es la llamada línea de reparto (Tie-line), la cual permite conocer la composición de las fases en equilibrio. Todos los sistemas que tengan una composición global dentro de esta línea de reparto, tal como el punto B, en el equilibrio se separan en dos fases descritas por los puntos A y C, estos puntos corresponden a las composiciones de la fase inferior y superior respectivamente (Cortes, 2008). El punto D se denomina punto crítico de concentración, justo encima de este punto el volumen de ambas fases es teóricamente igual. En el punto D, el valor de la longitud de la línea de reparto es igual a cero. La longitud de la línea de reparto y la concentración de componentes tienen las mismas unidades. (Iqbal et al., 2016).

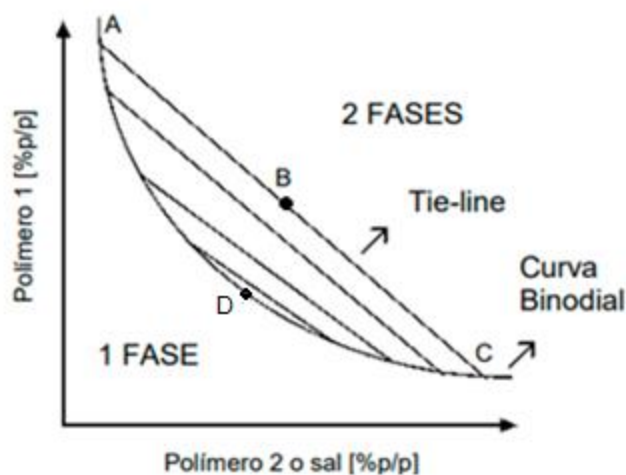


Figura 1. Diagrama de fases para un sistema ATPS (Cortes, 2008).

▪ **ATPS polímero-polímero**

Los sistemas acuosos de dos fases más comunes están formados por dos polímeros (generalmente polietilenglicol (PEG) y dextrano (DEX)). Este tipo de sistemas se forma cuando un par de polímeros solubles en agua son mezclados por encima de la concentración crítica, dando lugar a la formación de dos fases acuosas cada una enriquecida con uno de los componentes. Debido a que estos sistemas poseen una baja fuerza iónica, se usan para la separación, recuperación y purificación de solutos sensibles al ambiente iónico (Qbal et al., 2016). Los sistemas ATPS polímero-polímero pueden estar compuestos por: a) dos polímeros no iónicos (PEG/dextrano), b) un polímero no iónico y un polímero iónico (PEG/ácido poliacrílico (PAA)), c) dos polielectrolitos cargados (dextrano sulfato de sodio/sulfonato de poliestireno sódico).

3.2. Polietilenglicol (PEG)

Es un polímero sintético que existe como un líquido o un sólido ceroso, dependiendo de su grado de polimerización, y por ende su peso molecular. El óxido de polietileno (PEO) es otro nombre para PEG. Normalmente, las macromoléculas de óxido de etileno con pesos moleculares inferiores a 20.000 g/mol se denominan PEG, mientras que las que tienen valores superiores a 20.000 g/mol se denominan PEO. El polietilenglicol (PEG) es soluble en agua, etanol, acetonitrilo, benceno y diclorometano, mientras que es insoluble en éter dietílico y hexano. El PEG está disponible en diferentes estructuras, como macromoléculas ramificadas, en estrella y en forma de peine (Zarrintaj et al., 2020). Sus aplicaciones con relación a la industria alimenticia incluyen emulsificantes, espesadores, estabilizadores, agentes antiespumantes, lubricantes para equipos de procesamiento de alimentos, solventes, inmovilizadores de enzimas y en la modificación de proteínas (IFIS, 2009).

3.3. Dextrano (DEX)

El dextrano es un polisacárido complejo y ramificado formado por muchas moléculas de glucosa unidas en cadenas de diferentes longitudes. La cadena lineal consta de enlaces glicosídicos α (1 \rightarrow 6) entre moléculas de glucosa, mientras que las ramas comienzan a partir de enlaces α (1 \rightarrow 3) (y en algunos casos, enlaces α 1 \rightarrow 2 y α 1 \rightarrow 4 también). Algunos dextranos poseen casi todos los enlaces en forma α (1 \rightarrow 6), aunque otros solo comparten esa característica en un 50%. El dextrano es sintetizado a partir de sacarosa por ciertas bacterias del ácido láctico, siendo la más conocida *Leuconostoc mesenteroides* (Misaki et al., 1980). Estos dextranos son α -glucanos de alto peso molecular, que varían de levemente a muy ramificados, en los que predominan 1 \rightarrow 6 enlaces (Cerning, 1990). Sin embargo, existen otras cepas y bacterias que también forman dextranos a partir de la escisión de sacarosa (Horisberger, 1969). Dan lugar a dextranos con diferentes grados de ramificación, siendo su cadena larga la responsable de las propiedades físico-químicas. La naturaleza hiperramificada del dextrano confiere varias opciones en términos de funcionalidad (Ioan et al., 2000).

Debido a que es tanto biocompatible como biodegradable, es un biomaterial adecuado para el suministro de numerosas moléculas farmacéuticas (Phillips et. Al., 2009). El

dextrano de bajo peso molecular y producido mediante *L. mesenteroides B-512F* tiene baja antigenicidad, una alta solubilidad en agua y gran estabilidad biológica en el flujo de la sangre humana, por ende, se usa clínicamente como un sustituto apropiado del plasma de la sangre. También tiene gran potencial para aplicaciones en varios productos alimenticios como estabilizadores (Inamuddin et. Al., 2019).

3.4. Modelos termodinámicos

Los modelos termodinámicos pueden ser usados para predecir varias propiedades de los sistemas como la entalpía o el equilibrio de fases. Las categorías de modelos termodinámicos incluyen ecuaciones de estado, coeficiente de actividad o de forma empírica. La selección del modelo depende de parámetros como las especies involucradas en el proceso y sus composiciones, rangos de presión, rangos de temperatura y datos disponibles, entre otros. Estos modelos pueden ayudar a entender el comportamiento del sistema que se está estudiando (Tillman et. Al., 2012)

Existen varios modelos para la predicción del comportamiento del equilibrio líquido-líquido en sistemas APTS. Entre los más utilizados están la teoría de Flory-Huggins, el modelo no aleatorio de dos líquidos (NRTL), el modelo cuasi químico universal (UNIQUAC), UNIFAC y finalmente un nuevo modelo denominado NRF (nonrandom factors).

- **La teoría de Flory-Huggins (FHT)** se centra en la expresión de la energía libre de mezcla derivada de un modelo de red. Durante mucho tiempo ha sido el método más destacado para comprender la termodinámica y el comportamiento de fase de las mezclas de polímeros. Dependiendo de la naturaleza de la interacción, FHT puede predecir el comportamiento de fase de mezclas con interacciones principalmente repulsivas (comportamiento de temperatura de solución crítica superior) o atractivas (comportamiento de temperatura de solución crítica inferior). (Young, 2014)

- **NRTL (Non-Random-Two-Liquid)** fue desarrollado por Renon y Prausnitz (1968), es aplicable a sistemas parcialmente y completamente miscibles. El fundamento para la derivación de la ecuación NRTL es una teoría de dos fluidos, en la cual se asume que un líquido tiene una estructura hecha de celdas de moléculas de dos tipos, en una mezcla binaria cada molécula se considera que está rodeada por moléculas de ambos tipos, en proporciones determinadas por la energía de interacción de Gibbs. (Cortés, 2007)

- **UNIQUAC (UNiversal QUAsi Chemical model)** es un modelo de composición local basado en la teoría de la solución cuasiquímica de Guggenheim. Como tal, UNIQUAC tiene la ventaja de una base teórica en mecánica estadística. Otra ventaja de UNIQUAC es el uso de una fracción de superficie como variable de concentración primaria (frente a las fracciones molares habituales). La utilidad de este concepto basado en fracciones de superficie es su aplicabilidad a soluciones de moléculas grandes y pequeñas. (Benge, 1986).

- **UNIFAC (UNIQUAC Functional-group Activity Coefficients)** se basa en una extensión de contribución de grupo del modelo de coeficiente de actividad de UNIQUAC presentado anteriormente. La idea detrás la teoría de la contribución de grupo es que, si bien hay miles de sustancias químicas de importancia industrial, hay un número mucho menor de grupos funcionales de los que se componen estas sustancias químicas.

Por tanto, si una solución líquida puede representarse como una agregación de grupos funcionales, en contraposición a una mezcla de moléculas, las propiedades de esta solución tal vez puedan aproximarse sumando las contribuciones de cada uno de los grupos funcionales. Esto produce una correlación que puede describir una gran cantidad y variedad de mezclas basadas en un conjunto de datos mucho más pequeño. Los datos estarán en forma de parámetros de interacción binaria entre cada par de grupos funcionales evaluados a partir de extensos estudios experimentales en muchas mezclas binarias y ternarias. (Benge, 1986).

3.5. Equilibrio de fases

Para garantizar el equilibrio entre dos o más fases que se encuentran a las mismas condiciones de presión y temperatura, se debe garantizar que el potencial químico de cada componente sea el mismo en todas las fases, es decir:

$$\mu_i^\alpha = \mu_i^\beta = \dots = \mu_i^\pi \quad i = 1, 2, \dots, N$$

Donde N es el número de componentes presentes en el sistema, y π el número de fases (Smith, 1959).

Para un equilibrio de fases líquido-líquido, el equilibrio se puede describir con la igualdad de la diferencia de los potenciales químicos con respecto a un estado de referencia, de la fase tope (1) y la fase de fondos (2), esto para cada uno de los componentes presentes en la solución (Haghtalab, 1988):

$$\mu_i^1 = \mu_i^2 \quad , \quad \mu_j^1 = \mu_j^2 \quad , \quad \mu_k^1 = \mu_k^2$$

Donde i, j y k son los componente involucrados en el sistema. Para conocer el número de variables independientes que deben ser fijadas de manera arbitraria para establecer un estado intensivo en un sistema multifásico en equilibrio, se debe aplicar la regla de fases (Smith, 1959):

$$F = 2 - \pi + N$$

Donde π es el número de fases, N el número de componentes químicos y F los grados de libertad del sistema. Para nuestro sistema polietilenglicol-dextrano, los grados de libertad serian:

$$F = 2 - 2 + 3 = 3$$

El equilibrio de fase es una suposición común utilizada en el modelado de sistemas de procesos. En su forma más fundamental, la condición se relaciona con la igualdad de potenciales termodinámicos, temperatura, presión y energía libre de Gibbs de un componente en las fases que se consideran en equilibrio. Estas son condiciones

generales, ya se trate de fases sólida, líquida o gaseosa. Para mezclas líquidas, la energía libre de Gibbs a presiones bajas o moderadas se puede modelar en términos de coeficientes de actividad. (Nagatani et al., 2008).

Para una mezcla de componentes múltiples que consta de n_i moles del componente i , el exceso total de energía libre de Gibbs está representado por la siguiente expresión:

$$\frac{\Delta G^E}{RT} = \sum n_i \ln(\gamma_i)$$

Por lo tanto, si se conoce la dependencia de g^E con respecto a x_i , entonces se pueden calcular los coeficientes de actividad para todos los componentes del sistema γ_i . (Gmehling et al., 2019).

▪ Sistemas poliméricos

En sistemas poliméricos acuosos de dos fases ATPS, el equilibrio de fases líquido-líquido está determinado por la igualdad de la fugacidad en las fases superior (I) e inferior (II) para todos los componentes de la solución:

$$f_i^I = f_i^{II}; \quad \forall i \in \text{componente}$$

Esta ecuación se puede escribir en términos de la diferencia de potencial químico con respecto al estado de referencia:

$$\Delta\mu_i^I = \Delta\mu_i^{II}$$

o en términos de la actividad del componente i ,

$$a_i^I = a_i^{II}$$

Sin embargo, para soluciones de polímeros se utiliza más ampliamente la igualdad de potenciales químicos en lugar de la igualdad de actividades, ya que las actividades de los polímeros en mezclas son muy pequeñas (Haghtalab & Asadollahi, 2000).

3.6. Equilibrio líquido-líquido

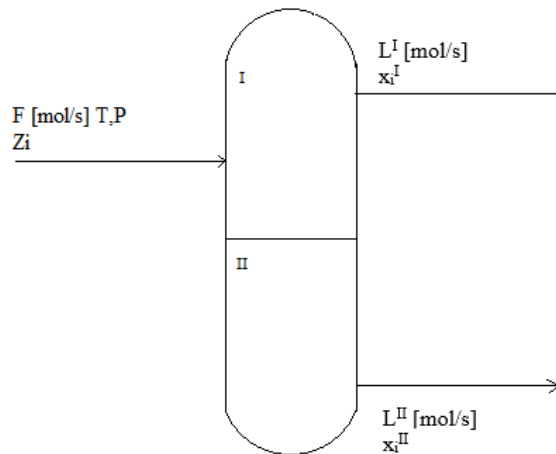


Figura 2. Representación flash isotérmico

Para el cálculo del equilibrio líquido-líquido, suponemos un proceso análogo a la destilación flash isotérmica (Aguirre et al., 1999), teniendo en cuenta:

1. Balance de masa (global y por componente).

Balance de masa global:

Se sabe que:

$$\text{entradas} + \text{generación} = \text{salidas} + \text{acumulación}$$

Suponiendo que no hay generación y que el sistema está en estado estacionario:

$$\text{entradas} = \text{salidas}$$

Por lo tanto:

$$F = L^I + L^{II}$$

Donde:

F : Flujo de entrada al flash

L^I : Flujo de líquido total en la salida de la fase ligera I

L^{II} : Flujo de líquido total en la salida de la fase pesada II

Teniendo en cuenta que:

α (alfa): Fracción de líquido de la fase más ligera en la mezcla total ($0 < \alpha < 1$), entonces:

$$\alpha = \frac{L^I}{F} = \frac{L^I}{L^I + L^{II}}$$

Ahora, dividiendo el balance global entre F :

$$\frac{F}{F} = \frac{L^I}{F} + \frac{L^{II}}{F}$$

Se obtiene:

$$1 - \alpha = \frac{L^{II}}{F}$$

Balance de masa por componente, tenemos:

$$\frac{F z_i}{F} = \frac{L^I x_i^I}{F} + \frac{L^{II} x_i^{II}}{F}$$

z_i : composición de cada componente a la entrada al flash.

x_i : composición de cada componente en la mezcla.

Entonces:

$$z_i = \alpha x_i^I + (1 - \alpha)x_i^{II}$$

2. Que los efluentes cumplan con el equilibrio líquido-líquido:

Para todo i dentro de una mezcla se cumple que:

$$x_i^I = K_i x_i^{II}$$

Donde K_i es el coeficiente de distribución:

$$K_i = \frac{\gamma_i^I}{\gamma_i^{II}}$$

γ_i : Coeficiente de actividad de cada componente en la mezcla.

3. Restricciones sobre los balances:

$$\sum_i x_i^I = 1 \quad y \quad \sum_i x_i^{II} = 1$$

3.7. Métodos de estimación de parámetros

La estimación de parámetros en modelos a partir de datos experimentales puede variar desde métodos muy simples hasta métodos muy sofisticados. El método elegido se basa en la precisión estadística deseada del ajuste. Normalmente, en un método simple, se utiliza un criterio de mínimos cuadrados; es decir, las mejores estimaciones de los parámetros son aquellas que minimizan la suma ponderada de los cuadrados de las desviaciones de los valores observados de sus valores calculados. En este método, las variables se dividen en dos grupos, variables independientes y variables dependientes. Una suposición básica es que los valores de las variables independientes son valores verdaderos. Esta suposición no tiene en cuenta las incertidumbres experimentales asociadas con las variables independientes y, inherentemente, no puede dar la mejor estimación estadística posible de los parámetros (Niesen & Yesavage, 1989).

Un método mucho más sofisticado utiliza todos los datos experimentales y los errores experimentales asociados para obtener las mejores estimaciones estadísticas de los parámetros. Uno de estos métodos se conoce como el método de "máxima verosimilitud" como lo describen Anderson et al. (1978) y Britt y Luecke (1973).

El método de máxima verosimilitud requiere que se conozca la distribución estadística de las mediciones experimentales y que las mediciones estén sujetas solo a errores aleatorios. Además, el modelo debe ser capaz de representar las medidas dentro de un orden menor que el orden de las incertidumbres experimentales. Skjold-Jorgensen (1983) afirma que, dado que muchos modelos no pueden representar adecuadamente las propiedades físicas de fluidos puros o mixtos, el principio de máxima verosimilitud se reduce a un procedimiento empírico para ponderar la información disponible. Esto

ciertamente es cierto no solo para el método de máxima verosimilitud sino también para otros métodos. Sin embargo, un método como el de máxima verosimilitud, que utiliza todos los datos experimentales disponibles y las incertidumbres experimentales, es un método empírico superior (Niesen & Yesavage, 1989).

De manera general, el objetivo es determinar los valores de los parámetros del modelo que proporcionan el mejor ajuste a los datos medidos, esto se puede lograr mediante la solución de un problema de optimización no lineal.

Las técnicas de optimización se utilizan para encontrar un conjunto de parámetros de diseño, $x = \{x_1, x_2, x_3, \dots, x_n\}$, que de alguna manera se pueden definir como óptimos. La función objetivo, $f(x)$, que se va a minimizar o maximizar, puede estar sujeta a restricciones en forma de restricciones de igualdad, restricciones de desigualdad y límites de parámetros (Yuceer et al., 2008).

El problema general puede definirse como:

$$\min_{x \in \mathbb{R}^n} f(x), \quad x = [x_1, x_2, \dots, x_n]^T \in \mathbb{R}^n$$

Sujeto a las limitaciones

$$g_j(x) = 0 \quad j = 1, 2, \dots, m$$

$$h_j(x) \leq 0 \quad j = 1, 2, \dots, r$$

$$x_l \leq x \leq x_u$$

donde $f(x)$, $g_j(x)$ y $h_j(x)$ son funciones escalares del vector columna real x . m y r son el número de restricciones de desigualdad e igualdad. $g_j(x)$ y $h_j(x)$ devuelven los valores de las restricciones de igualdad y desigualdad evaluadas en x , l y u denotan los límites superior e inferior de los parámetros. El vector óptimo x que resuelve el problema se denota por x^* con el valor de función óptimo correspondiente $f(x^*)$.

- Optimización sin restricciones

Aunque existe un amplio espectro de métodos para la optimización sin restricciones, los métodos pueden clasificarse ampliamente tanto si se utiliza la información derivada como si no. Los métodos de búsqueda que utilizan sólo evaluaciones de funciones (por ejemplo, búsqueda simplex de Nelder-Mead) son los más adecuados para problemas que son muy no lineales o tienen una serie de discontinuidades. Los métodos de gradiente son generalmente más eficientes cuando la función a minimizar es continua en su primera derivada. Los métodos de orden superior, como el método de Newton, solo son realmente adecuados cuando la información de segundo orden se calcula fácil y rápidamente, porque el cálculo de la información de segundo orden, utilizando la diferenciación numérica, es computacionalmente costoso (The Mathworks, 2003).

- Optimización con restricciones

En la optimización restringida, el objetivo general es transformar el problema en un subproblema más fácil que luego se puede resolver y utilizar como base de un proceso iterativo. Los métodos de programación cuadrática secuencial (SQP) son generalmente los más utilizados en programación no lineal. En cada iteración principal, se hace una aproximación al hessiano de la función lagrangiana utilizando un método de actualización de Quasi-Newton. Esto luego se usa para generar un subproblema QP cuya solución se usa para formar una dirección de búsqueda para un procedimiento de búsqueda de línea. SQP ha sido ampliamente descrito y discutido por varios investigadores, a menudo para problemas a gran escala, debido a su eficiencia y robustez (Yuceer et al., 2008).

La Figura 3 muestra el diagrama de flujo lógico para el algoritmo general de estimación de parámetros.

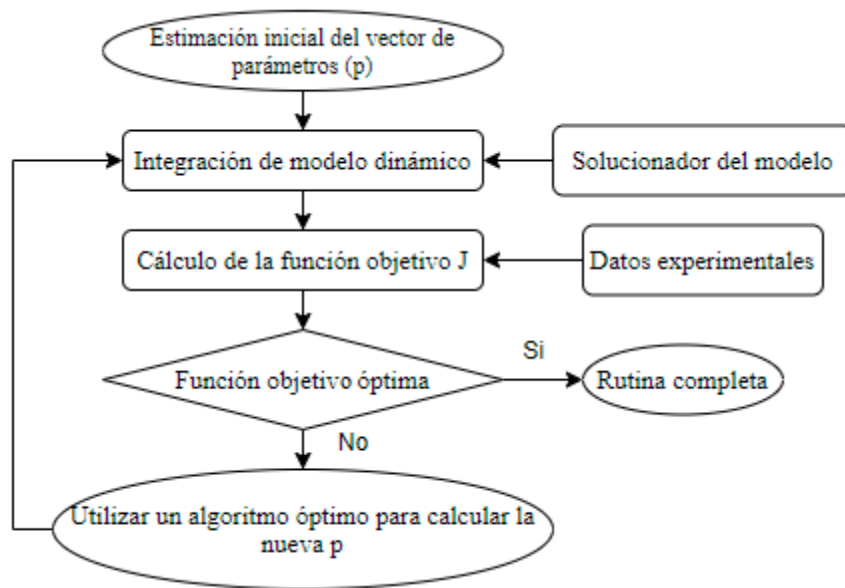


Figura 3. Rutina de iteración básica para la estimación de parámetros (Yuceer et al., 2008).

El algoritmo ofrece la posibilidad de emplear diferentes rutinas de optimización numérica con facilidad para estimar la p actualizada con el fin de satisfacer las necesidades particulares del modelo empleado.

Los parámetros del modelo pueden ser estimados por algoritmos como: Quasi-Newton (QN), Nelder-Mead Simplex (NMS), Gauss-Newton (GN), Levenberg-Marquardt (LM) y Programación Cuadrática Secuencial (SQP) minimizando una función objetivo (Yuceer et al., 2008).

3.8. Toolbox de Optimización del programa Matlab

El Toolbox de Optimización es una colección de funciones que amplía la capacidad de computación numérica del programa Matlab. Este conjunto de funciones logra

minimizar o maximizar funciones no lineales generales. Es decir, al usar la palabra ‘optimización’ en Matlab nos referimos al proceso de búsqueda del mínimo o máximo de una función, denominada comúnmente ‘función objetivo’ en las funciones de optimización que incluye el Toolbox de Optimización de Matlab. Además, este Toolbox también incluye funciones para la resolución de ecuaciones no lineales y problemas de mínimos cuadrados (The MathWorks Inc).

Cada una de las funciones resuelve un tipo optimización, pudiendo encontrar funciones para la resolución de los siguientes problemas:

- Minimización no lineal sin restricciones.
- Minimización no lineal con restricciones, incluyendo situaciones de mínimos-máximos, minimización semi-definida, alcanzar determinadas especificaciones.
- Programación lineal y cuadrática.
- Ajuste de curvas y problemas.
- Resolución de sistemas de ecuaciones no lineales.
- Mínimos cuadrados lineales con restricciones.
- Problemas de gran escala.

Las funciones disponibles en el Toolbox, se dividen en tres secciones, según el tipo de problema que resuelven, minimización de funciones, resolución de ecuaciones y mínimos cuadrados (ajuste de curvas) (Vizcaíno, 2006). Durante la realización del presente trabajo se utilizó la función *fsolve* para la resolución de ecuaciones no lineales y la función *fmincon* para minimización de las funciones objetivo.

▪ **Función *fsolve***

La función *fsolve* encuentra una raíz (cero) de un sistema de ecuaciones no lineales (The MathWorks Inc).

Para un correcto uso de la función de minimización *fsolve* en cualquier programa que se desarrolle en Matlab, es importante conocer que parámetros recibe y devuelve ésta, así como el significado de cada uno de estos parámetros con los que la función trabaja. Existen distintas sintaxis para invocar a la función *fsolve*, desde la forma más sencilla en la que la rutina sólo devuelve un parámetro de salida, hasta la forma más compleja en la que la función proporciona al usuario distintos parámetros de salida que pueden resultarle de gran utilidad en la resolución de su problema e incluso le pueden ser útiles para comprobar que el funcionamiento de la función ha sido el deseado (Vizcaíno, 2006):

Sintaxis:

```
x = fsolve(fun,x0)
x = fsolve(fun,x0,options)
x = fsolve(fun,x0,options,P1,P2,...)

[x,fval] = fsolve (...)
[x,fval,exitflag] = fsolve (...)
[x,fval,exitflag,output] = fsolve (...)
[x,fval,exitflag,output,jacobian] = fsolve (...)
```

Descripción:

`x = fsolve(fun,x0)` comienza en `x0` e intenta resolver las ecuaciones descritas en `fun`.

`x = fsolve(fun,x0,options)` minimiza con los parámetros de optimización especificados en la estructura `options`. Use `optimset` para configurar estos parámetros.

`x = fsolve(fun,x0,options,P1,P2,...)` pasa los parámetros dependientes de la resolución de problemas `P1,P2` etc., directamente a la función `fun`. Pase una matriz vacía para usar los valores predeterminados para `options`.

`[x,fval] = fsolve(fun,x0)` devuelve el valor de la función objetivo `fun` en la solución `x`.

`[x,fval,exitflag] = fsolve(...)` devuelve un valor `exitflag` que describe la condición de salida.

`[x,fval,exitflag,output] = fsolve(...)` devuelve una estructura `output` que contiene información sobre la optimización.

`[x,fval,exitflag,output,jacobian] = fsolve(...)` devuelve el jacobiano de `fun` en la solución `x`.

▪ Función *fmincon*

El propósito de esta función es encontrar el mínimo del valor escalar que devuelve una función de varias variables no lineal y sujeta a una serie de restricciones. Normalmente se conoce este tipo de problemas como optimización no lineal con restricciones o programación no lineal. La función escalar de varias variables se llamará función objetivo (Vizcaíno, 2006). Se puede describir de forma breve el propósito de la función de minimización como sigue:

Calcular el mínimo de $f(x)$ sujeta a las restricciones:

```
c(x) = 0
ceq(x) = 0
A.x = b
Aeq.x = beq
lb = x = ub
```

donde `A`, `Aeq`, son matrices, `x`, `b`, `beq`, `lb` y `lu` son vectores y `c(x)` y `ceq(x)` son funciones que devuelven vectores y la función $f(x)$ es una función multivariable que devuelve un escalar. Las funciones $f(x)$, $c(x)$ y $ceq(x)$ pueden ser funciones no lineales.

Al igual que en la función *fsolve*, existen distintas sintaxis para invocar a la función *fmincon*, desde la forma más sencilla en la que la rutina sólo devuelve un parámetro de salida, hasta la forma más compleja:

Sintaxis:

```
x = fmincon(fun,x0,A,b)
x = fmincon(fun,x0,A,b,Aeq,beq)
x = fmincon(fun,x0,A,b,Aeq,beq,lb,lu)
x = fmincon(fun,x0,A,b,Aeq,beq,lb,lu,nonlcon)
x = fmincon(fun,x0,A,b,Aeq,beq,lb,lu,nonlcon,options)
```



```

x = fmincon(fun,x0,A,b,Aeq,beq,lb,lu,nonlcon,options,P1,P2,...)

[x,fval] = fmincon (...)
[x,fval,exitflag] = fmincon (...)
[x,fval,exitflag,output] = fmincon (...)
[x,fval,exitflag,output,lambda] = fmincon (...)
[x,fval,exitflag,output,lambda,grad] = fmincon (...)
[x,fval,exitflag,output,lambda,grad,hessian] = fmincon (...)

```

Descripción:

`x = fmincon (fun,x0,A,b)` empieza con los valores especificados por el vector de inicio `x0`, y encuentra un valor mínimo del vector `x` para la función que ha sido descrita en `fun`, y tal que se cumpla la inecuación lineal $A \cdot x = b$.

`x = fmincon (fun,x0,A,b,Aeq,beq)` encuentra el mínimo de la función `fun`, sujeta a la condición de igualdad $A_{eq} \cdot x = beq$, además de la inecuación $A \cdot x = b$. Cuando no existan condiciones de desigualdad, se debe establecer las variables `A = []`, y `b = []`.

`x = fmincon (fun,x0,A,b,Aeq,beq,lb,lu)` encuentra el mínimo de la función `fun`, sujeta a las condiciones $A \cdot x = b$ y $A_{eq} \cdot x < beq$. Ahora se definen unos límites inferiores y superiores para los valores de las variables de diseño, el vector `x`, así que la solución que haya la rutina estará comprendida en el rango $lb = x = lu$. Cuando no se usen las restricciones de igualdad de la función `fun` habrá que establecer `Aeq = []`, y `beq = []`.

`x = fmincon (fun,x0,A,b,Aeq,beq,lb,lu,nonlcon)` encuentra el mínimo de la función `fun`, para que se cumplan las anteriores restricciones y además sujeta a la minimización de las inecuaciones no lineales $c(x) = 0$ y $ceq(x) = 0$ definidas en la función `nonlcon`. `fmincon` minimiza tal que se cumpla que $c(x) = 0$ y $ceq(x) = 0$. Cuando no se usen límites inferiores y/o superiores para los valores del vector de parámetros, habrá que establecer `lb = []` y `lu = []`.

`x = fmincon (fun,x0,A,b,Aeq,beq,lb,lu,nonlcon,options)` minimiza la función objetivos, teniendo en cuenta los parámetros de optimización especificados en la estructura `options`. Si no se usan las restricciones del tipo $c(x) = 0$ y $ceq(x) = 0$, establecer `nonlcon = []`. La estructura de optimización `options` merece un estudio aparte, ya que los parámetros de optimización que integran la estructura pueden influir notablemente en la solución que se obtenga en el proceso de minimización de `fmincon`. Por ello se estudiarán en un apartado siguiente cada uno de los elementos de la estructura, para comprender como pueden afectar a la solución encontrada.

`x = fmincon (fun,x0,A,b,Aeq,beq,lb,lu,nonlcon,options,P1,P2,...)` pasa parámetros adicionales a la función objetivo, sin necesidad de tener variables globales. Cuando los argumentos de la función `A,b,Aeq,beq,lb,lu,nonlcon` y `options`, no sean necesarios, habrá que establecerlos como matrices vacías.

`[x,fval] = fmincon (...)`, devuelve el valor de la función objetivo `fun`, evaluada en el vector de parámetros `x`.

`[x,fval,exitflag] = fmincon (...)`, devuelve el valor de la función objetivo `fun`, evaluada en el vector de parámetros `x` y una bandera `exitflag` que indica la condición de salida o finalización de la función `fmincon`.

`[x,fval,exitflag,output] = fmincon (...)`, devuelve el valor de la función objetivo `fun`, evaluada en el vector de parámetros `x`, la condición de salida, `exitflag`, de la función de minimización, y una estructura llamada `output` que contiene información sobre la minimización llevada a cabo por la función `fmincon`.

Entre los argumentos de salida encontramos un parámetro que es muy importante a la hora de obtener los resultados, el argumento de salida `exitflag` es una bandera que indica al usuario la razón por la que se ha finalizado la función de optimización, este parámetro puede tomar los siguientes valores (The MathWorks Inc):

- `Exitflag > 0`, indica que la función $f(x)$ converge en la solución x .
- `Exitflag = 0`, indica que se ha alcanzado el número máximo de evaluaciones permitidas a la función $f(x)$ o de iteraciones de la función `fmincon`.
- `Exitflag < 0`, indica que la función $f(x)$ no converge a una solución.

En cuanto a los parámetros que integran la estructura `options` hay varios que tienen gran influencia en el proceso de optimización que llevan a cabo las rutinas, a continuación, se nombran las más relevantes:

- **Los parámetros `TolFun` y `TolX`**

Los campos `TolFun` y `TolX` son parámetros de tolerancias relativas que pueden influenciar en cómo y cuándo se converge a una solución, y por tanto afectan a la solución que encuentra la función de optimización, `x` y `fval`. `TolFun` es la tolerancia de finalización que se permite a la función objetivo `fun`. El parámetro `TolX` es una tolerancia de terminación para los valores estimados del vector solución x . Si se usa como *criterio de optimización* el valor del parámetro `TolX`, se buscará que el cambio del valor de los parámetros del vector x sea menor que `TolX`. Por defecto, `TolFun` y `TolX` tienen el mismo valor, $1e-006$. En caso de que no se cambien estos dos valores, y al ser los dos parámetros iguales, la función sigue cualquiera de los dos criterios de optimización vistos. Para cambiar el valor de cualquier parámetro de la estructura `options`, como ya se ha visto anteriormente, se usa la función `optimset`. Alterar el valor de los parámetros `TolFun` y `TolX` supone alterar la solución a la que converge la rutina de optimización (Vizcaíno, 2006).

- **Los parámetros `MaxFunEvals` y `MaxIter`**

El parámetro `MaxIter` es el número de iteraciones permitidas en el proceso de estimación que lleva a cabo la función. Cada iteración, involucra una optimización, y por lo tanto distintas evaluaciones de la función objetivo `fun`.

`MaxFunEvals`, un campo estrechamente relacionado con el anterior, `MaxIter`, especifica el máximo número de evaluaciones que se realizarán, a lo largo de todo el proceso de estimación de una solución óptima, de la función objetivo. Cuando la rutina

de optimización acaba prematuramente, sin encontrar una solución, será normalmente porque se ha excedido este parámetro. Al igual que en el caso anterior, se puede incrementar este valor usando `optimset` si el proceso ha finalizado y se sospecha que se puede conseguir una mejor solución. Finalmente, aunque los parámetros `MaxFunEvals` y `MaxIter` pueden ser causa de finalización de la función de optimización, hay que decir que su valor no afecta a la solución una vez ésta ha sido encontrada (Vizcaíno, 2006).

4. METODOLOGÍA

4.1. Revisión bibliográfica

Durante la revisión bibliográfica se identificaron los diferentes modelos termodinámicos que describen el equilibrio de fases del sistema ATPS dextrano (DEX)-polietilenglicol (PEG)-agua. Además, se acopió de la literatura información experimental del sistema a diferentes condiciones para realizar la modelación termodinámica, y posteriormente realizar la evaluación del poder predictivo de los modelos termodinámicos seleccionados.

4.2. Selección del modelo termodinámico

Una vez finalizada la revisión bibliográfica se elaboró una matriz de selección para escoger el modelo termodinámico que mejor representa el equilibrio de fases del sistema dextrano (DEX)-polietilenglicol (PEG)-agua. La matriz de selección se elaboró teniendo en cuenta cinco criterios de evaluación, a cada uno de ellos se le asignó un valor de 0 a 100, según su escala de importancia. En orden de relevancia, el primer criterio evaluó si el modelo termodinámico trabaja con sistemas ATPS polímero-polímero, el segundo criterio evaluó el grado de ajuste del modelo termodinámico a los datos experimentales, el tercer criterio evaluó la actualidad del modelo, el cuarto criterio evaluó el número de parámetros requeridos para la implementación del modelo termodinámico, y finalmente el quinto criterio evaluó la sensibilidad del modelo a los valores iniciales. Después de establecer la escala de importancia de cada criterio de evaluación, se le asignó una calificación a cada criterio en un rango de 0 a 5; siendo 0 la calificación más baja del criterio y 5 la calificación más alta. Finalmente, una vez obtenida la calificación de cada criterio para cada modelo, se escogió el modelo termodinámico que mayor puntaje total obtuvo en la calificación de los criterios.

4.3. Implementación del modelo termodinámico

4.3.1. Aplicación y programación del modelo termodinámico seleccionado.

Una vez seleccionado el modelo termodinámico, se inició la etapa de implementación del modelo.

Inicialmente se modeló el equilibrio líquido-líquido utilizando parámetros de interacción binaria obtenidos de la literatura, esto para verificar que el modelo estaba

implementado correctamente. El sistema escogido para la implementación de los modelos fue DEX500- PEG6000- Agua a 40°C.

El cálculo del equilibrio líquido-líquido del sistema se basó en el método computacional sugerido por Guo et al. (2020), el modelo matemático se basa en la utilización de la función *fsolve*.

Para el cálculo del equilibrio líquido-líquido en sistemas ATPS, se debe tener en cuenta que:

1. El equilibrio líquido-líquido se basa en la igualdad de potenciales químicos,

$$\Delta\mu_i^I = \Delta\mu_i^II, \quad i = 1, 2, \dots, n$$

Con,

$$\Delta\mu_i = RT \ln a_i$$

2. Se debe conservar el balance de masa tanto global como por componente,

$$Z_i = \alpha x_i^I + (1 - \alpha)x_i^{II}$$

3. Existen restricciones sobre los balances,

$$\sum_i x_i^I = 1 \quad y \quad \sum_i x_i^{II} = 1$$

El algoritmo *fsolve* propuesto para el cálculo del equilibrio líquido-líquido se presenta en la Figura 4:

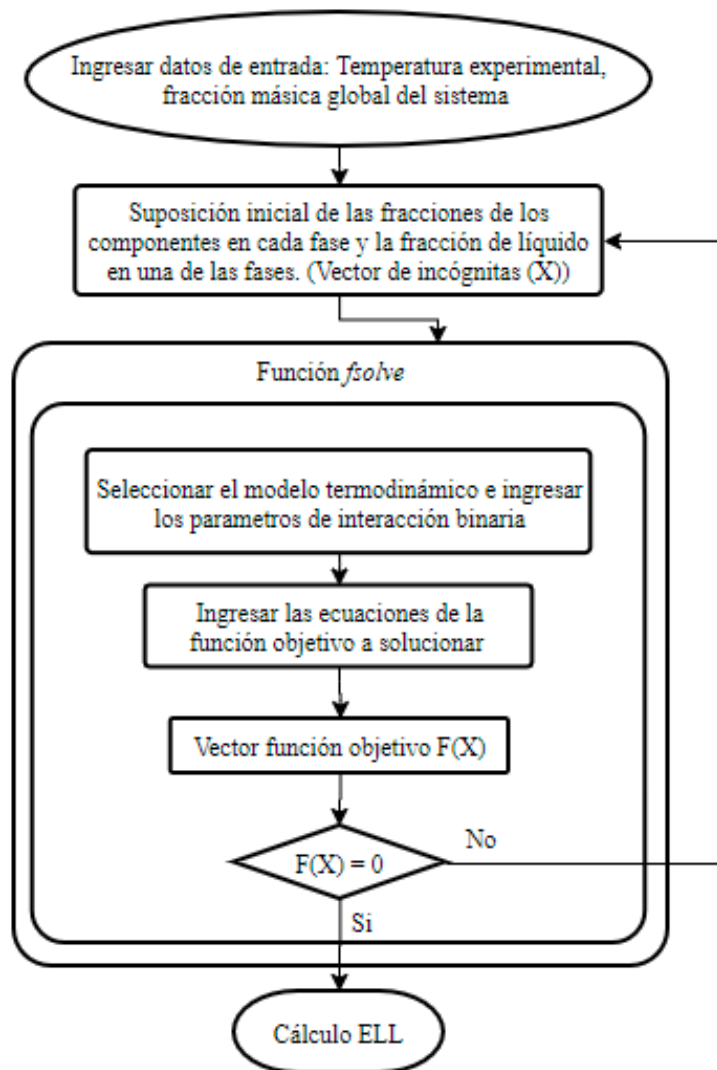


Figura 4. Diagrama de flujo para el cálculo del ELL del sistema con parámetros de la literatura (elaboración propia).

La función *fsolve* recibe como valor inicial supuesto el vector de incógnitas (X) que está compuesto por las fracciones de las especies en cada fase (x_i^I, x_i^{II}) y por la fracción de líquido ligero en el sistema (α), dado que la fracción molar de las especies poliméricas es muy pequeña debido a sus altos pesos moleculares, es recomendable utilizar la fracción peso en lugar de fracción molar. Así, el vector de incógnitas (X) se describe de la siguiente manera:

$$X = [x_1^I \quad x_2^I \quad x_3^I \quad x_1^{II} \quad x_2^{II} \quad x_3^{II} \quad \alpha]$$

Una vez ingresan los valores iniciales a la función *fsolve*, se resuelven las siguientes ecuaciones del equilibrio líquido-líquido:

$$f_i = (\ln a_i^I - \ln a_i^{II})^2 \quad (i = 1,2,3)$$

$$f_4 = \left(\sum_{i=1}^3 x_i^I - 1 \right)^2 + \left(\sum_{i=1}^3 x_i^{II} - 1 \right)^2$$

$$f_5 = \left(x_1^{Global} - \alpha x_1^I - (1 - \alpha)x_1^{II} \right)^2$$

$$f_6 = \left(x_2^{Global} - \alpha x_2^I - (1 - \alpha)x_2^{II} \right)^2$$

$$f_7 = \left(x_3^{Global} - \alpha x_3^I - (1 - \alpha)x_3^{II} \right)^2$$

Estas ecuaciones forman un vector F(X):

$$F(X) = [f_1 \quad f_2 \quad f_3 \quad f_4 \quad f_5 \quad f_6 \quad f_7]$$

Se busca con la solución de las ecuaciones mediante *fsolve* que el vector F(X) sea igual a cero o con un error muy pequeño (10^{-6}). Cuando se logra que el vector F(X) se igual a cero, el vector X da como solución las fracciones másicas de cada componente en las fases (x_i^I, x_i^{II}) y la fracción de líquido ligero en el sistema (α).

4.3.2. Cálculo de los parámetros de cada modelo seleccionado.

Después de verificar que el modelo termodinámico seleccionado estaba implementado correctamente, se continuó con el ajuste de los parámetros de interacción binaria a partir de valores experimentales del sistema a diferentes condiciones de temperatura y pesos moleculares de los polímeros. Para la obtención de los parámetros de interacción binaria del modelo se siguió de forma general el algoritmo sugerido por Haghtalab y Asadollahi (2000), el cual se basa en la minimización de dos funciones objetivo (Figura 5):

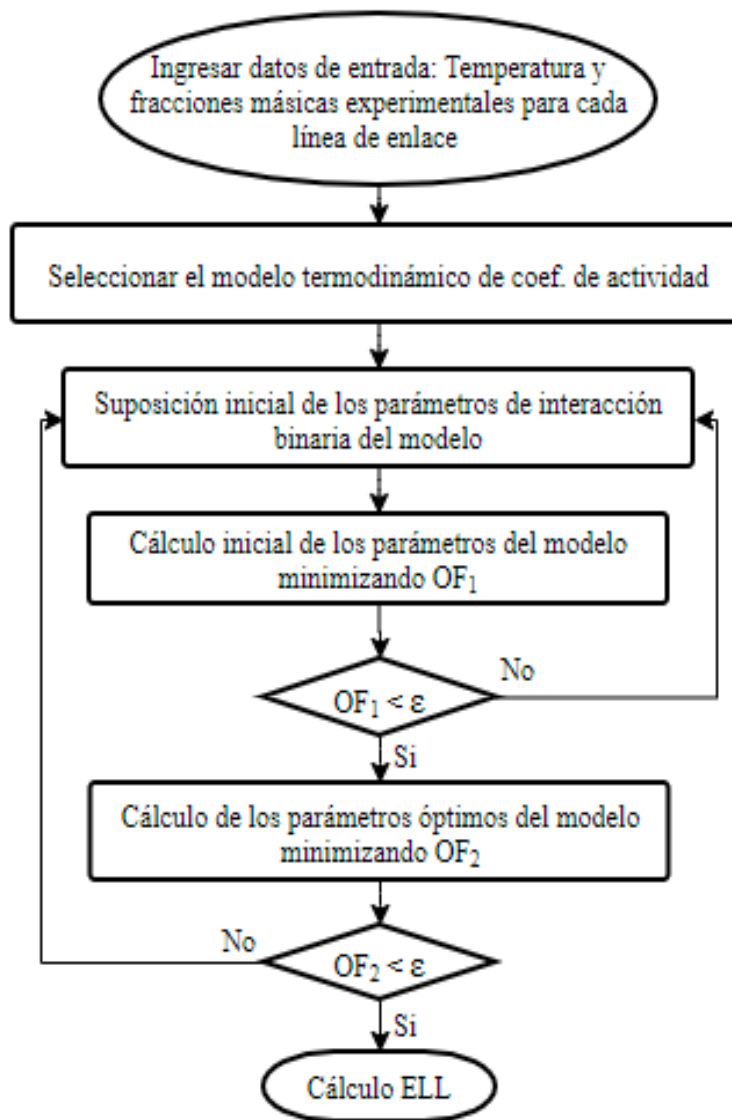


Figura 5. Diagrama de flujo general para obtención de parámetros de interacción binaria (Haghtalab & Asadollahi, 2000).

De forma más detallada la minimización de las dos funciones objetivo se hizo mediante función *fmincon* de Matlab siguiendo el algoritmo que se muestra en la Figura 6:

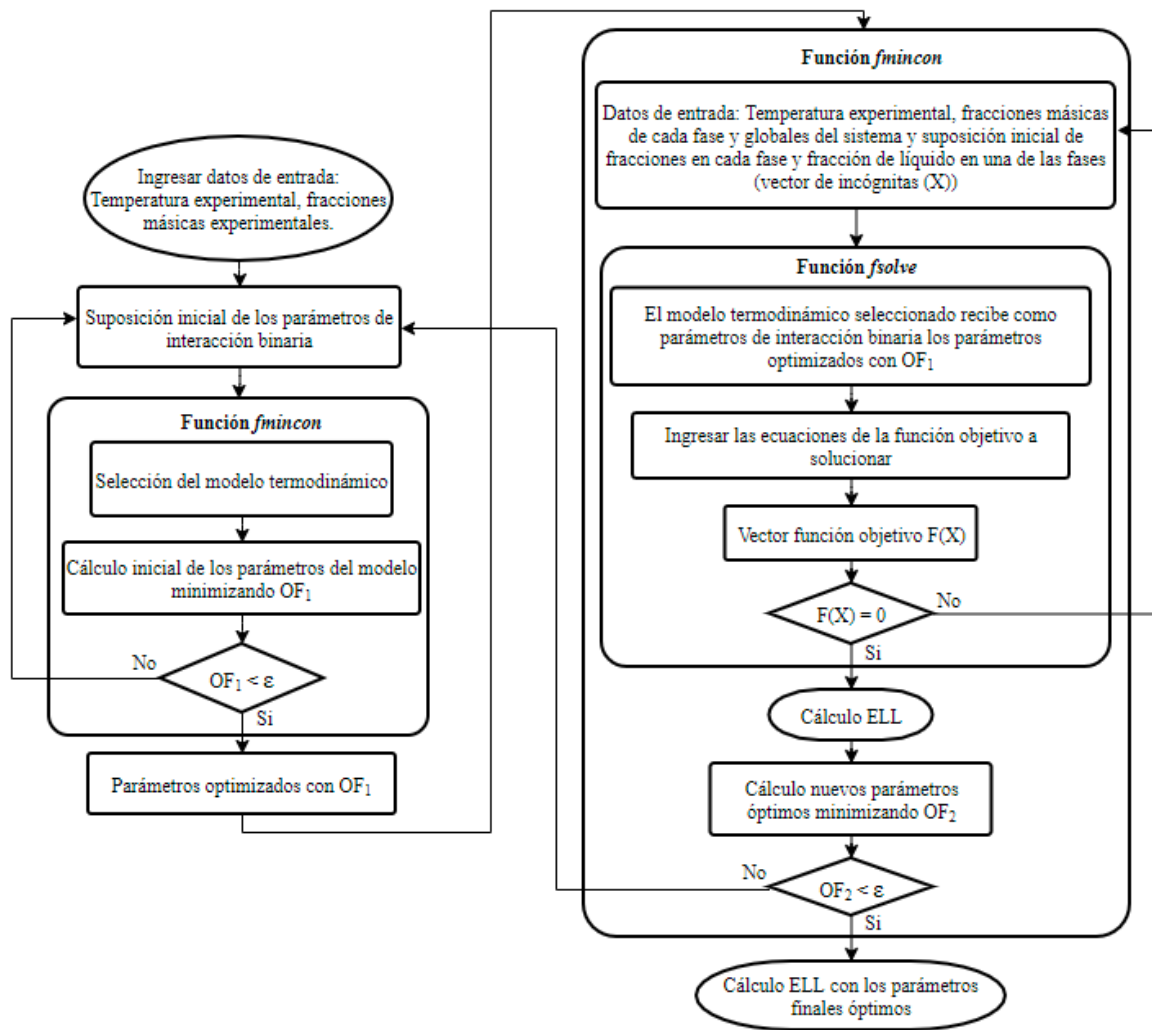


Figura 6. Diagrama de flujo para el cálculo de los parámetros de interacción binaria con *fmincon* (elaboración propia).

La primera función *fmincon* recibe los parámetros de interacción binaria supuestos inicialmente y mediante la minimización de la primera función objetivo (OF_1) se obtienen unos primeros parámetros que cumplen con la igualdad de potenciales químicos de cada especie en las dos fases:

$$OF_1 = \sum_{k=1}^M \sum_{i=1}^3 (\Delta\mu_{ik}^I - \Delta\mu_{ik}^{II})^2$$

donde i y k son el número de especies y líneas de enlace, respectivamente.

Sin embargo, como la minimización de la función objetivo (OF_1) no garantiza la minimización de las distancias (ponderadas) entre las fracciones molares experimentales y calculadas, y esto es lo que la mayoría de las veces se busca, se debe entonces minimizar otra función objetivo (OF_2):

$$OF_2 = \sum_{k=1}^M \text{Min} \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^2 (x_{ijk}^{exp} - x_{ijk}^{cal})^2$$

Donde x^{exp} y x^{cal} son las fracciones molares experimentales y calculadas, respectivamente y j, i y k son los números de fases, especies y líneas de enlace, respectivamente.

Como se mencionó anteriormente, dado que la fracción molar de las especies poliméricas es muy pequeña debido a sus altos pesos moleculares, es recomendable utilizar la fracción peso (w) en lugar de fracción molar. En este caso, podemos reescribir esta función objetivo (OF_2) como:

$$OF_2 = \sum_{k=1}^M \text{Min} \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^2 (w_{ijk}^{exp} - w_{ijk}^{cal})^2$$

Donde w^{exp} y w^{cal} son las fracciones másicas experimentales y calculadas respectivamente.

Para hacer la minimización de la segunda función objetivo (OF_2) se toman como valores iniciales los parámetros de interacción binaria encontrados con la minimización de la primera función objetivo (OF_1).

Estos parámetros ingresan a la función *fsolve* que se encuentra internamente en la segunda función *fmincon* para resolver el equilibrio líquido-líquido y encontrar las fracciones másicas de las especies en cada fase, estas fracciones másicas calculadas con los nuevos parámetros ingresan en la función objetivo (OF_2) para hacer la minimización de la misma. Cuando se ha logrado la minimización de la segunda función objetivo (OF_2) se toman los parámetros finales óptimos que cumplen con la igualdad de potenciales químicos y con y la minimización de las distancias (ponderadas) entre las fracciones, y se hace el cálculo del equilibrio líquido-líquido del sistema ATPS.

Como se presentó en la sección del marco teórico, las funciones *fsolve* y *fmincon* poseen una serie de argumentos de entrada que deben ser bien definidos para que las funciones proporcionen los resultados deseados. A continuación, se explicará de forma detallada la configuración escogida en los códigos de programación y los términos de entrada definidos para cada función:

La sintaxis de la función *fsolve* usada en el programa de Matlab para al cálculo del ELL tiene la forma general:

```
[xsol,fval,exitflag] = fsolve(@residuales,x,opts)
```

El argumento `@residuales` representa la función objetivo a resolver por *fsolve*, dentro de dicha función se encuentra el sistema de ecuaciones que se debe resolver y que en este trabajo está conformado por los balances de masa y la igualdad de actividades.

El argumento x es el vector que contiene los supuestos iniciales para la solución del sistema de ecuaciones y con él, el cálculo del equilibrio líquido-líquido. Dicho vector está conformado por las fracciones másicas de las especies en las fases y la fracción de líquido ligero en el sistema.

Por último, tenemos el argumento de entrada `opts` u `options` que se configuró de la siguiente forma:

```
opts = optimoptions(@fsolve, 'algorithm', 'levenberg-marquardt',  
'ScaleProblem', 'Jacobian', 'TolFun',1e-7,'TolX',1e-7,  
'MaxFunEvals',1e5, 'Maxiter',1e5)
```

Este argumento permite utilizar las opciones de optimización de las funciones del Toolbox. `Options` permite configurar una gran variedad de elementos como el método o las tolerancias; entre las configuraciones realizadas con esta herramienta están:

- El algoritmo utilizado para la solución del problema: se escogió el algoritmo `levenberg-marquard`.
- El número máximo permitido de iteraciones de la función de optimización, `MaxIter`.
- El número máximo de evaluaciones que se pueden hacer de la función objetivo, `MaxFunEvals`.
- Los dos campos de tolerancias permitidas al proceso de búsqueda de la solución, `TolFun` y `TolX`. `TolFun` es una tolerancia relativa permitida al valor que devuelve la función objetivo y `TolX` una tolerancia relativa permitida al valor de los parámetros, es decir, a x .

Por otro lado, la función de optimización usada, `fmincon`, obtiene el mínimo valor escalar que devuelve una función objetivo de varias variables $f(x)$, que debe definir o crear el usuario, y que está sujeta a una serie de condiciones.

En el código elaborado para llevar a cabo la optimización, la función `fmincon` tiene la siguiente sintaxis general:

```
[Theta_UNIQUAC, fval, exitflag]=  
fmincon(@object_UNIQUAC,A,[],[],[],[],[],[],[],opt)
```

El argumento `@object_UNIQUAC`, representa la función de optimización; es decir, este argumento llama a la función objetivo, la cual devuelve el valor a optimizar.

El argumento `A` es un vector que contiene el valor asignado originalmente a los elementos del vector x . Inicialmente se comenzará con los valores de los parámetros de interacción binaria supuestos para cada modelo termodinámico.

Los argumentos `A`, `b`, `Aeq`, `beq`, se han establecido como `A = []`, `b = []`, `Aeq = []`, y `beq = []`, ya que no se usa ninguna condición del tipo $A \cdot x = b$, $Aeq \cdot x = beq$ para la función objetivo.

Los argumentos lb , ub serán las cotas inferiores y superiores que se le impongan a los valores del vector de parámetros x . Como no existen límites se establecen $lb = []$ y $ub = []$.

También el argumento $nonlcon$ se establece a un conjunto vacío, ya que no se usan restricciones del tipo $c(x) = 0$, $ceq(x) = 0$.

Por último, tenemos el argumento de entrada opt . En este caso el único campo cuyo valor se ha cambiado en la estructura de opciones de optimización ha sido: El campo que indica el número máximo de evaluaciones que se pueden hacer de la función objetivo, $MaxFunEvals$.

4.3.3. Evaluación estadística para predecir el grado de ajuste de los modelos termodinámicos

Finalmente, se hizo una evaluación estadística para predecir el grado de ajuste de cada modelo termodinámico. Para la evaluación estadística de los modelos termodinámicos se calculó la desviación de la raíz cuadrada media (RMSD), de forma similar a la sugerida por Kang y Sandler (1987), así:

$$RMSD = \frac{100}{N} \sqrt{\sum_{k=1}^N \sum_{j=1}^2 \sum_{i=1}^3 \left(\frac{w_{ijk}^{Calc} - w_{ijk}^{exp}}{w_{ijk}^{Calc} + w_{ijk}^{exp}} \right)^2}$$

Donde w^{exp} , w^{cal} y N son las fracciones máscas experimentales, calculadas, y el número de componentes, respectivamente.

4.4. Evaluación del poder predictivo del modelo termodinámico seleccionado

Para evaluar el poder predictivo de los modelos termodinámicos seleccionados se evaluó el efecto de la temperatura en la predicción de los parámetros de interacción binaria a partir de la correlación de los parámetros encontrados. Para ello, se tomaron dos funciones en donde los parámetros de interacción binaria de los modelos son dependientes de la temperatura (Skjold-Jørgensen et al. 1980),

$$1) A_{ij} = a_{ij} + b_{ij} \cdot T$$

$$2) A_{ij} = a_{ij} + b_{ij} / T$$

Posteriormente se eligieron 3 puntos, es decir 3 temperaturas (4, 10 y 40 °C) y se minimizó el error. Una vez se minimizado el error, se analizó el poder predictivo a otra temperatura no usada para la descripción del equilibrio (20°C). Finalmente, se compararon los A_{ij} obtenidos de la regresión con los obtenidos experimentalmente a cada temperatura.

5. RESULTADOS Y ANÁLISIS

5.1. Revisión bibliográfica

▪ Revisión bibliográfica de los modelos termodinámicos

A lo largo de los años varios autores han estudiado diferentes modelos de composición local para describir el comportamiento de fase de los sistemas acuosos polímero-polímero y polímero-sal. Los más utilizados son los modelos Flory-Huggins, UNIQUAC, NRTL y UNIFAC. Sin embargo, Haghtalab y Asadollahi (2000) presentaron un nuevo modelo de exceso de energía de Gibbs denominado UNIQUAC-NRF, al comparar los resultados de este nuevo modelo con los de UNIQUAC se demostró que el modelo UNIQUAC-NRF es mucho más preciso. También, Zafarani-Moattar y Sadeghi (2002) desarrollaron un nuevo modelo de composición local basado en la teoría de la red, que es un modelo de factor no aleatorio modificado (NRF), para la representación del exceso de energía de Gibbs de las soluciones de polímero, los resultados al compararlos con los obtenidos de la teoría FH, UNIQUAC, y NRTL, da como resultado que el modelo presentado en el trabajo produce constantemente mejores resultados.

El modelo UNIQUAC-NRF utiliza los supuestos del modelo NRTL-NRF propuestos por Haghtalab y Vera (1988) y la expresión de composición local del modelo UNIQUAC. El modelo NRTL-NRF se ha utilizado para soluciones acuosas binarias y múltiples de electrolitos, sistemas de electrolitos débiles y sistemas acuosos-orgánicos.

En general los resultados muestran que tanto el modelo UNIQUAC, como el modelo UNIQUAC-NRF se ajustan muy bien al comportamiento de fases de los sistemas polímero-polímero y polímero-sal, sin embargo, los resultados del modelo UNIQUAC-NRF son mucho más precisos que los del modelo UNIQUAC, y esto se debe a que, aunque tienen el mismo número de parámetros, la naturaleza de los nuevos parámetros de interacción para el modelo UNIQUAC-NRF es diferente a la de los parámetros del modelo UNIQUAC, estos nuevos parámetros corrigen la no aleatoriedad de las moléculas de un sistema (Haghtalab & Asadollahi, 2000).

Tanto para el modelo UNIQUAC como UNIQUAC-NRF se requiere la estimación de dos parámetros: el volumen y el área de superficie (r' y q' respectivamente) para cada componente. Sin embargo, en algunos casos es difícil la estimación de estos parámetros y hay que recurrir a información adicional de propiedades físicas para poder determinarlos; además, para un sistema de dos fases con tres componentes, se requieren seis parámetros de interacción binarios ajustables, A_{ij} . A partir de diferentes suposiciones iniciales para A_{ij} , se pueden obtener diferentes conjuntos de parámetros de interacción. Los resultados indican el papel importante de la estimación inicial, y la posibilidad de los múltiples conjuntos de parámetros resultantes del procedimiento de minimización con los modelos UNIQUAC y UNIQUAC-NRF (Kang & Sandler, 1987).

En cuanto a los modelos mNRTL y mNRTL-NRF (la m se refiere a modificado) se brinda la siguiente información:

Con respecto al modelo NRTL; previamente se había propuesto una modificación para el modelo NRTL que lograra trabajar con soluciones binarias poliméricas, luego se extendió para el cálculo del ELL de sistemas ATPS polímero-polímero y polímero-sal. Dicha modificación se reduce a un modelo con 6 parámetros ajustables binarios, aclarando que la correlación de los parámetros binarios polímero-agua y sal-agua se puede realizar a partir del equilibrio líquido-vapor de los correspondientes sistemas binarios (Wu et al.,1998).

La modificación del modelo NRTL toma en cuenta tres contribuciones: Las interacciones electrostáticas de largo alcance entre iones, las interacciones de corto alcance entre segmentos de polímeros, iones y segmentos de iones y el exceso de entropía combinatorial de los grados de libertad internos de los polímeros. Los parámetros desconocidos del modelo son a_{jk} y τ_{jk} , pero los valores de a no se tratan como parámetros ajustables, sino que son previamente seleccionados; el criterio de dicha selección se basa en el método de ensayo y error en el procedimiento de correlacionar los parámetros del modelo τ . Para la estimación de los parámetros se requiere de las siguientes propiedades para las sustancias puras: peso molecular, número de segmentos (de los polímeros), volumen molar y densidad. Además, para sistemas ATPS polímero-sal se necesita de la constante dieléctrica y la densidad de la solución libre de sal; el artículo consultado brinda las expresiones para encontrarlas, pero se necesita de las constantes dieléctricas de las especies (Wu et al.,1998).

El modelo NRTL tiene sus ventajas en comparación a modelos como UNIFAC o UNIQUAC, porque usa 6 parámetros binarios y solo dos de ellos deben ser correlacionados a partir de datos de otro ATPS. El modelo UNIFAC, por ejemplo, utiliza más de 6 parámetros y modelos como Flory-Huggins y UNIQUAC usan parámetros de modelo que deben ser correlacionados completamente a partir de información del ELL del ATPS (Wu et al.,1998).

Con respecto al modelo NRTL-NRF, antes de proponer el modelo NRTL-NRF se tenían en cuenta modelos de composición local de dos parámetros ajustables que poseían la limitación de que no podían correlacionar coeficientes de actividad por encima de una molalidad de 6; algo muy necesario en procesos industriales como la cristalización de otras sales. El modelo NRTL-NRF toma en cuenta dos contribuciones: las fuerzas de largo alcance (interacciones ion-ion) representadas por la teoría de Debye-Hückel y de interacciones de corto alcance (interacciones molécula-molécula, molécula-ion, ion-ion en altas concentraciones) representadas por las composiciones locales a través de factores no aleatorios. De esta forma, con solo dos parámetros ajustables por electrolito, el modelo es válido para todo el rango de concentraciones del electrolito, desde la solución diluida hasta la saturación (Haghtalab & Vera, 1988).

Usando la fracción de área local se puede adaptar este modelo a sistemas acuosos binarios de electrólito, polímero y ternarios de soluciones acuosas polímero-sal. El modelo considera tres contribuciones: la de las interacciones electrostáticas de largo alcance, la contribución combinatorial y la contribución de las partes residuales; presenta 6 parámetros ajustables y necesita de 2 parámetros estructurales que son el volumen (r) y la superficie (q) de iones, polímero y agua. El modelo presenta un muy buen ajuste a cambios de pH y peso molecular de los polímeros; además, al comparar el desempeño de este modelo con el de otros como UNIQUAC, UNIFAC y UNIFAC-NRF el modelo presenta una mayor precisión, particularmente cuando el PEG tiene un peso molecular mayor (Haghtalab & Joda, 2009).

Para organizar y ponderar las características de cada uno de los modelos, se decidió estructurar la Tabla 1 teniendo en cuenta los siguientes factores: grado de ajuste, número de parámetros, la sensibilidad del modelo a los valores iniciales de los parámetros y la actualidad del modelo. Para el grado de ajuste la calificación es “muy alto” si los valores de la desviación de la raíz cuadrada media (RMSD: Root Mean Square Deviation) entre las composiciones calculadas y experimentales están entre el 0% y el 1%, y “alto” si se encuentran entre el 1% y el 4%. Para la calificación de la actualidad en el uso del modelo, se tiene en cuenta el año del artículo que muestra la aplicación del modelo en sistemas conformados por polímeros. Se califica como “actual” desde el año 2000 en adelante y como “no actual” desde el 2000 hacia atrás.

Tabla 1. Resumen de los criterios evaluados en la selección del modelo.

Modelo	Sistemas ajustados	Grado de ajuste	Número de parámetros	Sensibilidad a los valores iniciales de los parámetros	Actualidad en el uso del modelo
UNIQUAC (universal quasichemical)	Polímero-polímero Polímero-sal	Alto	2 estimables (r' y q') 6 ajustables binarios (A_{ij})	Alto	No actual (1987)
UNIQUAC-NRF (UNIQUAC-Nonrandom factor)	Polímero-polímero Polímero-sal	Muy alto	2 estimables (r' y q') 6 ajustables binarios (A_{ij})	Alto	Actual (2000)
Modified NRTL (Nonrandom Two Liquids)	Polímero-polímero Polímero-sal	Muy alto	6 ajustables binarios (τ_{jk})	Alto	No actual (1967)
Modified NRTL-NRF (mNRTL-Nonrandom Factor)	Polímero-sal	Alto	2 estimables (r' y q') 6 ajustables binarios (a_{ij})	Alto	No actual (1988)

▪ **Revisión bibliográfica de información experimental**

Para el estudio del sistema ATPS Polietilenglicol-Dextrano se encontró la información experimental a diferentes temperaturas y pesos moleculares de los polímeros, mostrada en la Tabla 2.

Tabla 2. Información experimental encontrada en la literatura.

Sistema	Temperatura (K)	Número de líneas de enlace	PEG	DEX	Mn · 10 ⁻³ PEG	Mn · 10 ⁻³ DEX	Referencia
A	273.15	6	PEG 3000	D 500	3.14	101	(Connemann et al., 1991)
B	293.15	7	PEG 3000	D 500	3.14	101	
C	313.15	7	PEG 3000	D 500	3.14	101	
D	277.15	4	PEG 6000	D 500	6.23	179.347	(Großmann et al., 1995)
E	283.15	4	PEG 6000	D 500	6.23	179.347	
F	293.15	7	PEG 6000	D 500	6.23	179.347	
G	313.15	4	PEG 6000	D 500	6.23	179.347	
H	298.15	4	PEG 4000	D 10000	3.810	13.239	
I	298.15	4	PEG 6000	D 10000	5.318	13.239	(Forciniti et al., 1991)
J	298.15	4	PEG 10000	D 10000	10.216	13.239	
K	298.15	4	PEG 20000	D 10000	19.081	13.239	
L	298.15	4	PEG 4000	D 60000	3.810	27.705	
M	298.15	4	PEG 6000	D 60000	5.318	27.705	
N	298.15	4	PEG 10000	D 60000	10.216	27.705	
O	298.15	4	PEG 20000	D 60000	19.081	27.705	
P	298.15	4	PEG 4000	D 110000	3.810	52.066	
Q	298.15	4	PEG 6000	D 110000	5.318	52.066	
R	298.15	4	PEG 10000	D 110000	10.216	52.066	
S	298.15	4	PEG 20000	D 110000	19.081	52.066	

5.2. Modelos termodinámicos seleccionados

Para la selección del modelo fue preciso elaborar una matriz de selección en la cual se le diera un peso o relevancia a cada uno de los aspectos involucrados en la evaluación de los modelos termodinámicos. Luego, dependiendo de la información encontrada durante la revisión bibliográfica se calificó cada uno de estos aspectos, obteniendo así, el o los modelos más adecuados para modelar el sistema ATPS de interés. El peso de cada criterio se estableció según una escala de importancia de 0 a 100. La calificación de cada criterio se realizó en una escala de 0 a 5, siendo 0 la calificación más negativa del factor y 5 la calificación más positiva.

El peso o relevancia para cada factor, ordenados de mayor a menor fueron: el factor de “trabaja con sistemas ATPS polímero-polímero” es de 30; siendo el más importante, porque este criterio nos ayudaría a descartar modelos que no sean aplicables en la

modelación de nuestro sistema de interés. El peso del “grado de ajuste” es de 25 porque de los modelos aplicables se deben considerar los que tengan el mejor ajuste a la información experimental. El peso de la “actualidad del uso del modelo” es de 20, con el paso de tiempo se han generado y refinado diversos modelos, por lo cual es necesario tener más en cuenta modelos más recientes o que sigan siendo usados en la actualidad para la modelación de sistemas ATPS polímero-polímero. Al factor de “número de parámetros” se le asigna un peso de 15, porque este factor determina la complejidad del modelo y por ende de su posterior aplicación; de igual forma, la calificación del número de parámetros se realiza teniendo en cuenta la cantidad de parámetros ajustables. Por último, se le asigna un peso de 10 al factor “sensibilidad a los valores iniciales del modelo”, porque si bien es un aspecto importante a tener en cuenta en la aplicación de los modelos, este factor no determina un mejor ajuste o desempeño del modelo. Teniendo en cuenta la información anterior, se construye la tabla de selección (Tabla 3).

Tabla 3. Matriz de selección de los modelos termodinámicos.

Criterio	Calificación del criterio				
	Peso ponderado	UNIQUAC	UNIQUAC-NRF	mNRTL	mNRTL-NRF
1. Grado de ajuste	25	4	5	5	4
2. Numero de parámetros	15	4	4	4	4
3. Sensibilidad a los valores iniciales de los parámetros	10	3	3	3	3
4. Actualidad en el uso del modelo	20	3	5	1	4
5. Trabaja con sistema ATPS polímero-polímero	30	5	5	5	0
Calificación total del modelo	100	4	4,65	3,85	2,7

A partir de la información obtenida con la matriz de selección, se puede observar que el modelo UNIQUAC-NRF es el más adecuado para modelar sistemas ATPS polímero-polímero; aun así, se decidió trabajar con los dos modelos que obtuvieran mayor puntaje. Por lo tanto, los modelos seleccionados para el desarrollo de este trabajo son UNIQUAC y UNIQUAC-NRF. A continuación, se mostrará la estructura y los principales parámetros de cada modelo seleccionado.

- **Modelo UNIQUAC**

El modelo UNIQUAC derivado de Abrams y Prausnitz es el siguiente:

$$\frac{g^E}{RT} = \left[\frac{g^E}{RT} \right]^{Combinatorial} + \left[\frac{g^E}{RT} \right]^{Residual}$$

Donde la parte combinatorial está dada por:

$$\left[\frac{g^E}{RT} \right]^{combinatorial} = \sum_i^N x_i \ln \frac{\phi'_i}{x_i} + \frac{z}{2} \sum_i^N q_i x_i \ln \frac{\phi'_i}{\theta'_i}$$

Y la parte residual:

$$\left[\frac{g^E}{RT} \right]^{Residual} = - \sum_i^N q_i x_i \ln \left[\sum_i^N \theta'_i \tau_{ji} \right]$$

En términos de coeficientes de actividad:

$$\ln \gamma_i = \ln \gamma_i^{combinatorial} + \ln \gamma_i^{residual}$$

Teniendo en cuenta lo anterior, el modelo de UNIQUAC para polímeros: (Oishi and Prausnitz, 1978)

$$\ln a_i^{combinatorial} = \ln \phi'_i + \frac{z}{2} M_i q'_i \ln \frac{\theta'_i}{\phi'_i} + M_i l'_i - \frac{M_i \phi'_i}{x_i} \sum_j l'_j x_j$$

$$\ln a_i^{residual} = M_i q'_i \left(1 - \ln \sum_j \theta'_j \tau_{ji} - \sum_j \frac{\theta'_j \tau_{ij}}{\sum_k \theta'_k \tau_{kj}} \right)$$

Donde:

$$\phi'_i = \frac{r'_i x_i}{\sum_i r'_i x_i}$$

$$\theta'_i = \frac{q'_i x_i}{\sum_i q'_i x_i}$$

a_i : Actividad del componente i

M_{ij} : Peso molecular del componente i

r'_i : Parámetro volumen del constituyente i por unidad de masa

q'_i : Parámetro área superficial del constituyente i por unidad de masa

ϕ'_i : Fracción volumen

θ'_i : Fracción área superficial

x_i : Fracción peso de especie i

τ_{ij} : Parámetro interacción binario

l'_i : Parámetro de tamaño

$$l'_i = \frac{z}{2} (r'_i - q'_i) - \left(r'_i - \frac{1}{M_i} \right)$$

$$\tau_{ij} = \exp\left(-\frac{A_{ij}}{T}\right)$$

Donde:

$$A_{ij} = \frac{U_{ij} - U_{ii}}{R}$$

U_{ij} : Energía de interacción entre moléculas i y j o segmentos de cadenas de polímeros
 z : número de coordinación que generalmente se establece en 10.

- **Modelo UNIQUAC-NRF** (Haghtalab & Asadollahi, 2000).

$$\ln a_i^{combinatorial} = \ln \phi'_i + \frac{z}{2} M_i q'_i \ln \frac{\theta'_i}{\phi'_i} + M_i l'_i - \frac{M_i \phi'_i}{w_i} \sum_j l'_j w_j$$

$$\ln a_i^{residual} = M_i q'_i \left(1 + \ln \Gamma'_{ii} - \sum_j \theta'_j \Gamma'_{ij} + (1 - \theta'_i) \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}} \theta'_j \ln \left(\frac{\Gamma'_{ij} \Gamma'_{ji}}{\Gamma'_{ii} \Gamma'_{jj}} \right) - \frac{1}{2} \sum_{\substack{k=1 \\ k \neq i}} \sum_{\substack{l=1 \\ l \neq k, i}} \theta'_k \theta'_l \ln \left(\frac{\Gamma'_{kl} \Gamma'_{lk}}{\Gamma'_{kk} \Gamma'_{ll}} \right) \right)$$

Donde:

$$\phi'_i = \frac{r'_i w_i}{\sum_j r'_j w_j}$$

$$\theta'_i = \frac{q'_i w_i}{\sum_j q'_j w_j}$$

a_i : Actividad del componente i

M_i : Peso molecular del componente i

r'_i : Parámetro volumen del constituyente i por unidad de masa

q'_i : Parámetro área superficial del constituyente i por unidad de masa

ϕ'_i : Fracción volumen

θ'_i : Fracción área superficial

w_i : Fracción peso de especie i

τ_{ij} : Parámetro interacción binario

El factor no aleatorio se puede obtener como:

$$\Gamma'_{ij} = \frac{\tau_{ij}}{\sum_k \theta'_k \tau_{kj}}$$

$$l'_j = \frac{z}{2}(r'_j - q'_j) - \left(r'_j - \frac{1}{M_j}\right)$$

5.3. Implementación de los algoritmos de programación

5.3.1. Aplicación y programación de los modelos termodinámicos seleccionados.

La primera parte de la implementación de los modelos se fundamentó en la programación de cada uno de los modelos seleccionados, dicha programación se realizó en el software Matlab. Con el objetivo de tener certeza de que los códigos de los modelos funcionaban correctamente y de que sus posteriores usos en la determinación de los parámetros generarían resultados adecuados, se decidió modelar el sistema ATPS PEG 6000- DEX 500 a 40°C del cual se tiene información experimental y también los parámetros A_{ij} (Tabla 4) encontrados por Pazuki et al. (2009).

Tabla 4. Parámetros A_{ij} reportados para el sistema ATPS PEG 6000- DEX 500 a 40°C

Modelo	A ₁₂	A ₂₁	A ₁₃	A ₃₁	A ₂₃	A ₃₂
UNIQUAC	261.534	-163.868	-278.987	200.934	-355.912	342.212
UNIQUAC-NRF	-312.127	-151.624	-284.877	94.487	-367.482	-588.611

Para implementar el modelo, se necesitan las propiedades de volumen del constituyente i por unidad de masa (r') y el área superficial del constituyente i por unidad de masa (q'). Dichos parámetros son reportados por Kang y Sandler (1987) en la Tabla 5.

Tabla 5. Parámetros r' y q' para los modelos UNIQUAC y UNIQUAC-NRF.

Componente	r' × 10 ²	q' × 10 ²
PEG	3.87	2.57
DEX	2.717	1.96
Agua	5.11	7.78

En base a los algoritmos de programación mostrados en la sección de la metodología se elaboró el código del proceso flash del sistema (el código de Matlab se puede verificar en los anexos, sección A.2), se calculó el ELL y se graficó la curva binodal del sistema, presentada en la Figura 7. En dicha figura se comparan las composiciones experimentales con las encontradas mediante el modelo UNIQUAC y el modelo UNIQUAC-NRF.

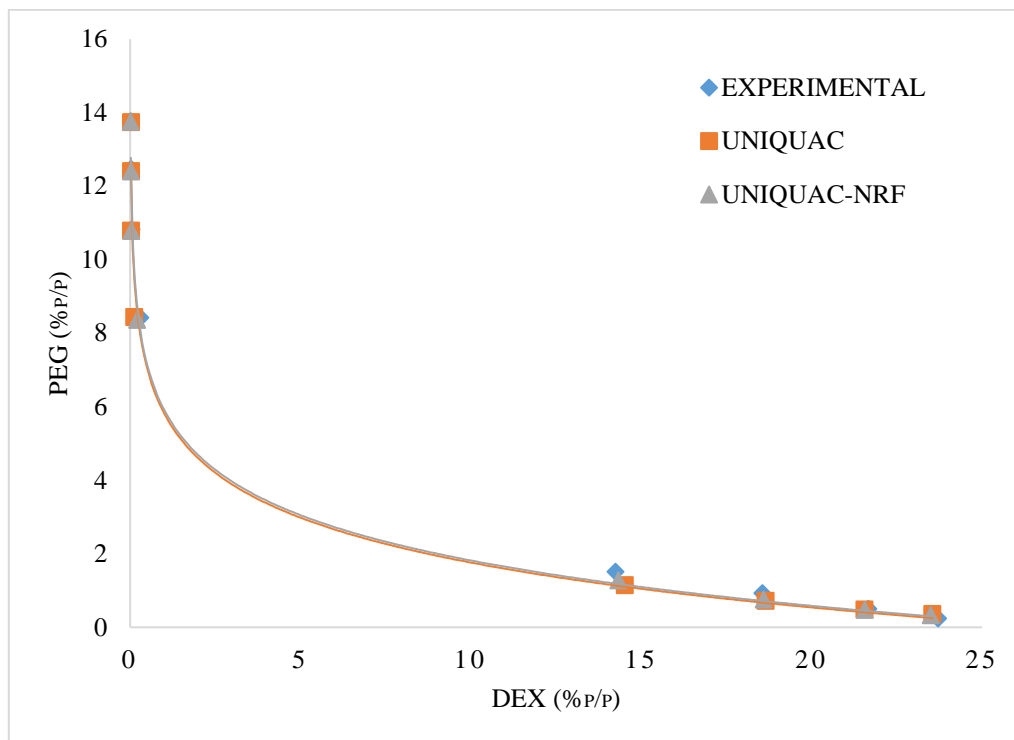


Figura 7. Curva binodal para el sistema APTS PEG6000-DEX500 a 40°C

Basados en un análisis visual de la Figura 7, se puede decir que los resultados obtenidos a través de la implementación de los modelos UNIQUAC y UNIQUAC-NRF se acercan bastante a los valores obtenidos de forma experimental.

De igual forma, se calculó la desviación de la raíz cuadrada media (RMSD) entre las composiciones calculadas y las experimentales; siendo de 14.0898 para el modelo UNIQUAC y de 7.8327 para el modelo UNIQUAC-NRF. Los RMSD reportados por Pazuki et al. (2009) son 8.52 y 6.36 para los modelos UNIQUAC y UNIQUAC-NRF respectivamente. Comparando estos resultados con los obtenidos en la modelación realizada en el presente trabajo, se puede ver que los obtenidos en la referencia son más cercanos a la realidad experimental; pero esto no quiere decir que los resultados obtenidos sean erróneos puesto que el método del desarrollo del flash puede diferir de una referencia a otra. En este trabajo se usó la herramienta fsolve como el corazón del algoritmo y en las otras referencias no se especifica el método usado para la solución del flash. Por ejemplo, en los resultados reportados por Haghtalab y Asadollahi (2000) para el mismo sistema trabajado, a la misma condición de temperatura; los valores de RMSD son de 17.81 y 6.64 para los modelos UNIQUAC y UNIQUAC-NRF respectivamente.

5.3.2. Cálculo de los parámetros de cada modelo seleccionado.

Para el cálculo de los parámetros, se seleccionaron 5 sistemas polietilenglicol-dextrano a diversas temperaturas y con dos pesos moleculares para el polietilenglicol. Los sistemas, sus condiciones y referencias se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Sistemas PEG-DEX para la determinación de parámetros.

Sistema	Temperatura [K]	No. de líneas de reparto	PEG	DEX	Mn · 10 ⁻³ PEG	Mn · 10 ⁻³ DEX	Referencia
A	277.15	4	PEG 6000	D 500	6.23	179.347	
B	283.15	4	PEG 6000	D 500	6.23	179.347	
C	293.15	7	PEG 6000	D 500	6.23	179.347	(Großmann
D	313.15	4	PEG 6000	D 500	6.23	179.347	et al.,1995)
E	293.15	8	PEG 35000	D 500	39.005	179.347	

Siguiendo los algoritmos de programación para la estimación de parámetros mostrados en la sección de metodología, se elaboró el código de Matlab mostrado en los anexos-sección A.3. Los parámetros óptimos obtenidos se muestran en la Tabla 7 y las curvas binodales en las que se compara la información experimental y la obtenida con los parámetros encontrados se muestran en los anexos-sección A.1.

Tabla 7. Parámetros óptimos para cada sistema.

Sistema	Modelo ^a	A ₁₂ ^b	A ₁₃	A ₂₁	A ₂₂	A ₃₁	A ₃₂	RMSD
A	1	447.5941	-273.0551	-232.2382	-360.4806	263.3049	452.3936	2.33
	2	-436.8428	-244.4606	-25.2870	-296.3530	-12.6691	-306.0034	2.96
B	1	401.2354	-283.8319	-214.9269	-361.1765	284.5926	446.8130	1.90
	2	-524.7812	-253.2786	-1.0961	-309.3189	-87.3650	-351.9811	5.26
C	1	314.1977	-308.8713	-197.6153	-387.7665	355.9979	504.0900	4.40
	2	-680.3834	-278.9413	-93.4830	-325.8555	-272.2419	-414.3178	6.93
D	1	271.3469	-281.9057	-160.3643	-349.1599	213.9234	327.7989	10.83
	2	-586.1270	-323.8165	-135.8079	-380.6716	327.0006	-628.9089	5.58
E	1	156.6047	-282.43744	-137.7986	-384.1856	262.8293	482.1472	5.89
	2	-606.9220	-270.1513	-436.9774	-328.2143	-200.6782	-422.9552	4.98

^a 1: UNIQUAC, 2: UNIQUAC-NRF

^b A_{ij} = (u_{ij}-u_{jj}) / R

Por último, se realiza una comparación entre las curvas binodales a diferentes temperaturas para el sistema PEG6000 - DEX500 con los sistemas A, B, D y entre las curvas de los sistemas C, E que son sistemas PEG-DEX a la misma temperatura, pero con PEG de diferente peso molecular. Con respecto a la Figura 8, se puede observar que el cambio de temperatura no afecta en gran medida la forma de las binodales; aun así, se ve que si existe un patrón: a medida que la temperatura del sistema aumenta, la concentración necesaria para la separación es mayor. Por otro lado, como se puede observar en la Figura 9 a diferencia de las curvas con cambio de temperatura, las

binodales cambian apreciablemente su forma a medida que el peso molecular del polietilenglicol aumenta, la binodal del PEG de peso mayor se acerca bastante a los ejes y aumenta el área bifásica; además, se puede ver también que a medida que el peso molecular del PEG aumenta, la concentración necesaria para la separación es menor. Esto ocurre porque un incremento en el grado de polimerización contribuye al decrecimiento de la entropía de la mezcla, debido a que una molécula más pequeña tiene más posibilidades de acomodarse en la mezcla. Por lo tanto, PEG 35000 puede generar la separación de fases de manera más eficiente que el PEG 6000, debido a que su habilidad para incrementar la entropía de los sistemas es menor que la del PEG 6000 (Carvalho et al., 2008).

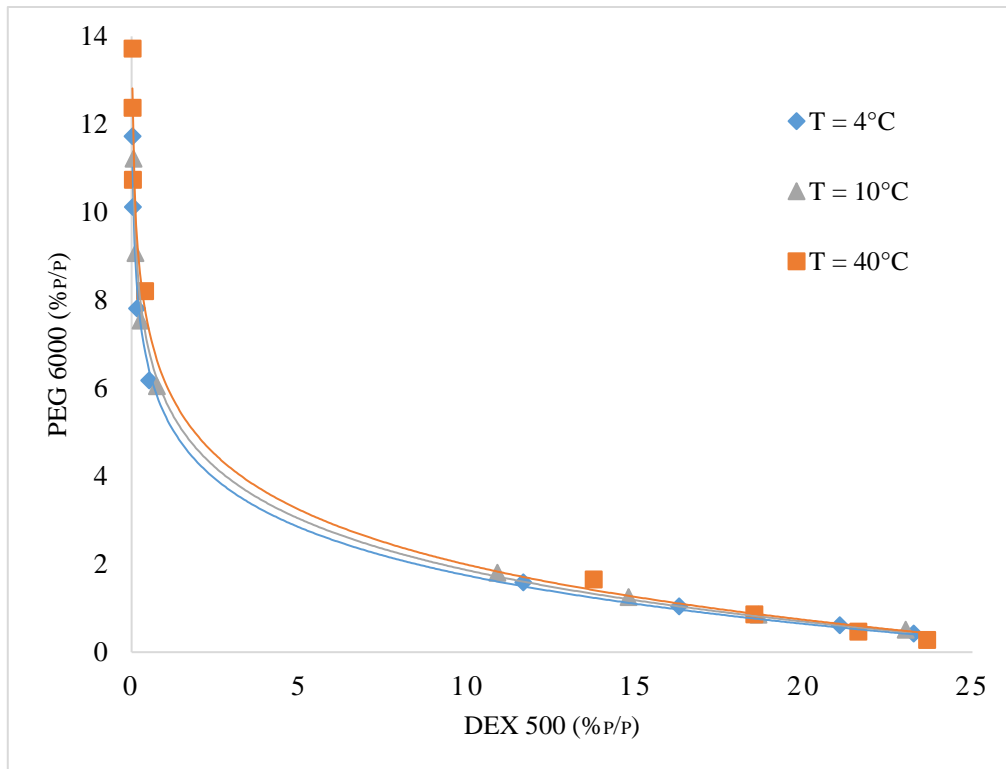


Figura 8. Curvas binodales para el sistema ATPS PEG6000-DEX500 a diferentes temperaturas usando el modelo UNIQUAC-NRF.

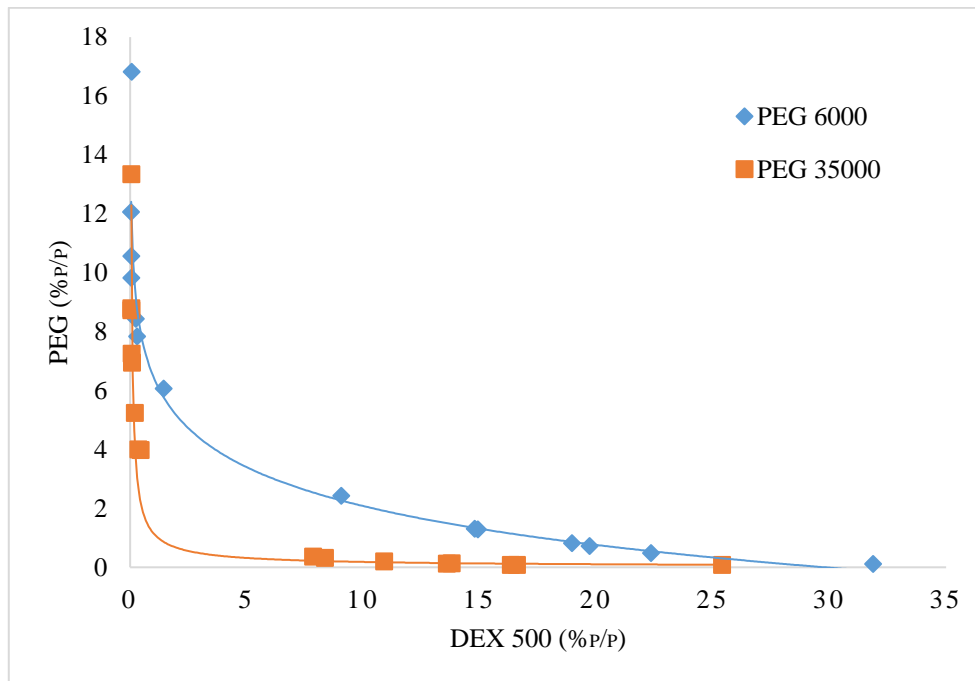


Figura 9. Curvas binodales para los sistemas ATPS PEG-DEX500 a diferente peso molecular del PEG usando el modelo UNIQUAC-NRF.

5.4. Evaluación del poder predictivo del modelo termodinámico seleccionado

Para evaluar el poder predictivo de los modelos seleccionados se realizó la minimización del error para cada una de las funciones de los parámetros de interacción binaria en función de la temperatura y se determinaron los parámetros a_{ij} y b_{ij} , la minimización del error se realizó con 3 temperaturas diferentes (4, 10 y 40°C). Los resultados para cada modelo se muestran en las Tablas 8 y 9:

Tabla 8. Parámetros de interacción binaria en función de la temperatura para UNIQUAC

$A_{ij} = a_{ij} + b_{ij} \cdot T$						
	A_{12}	A_{13}	A_{21}	A_{23}	A_{31}	A_{32}
b_{ij}	-4,7131	-0,1458	1,9392	0,3422	-1,6891	-3,6242
a_{ij}	1745,62	-237,1387	-767,0964	-456,5806	745,72341	1464,2009
$A_{ij} = a_{ij} + b_{ij} / T$						
	A_{12}	A_{13}	A_{21}	A_{23}	A_{31}	A_{32}
b_{ij}	412475,17	13145,624	-169635,7	-29784,55	146270,31	315947,52
a_{ij}	-1047,339	-324,8764	381,78385	-254,349	-249,8736	-679,2488

Tabla 9. Parámetros de interacción binaria en función de la temperatura para UNIQUAC-NRF

$A_{ij} = a_{ij} + b_{ij} \cdot T$						
	A_{12}	A_{13}	A_{21}	A_{23}	A_{31}	A_{32}
b_{ij}	-3,4687	-2,2517	-3,5282	-2,3539	10,8472	-9,0539
a_{ij}	494,0077	381,7388	973,1742	356,5492	-3082,5	2207,0777
$A_{ij} = a_{ij} + b_{ij} / T$						
	A_{12}	A_{13}	A_{21}	A_{23}	A_{31}	A_{32}
b_{ij}	305777,5195	196516,2	306360,97	205584,43	-941867,6	790596,6
a_{ij}	-1569,1380	-950,7329	-1109,294	-1036,897	3319,8273	-3152,098

Una vez conocidos los parámetros a_{ij} y b_{ij} , se calcularon los parámetros A_{ij} a 20°C para cada función y cada modelo:

Tabla 10. Predicción parámetros A_{ij} a 20°C con UNIQUAC

	A_{12}	A_{13}	A_{21}	A_{23}	A_{31}	A_{32}
$A_{ij} = a_{ij} + b_{ij} T$	363.9659	-279.8892	-198.6315	-356.2545	250.5621	401.7533
$A_{ij} = a_{ij} + b_{ij} / T$	359.7061	-280.0337	-196.8813	-355.9507	249.0870	398.5186
Experimental	314.1977	-308.8713	-197.6153	-387.7665	355.9979	504.0900

Tabla 11. Predicción parámetros A_{ij} a 20°C con UNIQUAC-NRF

	A_{12}	A_{13}	A_{21}	A_{23}	A_{31}	A_{32}
$A_{ij} = a_{ij} + b_{ij} T$	-522.8545	-278.3554	-61.1201	-333.4889	97.3499	-447.0723
$A_{ij} = a_{ij} + b_{ij} / T$	-526.0627	-280.3723	-64.2288	-335.6025	106.9068	-455.1966
Experimental	-680,3834	-278.9413	-93.4830	-325.8555	-272.2419	-414.3178

Como se puede ver en las Tablas 10 y 11, aunque los valores de los parámetros de interacción binaria de los modelos termodinámicos obtenidos de la regresión son del mismo orden de magnitud a los obtenidos experimentalmente, se observan discrepancias importantes que no los hacen adecuados para predecir los equilibrios de fases del sistema ATPS y eso podría deberse a que los parámetros se ajustan a otro tipo de función dependiente de la temperatura, o a que los parámetros no dependen única y exclusivamente de la temperatura, sino que además dependen de los datos experimentales, es decir de las fracciones másicas experimentales de cada compuesto en las fases y como se observó en la Figura 8, estas concentraciones varían con la temperatura. Así que usar las funciones evaluadas anteriormente no es adecuado para predecir el comportamiento de los parámetros a diferentes temperaturas.

6. CONCLUSIONES

Para el desarrollo de este trabajo se evaluó la posibilidad de aplicación de diversos modelos termodinámicos en la modelación del ELL de sistemas ATPS polímero-polímero; más específicamente del sistema polietilenglicol-dextrano-agua, siendo seleccionados los modelos UNIQUAC y UNIQUAC-NRF como los modelos más apropiados para la modelación. Los parámetros de interacción binaria obtenidos tanto para UNIQUAC como UNIQUAC-NRF permiten obtener resultados que se ajustan en buena medida con los datos experimentales del equilibrio líquido-líquido que fueron tomados en cuenta; al comparar los parámetros RMSD de este trabajo con los obtenidos en otras referencias se observa que dichos valores varían ya sea por encima o por debajo de los valores encontrados en este trabajo; pero eso es de esperarse porque cada uno de los estudios citados realizó la minimización para encontrar los parámetros de manera diferente, esto puede ser un factor que interviene en el grado de precisión de los parámetros a encontrar. Por otro lado, el ajuste de los parámetros encontrados a funciones dependientes de la temperatura mostró que los modelos no son predictivos porque no se pudieron replicar los parámetros obtenidos de la minimización con los obtenidos a través de la regresión de manera satisfactoria. Se recomienda en futuros trabajos evaluar el poder predictivo de los modelos desde la dependencia a la temperatura de los parámetros de volumen (r) y área superficial (q) de los sistemas a estudiar.

7. REFERENCIAS

- Aguirre, P. A., Benz, S. J., Chiotti, O. J., Espinosa, H. J., Ferrero, M. B., Montagna, J. M., Mussati, M. C., Pérez, G. A., Rodriguez, J., Salome, H. E., Santa Cruz, A. S. M., Tarifa, E. E. & Vega, J. CAPÍTULO IX: MÓDULO PARA LA SIMULACIÓN DE EVAPORADORES FLASH. Dr. Nicolás José Scenna (Ed.). *MODELADO, SIMULACIÓN Y OPTIMIZACIÓN DE PROCESOS QUÍMICOS*.
- Anderson, T. F., Abrams, D. S., & Grens, E. A. (1978). Evaluation of parameters for nonlinear thermodynamic models. *AIChE Journal*, 24(1), 20-29.
- Baskir, J. N., Hatton, T. A., & Suter, U. W. (1989). Protein partitioning in two-phase aqueous polymer systems. *Biotechnology and Bioengineering*, 34(4), 541-558.
- Benge, G. G. (1986). *A comparison of thermodynamic models for the prediction of phase behavior in aqueous-polymer two-phase systems* (Doctoral dissertation, Virginia Polytechnic Institute and State University).
- Britt, H. I., & Luecke, R. H. (1973). The estimation of parameters in nonlinear, implicit models. *Technometrics*, 15(2), 233-247.
- Carvalho, C. P., Coimbra, J. S. R., Costa, I. A. F., Minim, L. A., Maffia, M. C., & Silva, L. H. M. (2008). Influence of the temperature and type of salt on the phase equilibrium of peg 1500+ potassium phosphate and peg 1500+ sodium citrate aqueous two-phase systems. *Química Nova*, 31(2), 209-213.
- Cerning, J. (1990). Exocellular polysaccharides produced by lactic acid bacteria. *FEMS microbiology reviews*, 7(1-2), 113-130.
- Chen, C. C. (1993). A segment-based local composition model for the Gibbs energy of polymer solutions. *Fluid Phase Equilibria*, 83, 301-312.
- Connemann, M., Gaube, J., Leffrang, U., Mueller, S., & Pfennig, A. (1991). Phase equilibria in the system poly (ethylene glycol)+ dextran+ water. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 36(4), 446-448.
- Cortés Burgos, M. P. (2008). Predicción del coeficiente de partición de proteínas en sistemas de dos fases acuosas a través de la caracterización bioinformática de su superficie.
- Cortés, J. (2007). Estudio del Equilibrio Líquido-Líquido de sistemas ternarios formados por: Parafina+Aromático+N-Formilmorfolina y mezcla de disolventes que incluye a N-Formilmorfolina. Tesis Licenciatura. Ingeniería Química con área en Ingeniería de Procesos. Departamento de Ingeniería Química y Alimentos, Escuela de Ingeniería y Ciencias, Universidad de las Américas Puebla.
- Forciniti, D., Hall, C. K., & Kula, M. R. (1991). Influence of polymer molecular weight and temperature on phase composition in aqueous two-phase systems. *Fluid Phase Equilibria*, 61(3), 243-262.

- Gmehling, J., Kleiber, M., Kolbe, B., & Rarey, J. (2019). Phase Equilibria in Fluid Systems. *Chemical Thermodynamics for Process Simulation*, 173-321.
- Großmann, C., Tintinger, R., Zhu, J., & Maurer, G. (1995). Aqueous two-phase systems of poly (ethylene glycol) and dextran—experimental results and modeling of thermodynamic properties. *Fluid Phase Equilibria*, 106(1-2), 111-138.
- Guo, Y., Zeng, H., Song, H., & Yao, S. (2020). A new computational method for molecular design of a liquid–liquid extractant and related phase equilibrium based on group contribution. *Molecular Systems Design & Engineering*, 5(9), 1524-1537.
- Haghtalab, A., & Asadollahi, M. A. (2000). An excess Gibbs energy model to study the phase behavior of aqueous two-phase systems of polyethylene glycol+ dextran. *Fluid Phase Equilibria*, 171(1-2), 77-90.
- Haghtalab, A., & Joda, M. (2009). Modification of NRTL-NRF model for computation of liquid–liquid equilibria in aqueous two-phase polymer–salt systems. *Fluid phase equilibria*, 278(1-2), 20-26.
- Haghtalab, A., & Vera, J. H. (1988). A nonrandom factor model for the excess Gibbs energy of electrolyte solutions. *AIChE journal*, 34(5), 803-813.
- Hartounian, H., Floeter, E., Kaler, E. W., & Sandler, S. I. (1993). Effect of temperature on the phase equilibrium of aqueous two-phase polymer systems. *AIChE journal*, 39(12), 1976-1984.
- Hasnain, M. S., Ahmad, S. A., Chaudhary, N., Hoda, M. N., & Nayak, A. K. (2019). Applications of Nanocomposite Materials in Orthopedics.
- Horisberger, M. (1969). Structure of the dextran of the tibi grain. *Carbohydrate Research*, 10(3), 379-385.
- International Food Information Service. (2009). Dictionary of Food Science and Technology. (2nd Edition) - Polyethylene Glycol. International Food Information Service (IFIS Publishing).
- Ioan, C. E., Aberle, T., & Burchard, W. (2000). Structure properties of dextran. 2. Dilute solution. *Macromolecules*, 33(15), 5730-5739.
- Iqbal, M., Tao, Y., Xie, S., Zhu, Y., Chen, D., Wang, X. & Yuan, Z. (2016). Aqueous two-phase system (ATPS): an overview and advances in its applications. *Biological procedures online*, 18(1), 1-18.
- Kang, C. H., & Sandler, S. I. (1987). Phase behavior of aqueous two-polymer systems. *Fluid Phase Equilibria*, 38(3), 245-272.
- Misaki, A., Torii, M., Sawai, T., & Goldstein, I. J. (1980). Structure of the dextran of *Leuconostoc mesenteroides* B-1355. *Carbohydrate research*, 84(2), 273-285.

- Nagatani, G., Ferrari, J., Cardozo Filho, L., Rossi, C. C. R. S., Guirardello, R., Oliveira, J. V., & Corazza, M. L. (2008). Phase stability analysis of liquid-liquid equilibrium with stochastic methods. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, 25(3), 571-583.
- Niesen, V. G., & Yesavage, V. F. (1989). Application of a maximum likelihood method using implicit constraints to determine equation of state parameters from binary phase behavior data. *Fluid phase equilibria*, 50(3), 249-266.
- Oishi, T., & Prausnitz, J. M. (1978). *Ind. Eng. Chem. Proc. Des. Dev.* 17 333–339.
- Pazuki, G. R., Taghikhani, V., Ghotbi, C., Vossoughi, M., & Radfarnia, H. R. (2009). Study of phase behaviour for the aqueous two-phase polymer–polymer systems using the modified UNIQUAC-NRF model. *Physics and Chemistry of Liquids*, 47(2), 148-159.
- Pereira, J. F., & Coutinho, J. A. (2020). Aqueous Two-Phase Systems. In *Liquid-Phase Extraction* (pp. 157-182). Elsevier.
- Pessôa Filho, P. A., & Mohamed, R. S. (2001). A solvation-based thermodynamic model for aqueous two-phase systems. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, 18(4), 449-458.
- Phillips, G.O. Williams, P.A. (2009). (2nd Edition) *Handbook of hydrocolloids*. Elsevier.
- Renon, H., & Prausnitz, J. M. (1968). Local compositions in thermodynamic excess functions for liquid mixtures. *AIChE journal*, 14(1), 135-144.
- Rito-Palomares, M. (2004). Practical application of aqueous two-phase partition to process development for the recovery of biological products. *Journal of Chromatography B*, 807(1), 3-11.
- Sadeghi, R., & Zafarani-Moattar, M. T. (2005). Extension of the NRTL and NRF models to multicomponent polymer solutions: Applications to polymer–polymer aqueous two-phase systems. *Fluid phase equilibria*, 231(1), 77-83.
- Skjold-Jørgensen, S. (1983). On statistical principles in reduction of thermodynamic data. *Fluid Phase Equilibria*, 14, 273-288.
- Skjold-Jørgensen, S., Rasmussen, P., & Fredenslund, A. (1980). On the temperature dependence of the UNIQUAC/UNIFAC models. *Chemical Engineering Science*, 35(12), 2389-2403.
- Smith, J. M., & Van, N. H. C. (1959). *Introduction to chemical engineering thermodynamics*. New York: McGraw-Hill, (7a ed.).
- Soares, R. R., Azevedo, A. M., Van Alstine, J. M., & Aires-Barros, M. R. (2015). Partitioning in aqueous two-phase systems: analysis of strengths, weaknesses, opportunities and threats. *Biotechnology journal*, 10(8), 1158-1169.

- Tan, T. W. & Shen, Z. Y. (1994). Proceedings of the International Symposium on Thermodynamics in Chemical Engineering and Industry, Chemical Industrial and Engineering Society of China, National Natural Science Foundation of China, Beijing, 171–175
- The MathWorks Inc. Optimization Toolbox for use with Matlab. User's Guide, Version 3.
- Tillman, D., Duong, D., & Harding, N. S. (2012). *Solid fuel blending*: Chapter 7 - Modeling and Fuel Blending, Butterworth-Heinemann, Pages 271-293.
- Vizcaíno, G. M. (2006). Automatización del Proceso de Diseño de un Circuito Electrónico con la Herramienta MATLAB y el Simulador de Circuitos SPECTRE. *Escuela Superior de Ingenieros Universidad de Sevilla. España.*
- Wu, Y. T., Lin, D. Q., & Zhu, Z. Q. (1998). Thermodynamics of aqueous two-phase systems—the effect of polymer molecular weight on liquid–liquid equilibrium phase diagrams by the modified NRTL model. *Fluid phase equilibria*, 147(1-2), 25-43.
- Wu, Y. T., Zhu, Z. Q., Lin, D. Q., & Mei, L. H. (1996). A modified NRTL equation for the calculation of phase equilibrium of polymer solutions. *Fluid phase equilibria*, 121(1-2), 125-139.
- Young, N. P., & Balsara, N. P. (2014). Flory–Huggins equation. *Encycl. Polym. Nanomater., Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg*, 1-7.
- Yuceer, M., Atasoy, I., & Berber, R. (2008). A software for parameter estimation in dynamic models. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, 25(4), 813-821.
- Zafarani-Moattar, M. T., & Sadeghi, R. (2002). A modified nonrandom factor model for the calculation of solvent activities in polymer solution. *Fluid phase equilibria*, 202(2), 413-422.
- Zarrintaj, P., Saeb, M. R., Jafari, S. H., & Mozafari, M. (2020). Application of compatibilized polymer blends in biomedical fields. In *Compatibilization of Polymer Blends* (pp. 511-537). Elsevier.
- Zhao, Z., Li, Q., Ji, X., Dimova, R., Lipowsky, R., & Liu, Y. (2016). Molar mass fractionation in aqueous two-phase polymer solutions of dextran and poly (ethylene glycol). *Journal of Chromatography A*, 1452, 107-115.

A. ANEXOS

A.1. Curvas binodales para cada sistema trabajado.

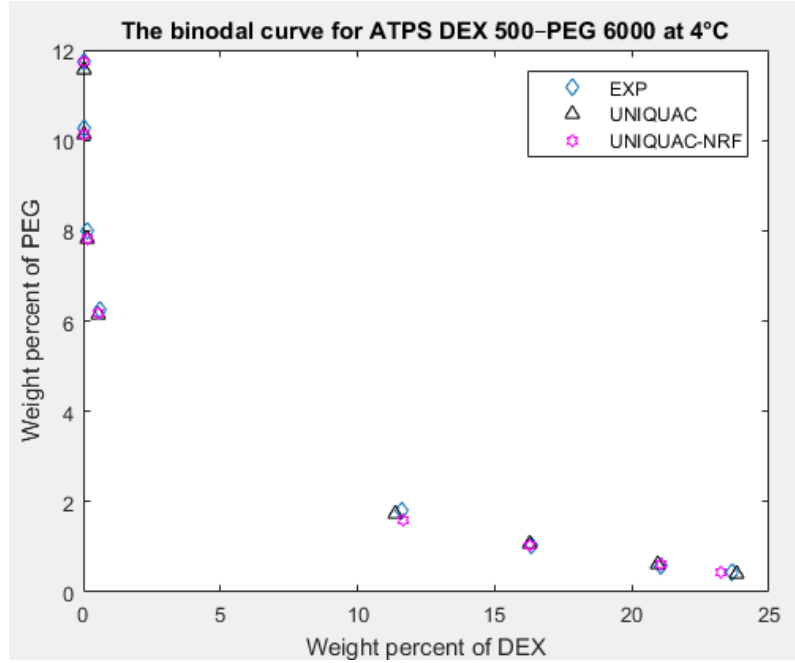


Figura A-1. Curva binodal para el sistema ATPS PEG6000-DEX500 a 4°C

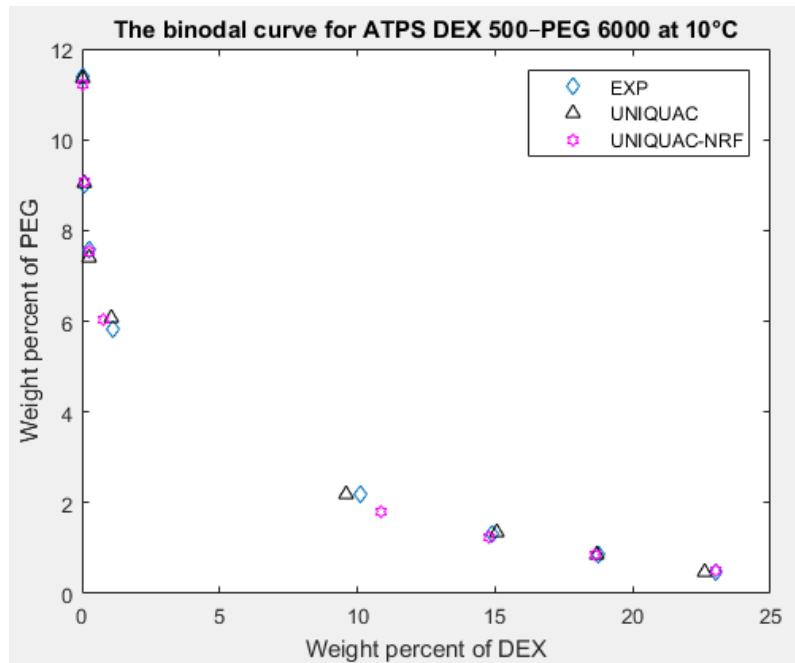


Figura A-2. Curva binodal para el sistema ATPS PEG6000-DEX500 a 10°C

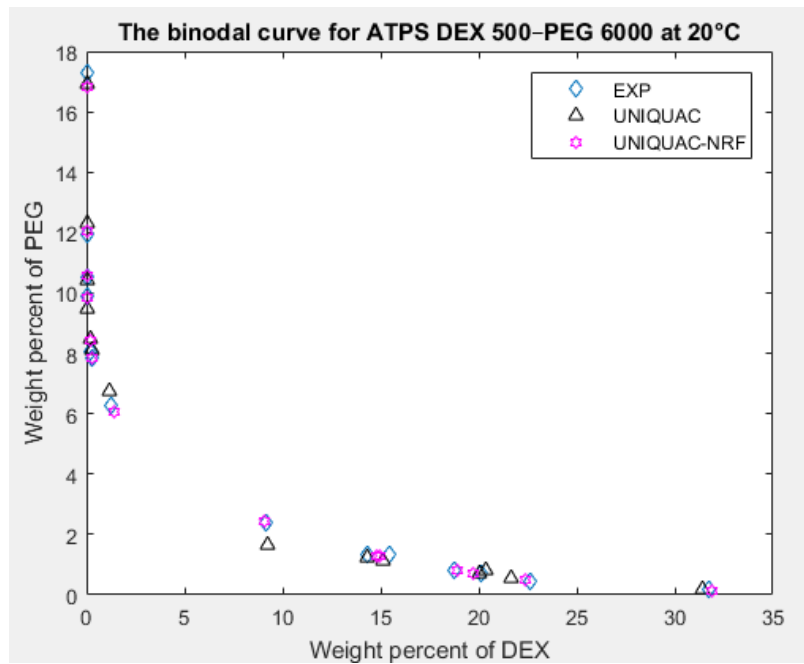


Figura A-3. Curva binodal para el sistema ATPS PEG6000-DEX500 a 20°C

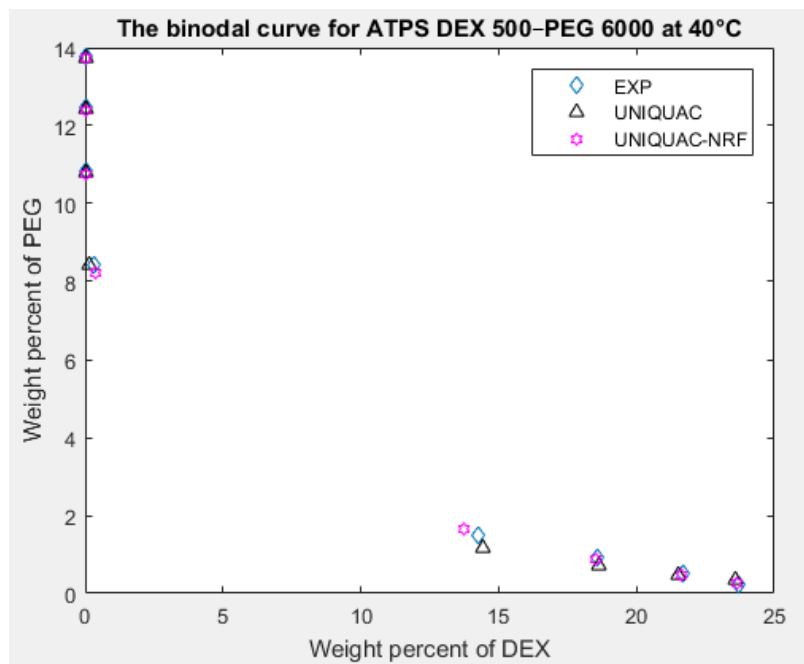


Figura A-4. Curva binodal para el sistema ATPS PEG6000-DEX500 a 40°C

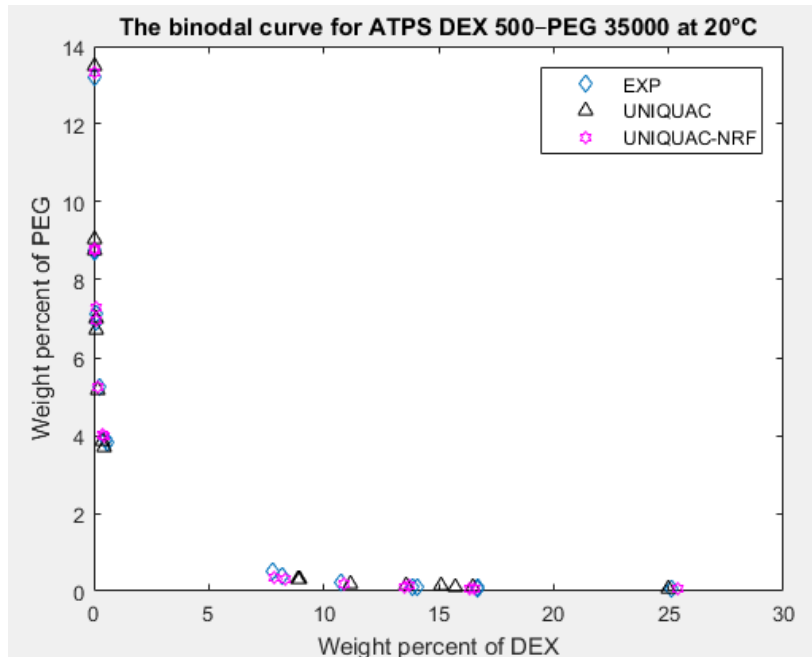


Figura A-5. Curva binodal para el sistema ATPS PEG35000-DEX500 a 20°C

A.2. Códigos y funciones principales para el cálculo del ELL con parámetros de la literatura.

Programa principal

```

clc
clear all
format short
format compact
%% ATPS:
% DEX 500(1)-PEG 6000(2)-H2O(3) @40°C

global xg x

T = 313.15; %[K]
R = 8.314; %[J/molK]

% Composición global
xg1 = [0.0677 0.0507 0.8816
       0.0800 0.0648 0.8552
       0.0980 0.0699 0.8321
       0.1087 0.0756 0.8157];

%Suposición inicial
xguess = [0.1425 0.0151 0.8424 0.0030 0.0842 0.9128 0.45
          0.1856 0.0093 0.8051 0.0005 0.1082 0.8913 0.455
          0.2166 0.0050 0.7784 0.0003 0.1247 0.8750 0.445
          0.2371 0.0024 0.7606 0.0002 0.1377 0.8620 0.4];

```



```

opts = optimoptions(@fsolve,'algorithm','levenberg-
marquardt','ScaleProblem','Jacobian','TolFun',1e-7,'TolX',1e-
7,'MaxFunEvals',1e5,'Maxiter',1e5);

% UNIQUAC
xalma =[];
for i = 1:4
x = xguess(i,:);
xg = xgl(i,:);
[xsol,fval,exitflag] = fsolve(@residuales,x,opts)
xalma = [xalma; xsol];
end
xalma

% UNIQUAC-NRF
xalma1 =[];
for i = 1:4
x = xguess(i,:);
xg = xgl(i,:);
[xsol1,fval,exitflag,output] = fsolve(@residuales1,x,opts)
xalma1 = [xalma1; xsol1];
end
xalma1

%% Resultados experimentales
W_DEX =[0.0002
        0.0003
        0.0005
        0.0030
        0.1425
        0.1856
        0.2166
        0.237]*100;
W_PEG =[0.1377
        0.1247
        0.1082
        0.0842
        0.0151
        0.0093
        0.0050
        0.0024]*100;

%% Resultados UNIQUAC & UNIQUAC-NRF
%UNIQUAC
U_DEX = [xalma(:,1)
        xalma(:,4)]*100;
U_PEG = [xalma(:,2)
        xalma(:,5)]*100;
%UNIQUAC - NRF
V_DEX = [xalma1(:,1)
        xalma1(:,4)]*100;
V_PEG = [xalma1(:,2)
        xalma1(:,5)]*100;

figure
plot(W_DEX,W_PEG,'d',U_DEX,U_PEG,'k^',V_DEX,V_PEG,'hm')
legend('EXP','UNIQUAC','UNIQUAC-NRF')
title('The binodal curve for ATPS DEX 500-PEG 6000 at 40°C')

```

```
ylabel('Weight percent of PEG')
xlabel('Weight percent of DEX')
```

Función residuales

```
function resid1 = residuales(xguess)
% DEX 500(1)-PEG 6000(2)-H2O(3) @40°C

global xg

T = 313.15; %[K]
R = 8.314;

A = [0 261.534 -278.987
     -163.868 0 -355.912
     200.934 342.212 0];

ln_aI = Actividadii(xguess(1:3),T,A);
ln_aII = Actividadii(xguess(4:6),T,A);

sumI = sum(xguess(1:3));
sumII = sum(xguess(4:6));

Res1 = (ln_aI(1)-ln_aII(1))^2;
Res2 = (ln_aI(2)-ln_aII(2))^2;
Res3 = (ln_aI(3)-ln_aII(3))^2;
Res4 = ((sumI-1)^2)+((sumII-1)^2);
Res5 = (xg(1)-(xguess(7)*xguess(1))-(1-xguess(7))*xguess(4))^2;
Res6 = (xg(2)-(xguess(7)*xguess(2))-(1-xguess(7))*xguess(5))^2;
Res7 = (xg(3)-(xguess(7)*xguess(3))-(1-xguess(7))*xguess(6))^2;

resid1=[Res1,Res2,Res3,Res4,Res5,Res6,Res7];
end
```

Función UNIQUAC

```
function ln_actividadi = Actividadii( x,T,A)

%UNTITLED Summary of this function goes here

%Parametros para UNIQUAC: r, q:

% ATPS:
% DEX 500(1)-PEG 6000(2)-H2O(3) @40°C

M = [179347 6230 18.0152];% Peso molecular

r = [0.02717 0.0387 0.0511]; % Parámetros de volumen
q = [0.0196 0.0257 0.0778]; % Parámetros de área

%% MODELO UNIQUAC
```

```

suma_Phi = r(1)*x(1) + r(2)*x(2) + r(3)*x(3);
suma_Theta = q(1)*x(1) + q(2)*x(2) + q(3)*x(3);

Phi(1) = (r(1)*x(1))/suma_Phi;
Phi(2) = (r(2)*x(2))/suma_Phi;
Phi(3) = (r(3)*x(3))/suma_Phi;

Theta(1) = (q(1)*x(1))/suma_Theta;
Theta(2) = (q(2)*x(2))/suma_Theta;
Theta(3) = (q(3)*x(3))/suma_Theta;

Tau(1,1) = exp(-A(1,1)/T);
Tau(1,2) = exp(-A(1,2)/T);
Tau(1,3) = exp(-A(1,3)/T);
Tau(2,1) = exp(-A(2,1)/T);
Tau(2,2) = exp(-A(2,2)/T);
Tau(2,3) = exp(-A(2,3)/T);
Tau(3,1) = exp(-A(3,1)/T);
Tau(3,2) = exp(-A(3,2)/T);
Tau(3,3) = exp(-A(3,3)/T);

L(1) = 5*(r(1)-q(1))-(r(1)-(1/M(1)));
L(2) = 5*(r(2)-q(2))-(r(2)-(1/M(2)));
L(3) = 5*(r(3)-q(3))-(r(3)-(1/M(3)));

suma1 = x(1)*L(1) + x(2)*L(2) + x(3)*L(3);

p1 = Theta(1)*Tau(1,1) + Theta(2)*Tau(2,1) + Theta(3)*Tau(3,1);
p2 = Theta(1)*Tau(1,2) + Theta(2)*Tau(2,2) + Theta(3)*Tau(3,2);
p3 = Theta(1)*Tau(1,3) + Theta(2)*Tau(2,3) + Theta(3)*Tau(3,3);

p4 = Theta(1)*Tau(1,1) + Theta(2)*Tau(2,1) + Theta(3)*Tau(3,1);
p5 = Theta(1)*Tau(1,2) + Theta(2)*Tau(2,2) + Theta(3)*Tau(3,2);
p6 = Theta(1)*Tau(1,3) + Theta(2)*Tau(2,3) + Theta(3)*Tau(3,3);

p7 = ((Theta(1)*Tau(1,1))/p4) + ((Theta(2)*Tau(1,2))/p5) +
((Theta(3)*Tau(1,3))/p6);
p8 = ((Theta(1)*Tau(2,1))/p4) + ((Theta(2)*Tau(2,2))/p5) +
((Theta(3)*Tau(2,3))/p6);
p9 = ((Theta(1)*Tau(3,1))/p4) + ((Theta(2)*Tau(3,2))/p5) +
((Theta(3)*Tau(3,3))/p6);

ln_actividadC(1) =
log(Phi(1))+5*M(1)*q(1)*log(Theta(1)/Phi(1))+M(1)*L(1)-
(M(1)*Phi(1)/x(1))*suma1;
ln_actividadR(1) = M(1)*q(1)*(1-log(p1)-p7);
ln_actividad(1) = ln_actividadC(1) + ln_actividadR(1);

ln_actividadC(2) =
log(Phi(2))+5*M(2)*q(2)*log(Theta(2)/Phi(2))+M(2)*L(2)-
(M(2)*Phi(2)/x(2))*suma1;
ln_actividadR(2) = M(2)*q(2)*(1-log(p2)-p8);
ln_actividad(2) = ln_actividadC(2) + ln_actividadR(2);

```

```

ln_actividadC(3) =
log(Phi(3))+5*M(3)*q(3)*log(Theta(3)/Phi(3))+M(3)*L(3)-
(M(3)*Phi(3)/x(3))*sumal;
ln_actividadR(3) = M(3)*q(3)*(1-log(p3)-p9);
ln_actividad(3) = ln_actividadC(3) + ln_actividadR(3);

ln_actividad_i = [ln_actividad(1) ln_actividad(2) ln_actividad(3)];

end

```

Función UNIQUAC-NRF

```

function ln_actividad = ln_actividad( x,T,B)
%UNTITLED Summary of this function goes here

%Parametros para UNIQUAC: r, q:

% ATPS:
% DEX 500(1)-PEG 6000(2)-H2O(3) @40°C

M = [179347 6230 18.0152];% Peso molecular

r = [0.02717 0.0387 0.0511]; % Parámetros de volumen
q = [0.0196 0.0257 0.0778]; % Parámetros de área

%% MODELO UNIQUAC - NRF

suma_Phi = r(1)*x(1) + r(2)*x(2) + r(3)*x(3);
suma_Theta = q(1)*x(1) + q(2)*x(2) + q(3)*x(3);

Phi(1) = (r(1)*x(1))/suma_Phi;
Phi(2) = (r(2)*x(2))/suma_Phi;
Phi(3) = (r(3)*x(3))/suma_Phi;

Theta(1) = (q(1)*x(1))/suma_Theta;
Theta(2) = (q(2)*x(2))/suma_Theta;
Theta(3) = (q(3)*x(3))/suma_Theta;

Tau(1,1) = exp(-B(1,1)./T);
Tau(1,2) = exp(-B(1,2)./T);
Tau(1,3) = exp(-B(1,3)./T);
Tau(2,1) = exp(-B(2,1)./T);
Tau(2,2) = exp(-B(2,2)./T);
Tau(2,3) = exp(-B(2,3)./T);
Tau(3,1) = exp(-B(3,1)./T);
Tau(3,2) = exp(-B(3,2)./T);
Tau(3,3) = exp(-B(3,3)./T);

Ge(1,1) = Tau(1,1)/(Theta(1)*Tau(1,1) + Theta(2)*Tau(2,1) +
Theta(3)*Tau(3,1));
Ge(1,2) = Tau(1,2)/(Theta(1)*Tau(1,2) + Theta(2)*Tau(2,2) +
Theta(3)*Tau(3,2));
Ge(1,3) = Tau(1,3)/(Theta(1)*Tau(1,3) + Theta(2)*Tau(2,3) +
Theta(3)*Tau(3,3));

```

```

Ge(2,1) = Tau(2,1)/(Theta(1)*Tau(1,1) + Theta(2)*Tau(2,1) +
Theta(3)*Tau(3,1));
Ge(2,2) = Tau(2,2)/(Theta(1)*Tau(1,2) + Theta(2)*Tau(2,2) +
Theta(3)*Tau(3,2));
Ge(2,3) = Tau(2,3)/(Theta(1)*Tau(1,3) + Theta(2)*Tau(2,3) +
Theta(3)*Tau(3,3));
Ge(3,1) = Tau(3,1)/(Theta(1)*Tau(1,1) + Theta(2)*Tau(2,1) +
Theta(3)*Tau(3,1));
Ge(3,2) = Tau(3,2)/(Theta(1)*Tau(1,2) + Theta(2)*Tau(2,2) +
Theta(3)*Tau(3,2));
Ge(3,3) = Tau(3,3)/(Theta(1)*Tau(1,3) + Theta(2)*Tau(2,3) +
Theta(3)*Tau(3,3));

L(1) = 5*(r(1)-q(1))-(r(1)-(1./M(1)));
L(2) = 5*(r(2)-q(2))-(r(2)-(1./M(2)));
L(3) = 5*(r(3)-q(3))-(r(3)-(1./M(3)));

sumal = x(1)*L(1) + x(2)*L(2) + x(3)*L(3);

p1 = Theta(1)*Ge(1,1) + Theta(2)*Ge(1,2) + Theta(3)*Ge(1,3);
p2 = Theta(1)*Ge(2,1) + Theta(2)*Ge(2,2) + Theta(3)*Ge(2,3);
p3 = Theta(1)*Ge(3,1) + Theta(2)*Ge(3,2) + Theta(3)*Ge(3,3);

p4 = Theta(2)*log((Ge(1,2)*Ge(2,1))/(Ge(1,1)*Ge(2,2))) +
Theta(3)*log((Ge(1,3)*Ge(3,1))/(Ge(1,1)*Ge(3,3)));
p5 = Theta(1)*log((Ge(2,1)*Ge(1,2))/(Ge(2,2)*Ge(1,1))) +
Theta(3)*log((Ge(2,3)*Ge(3,2))/(Ge(2,2)*Ge(3,3)));
p6 = Theta(1)*log((Ge(3,1)*Ge(1,3))/(Ge(3,3)*Ge(1,1))) +
Theta(2)*log((Ge(3,2)*Ge(2,3))/(Ge(3,3)*Ge(2,2)));

p7 = Theta(2)*Theta(3)*log((Ge(2,3)*Ge(3,2))/(Ge(2,2)*Ge(3,3)));
p8 = Theta(1)*Theta(3)*log((Ge(1,3)*Ge(3,1))/(Ge(1,1)*Ge(3,3)));
p9 = Theta(1)*Theta(2)*log((Ge(1,2)*Ge(2,1))/(Ge(1,1)*Ge(2,2)));

ln_actividadC(1) = log(Phi(1)) + 5*M(1)*q(1)*log(Theta(1)/Phi(1)) +
M(1)*L(1) - (M(1)*Phi(1)/x(1))*sumal;
ln_actividadR(1) = M(1)*q(1)*(1 + log(Ge(1,1)) - p1 + (1 -
Theta(1))*p4 - p7);
ln_actividad(1) = ln_actividadC(1) + ln_actividadR(1);

ln_actividadC(2) = log(Phi(2)) + 5*M(2)*q(2)*log(Theta(2)/Phi(2)) +
M(2)*L(2) - (M(2)*Phi(2)/x(2))*sumal;
ln_actividadR(2) = M(2)*q(2)*(1 + log(Ge(2,2)) - p2 + (1 -
Theta(2))*p5 - p8);
ln_actividad(2) = ln_actividadC(2) + ln_actividadR(2);

ln_actividadC(3) = log(Phi(3)) + 5*M(3)*q(3)*log(Theta(3)/Phi(3)) +
M(3)*L(3) - (M(3)*Phi(3)/x(3))*sumal;
ln_actividadR(3) = M(3)*q(3)*(1 + log(Ge(3,3)) - p3 + (1 -
Theta(3))*p6 - p9);
ln_actividad(3) = ln_actividadC(3) + ln_actividadR(3);

ln_actividad = [ln_actividad(1) ln_actividad(2) ln_actividad(3)];

```

end

A.3. Códigos y funciones principales para la obtención de los parámetros de interacción binaria, para los diferentes sistemas.

Programa principal

```
clc
clear all
format short
format compact

global grafNRF grafUNIQUAC

T = 313.15;

% Cálculo nuevos parámetros: Minimización(OF1)

opt = optimset('Algorithm','sqp','MaxFunEvals',6000);

% Parametros suposición inicial
% A: Theta UNIQUAC B: Theta NRF
%      A12      A13      A21      A23      A31      A32
A = [261.534 -278.987 -163.868 -355.912 200.934 342.212];
%      B12      B13      B21      B23      B31      B32
B = [-312.127 -284.877 -151.624 -367.482 94.487 -588.611];

[Theta_UNIQUAC,fval,exitflag] =
fmincon(@object_UNIQUAC,A,[],[],[],[],[],[],[],opt)
[Theta_NRF,fval,exitflag] =
fmincon(@object_NRF,B,[],[],[],[],[],[],[],opt)

%% Cálculo nuevos parámetros: Minimización(OF2)

[Theta_UNIQUACopt,fval,exitflag] =
fmincon(@object1,Theta_UNIQUAC,[],[],[],[],[],[],[],opt)
[Theta_NRFopt,fval,exitflag] =
fmincon(@object,Theta_NRF,[],[],[],[],[],[],[],opt)

%% Resultados experimentales
W_DEX =[0.0002
        0.0003
        0.0005
        0.0030
        0.1425
        0.1856
        0.2166
        0.237]*100;
W_PEG =[0.1377
        0.1247
        0.1082
        0.0842
        0.0151
        0.0093
```

```

        0.0050
        0.0024]*100;
%% Resultados UNIQUAC & UNIQUAC-NRF
%UNIQUAC
U_DEX = [grafUNIQUAC(:,1)
         grafUNIQUAC(:,4)]*100;
U_PEG = [grafUNIQUAC(:,2)
         grafUNIQUAC(:,5)]*100;
%UNIQUAC - NRF
V_DEX = [grafNRF(:,1)
         grafNRF(:,4)]*100;
V_PEG = [grafNRF(:,2)
         grafNRF(:,5)]*100;
figure
plot(W_DEX,W_PEG,'d',U_DEX,U_PEG,'k^',V_DEX,V_PEG,'mh')
legend('EXP','UNIQUAC','UNIQUAC-NRF')
title('The binodal curve for ATPS DEX 500-PEG 6000 at 40°C')
ylabel('Weight percent of PEG')
xlabel('Weight percent of DEX')

```

Función para minimización OF₁

```

function J = object_UNIQUAC(A)

% @ T = 313.15K & P = 1 atm

T = 313.15;

xexp = [0.1425 0.0151 0.8424 0.0030 0.0842 0.9128
        0.1856 0.0093 0.8051 0.0005 0.1082 0.8913
        0.2166 0.0050 0.7784 0.0003 0.1247 0.8750
        0.2371 0.0024 0.7606 0.0002 0.1377 0.8620];

J = 0;
ln_a = [];
for i = 1:4
    x = xexp(i,:);
    ln_aI = Actividadii(x(1:3),T,A);
    ln_aII = Actividadii(x(4:6),T,A);
    ln_a = [ln_a; ln_aI ln_aII];
end
lna = ln_a;

J = J + (lna(1,1)-lna(1,4))^2 + (lna(1,2)-lna(1,5))^2 + (lna(1,3)-
lna(1,6))^2 + ...
        (lna(2,1)-lna(2,4))^2 + (lna(2,2)-lna(2,5))^2 + (lna(2,3)-
lna(2,6))^2 + ...
        (lna(3,1)-lna(3,4))^2 + (lna(3,2)-lna(3,5))^2 + (lna(3,3)-
lna(3,6))^2 + ...
        (lna(4,1)-lna(4,4))^2 + (lna(4,2)-lna(4,5))^2 + (lna(4,3)-
lna(4,6))^2;

end

```

Función para minimización OF₂

```
function [ J ] = object1( par )

global xg1 param1 grafUNIQUEAC
T = 313.15; %[K]
P = 1;

param1 = [0 par(1) par(2)
          par(3) 0 par(4)
          par(5) par(6) 0];

% Composiciones globales para cada punto y valores experimentales
xg = [0.0677 0.0507 0.8816
      0.0800 0.0648 0.8552
      0.0980 0.0699 0.8321
      0.1087 0.0756 0.8157];

xguess = [0.1425 0.0151 0.8424 0.0030 0.0842 0.9128 0.45
          0.1856 0.0093 0.8051 0.0005 0.1082 0.8913 0.455
          0.2166 0.0050 0.7784 0.0003 0.1247 0.8750 0.445
          0.2371 0.0024 0.7606 0.0002 0.1377 0.8620 0.45];

xexp = [0.1425 0.0151 0.8424 0.0030 0.0842 0.9128
        0.1856 0.0093 0.8051 0.0005 0.1082 0.8913
        0.2166 0.0050 0.7784 0.0003 0.1247 0.8750
        0.2371 0.0024 0.7606 0.0002 0.1377 0.8620];

opts=optimoptions(@fsolve,'algorithm','levenberg-
marquardt','ScaleProblem','Jacobian','TolFun',1e-7,'TolX',1e-
7,'MaxFunEvals',1e5,'Maxiter',1e5,'Display','none');

Lalma =[];
for i=1:4
xg1 = xg(i,:);
x = xguess(i,:);
LD=fsolve(@residuales1,x,opts);%faseI-bottom:(DEX,PEG,AGUA), faseII-
TOP:(DEX,PEG,AGUA), alpha
Lalma = [Lalma;LD];
end

grafUNIQUEAC = Lalma;

part1 = sum((xexp(:,1)-grafUNIQUEAC(:,1)).^2);
part2 = sum((xexp(:,2)-grafUNIQUEAC(:,2)).^2);
part4 = sum((xexp(:,4)-grafUNIQUEAC(:,4)).^2);
part5 = sum((xexp(:,5)-grafUNIQUEAC(:,5)).^2);

J = part1 + part2 + part4 + part5;

end
```