



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD IZTAPALAPA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**ESTUDIO COMPUTACIONAL DE
COCRISTALES DE INTERÉS
FARMACÉUTICO**

Tesis que presenta:

Q.F.B. Frank José Salas Sánchez

Para obtener el grado de:

Doctor en Ciencias Químicas

Este trabajo se llevó a cabo en el Área de Química Cuántica
bajo la asesoría del
Dr. José R. Alejandro Ramírez.

Jurado calificador:

Presidente: Dr. Rafael A. Zubillaga Luna

Secretario: Dr. Joel Ireta Moreno

Vocal: Dr. José Antonio Moreno Razo

Vocal: Dr. Jorge Hernández Cobos

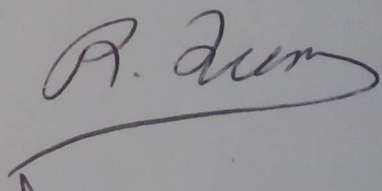
Ciudad de México, Marzo 2017

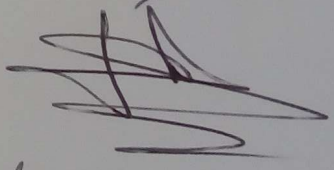
UNIDAD EDUCATIVA

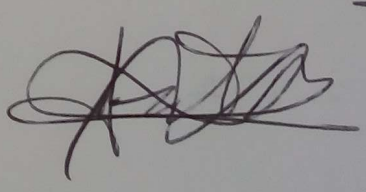
INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
ESTUDIO COMPUTACIONAL DE
COORDINADAS DE INTERÉS
FARMACÉUTICO

Para que conste
Firma del Sr. [Nombre]

Para obtener el grado de
Doctor en Ciencias (Química)

Rafael Arturo Zubillaga Luna 

Jorge Hernández Cobos 

Joel Ireta Moreno 

J Antonio Moreno Razo J Antonio Moreno

Dr. José R. Alejandro Ramírez

Quilón de México número de 5017

Agradecimientos

Quiero agradecer a mi familia por el apoyo incondicional y motivarme a seguir adelante.

Aprovecho para expresar mi agradecimiento sincero a mi asesor de tesis, Dr. José Alejandro Ramírez porque gracias a su apoyo y paciencia he llegado a realizar este proyecto y así como las valiosas enseñanzas que me ha dejado no solamente para este trabajo, si no para siempre.

Quiero agradecer los comentarios de los miembros del jurado, hechos por los Doctores: Joel Ireta Moreno, José Antonio Moreno Razo, Herbert Höpfl, Rafael Zubillaga Luna, Jorge Hernández Cobos.

Quiero agradecer en primer lugar a la Universidad Autónoma Metropolitana que ha hecho posible la realización del trabajo presentado en esta tesis, por otra parte agradezco la ayuda económica brindada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

Agradezco al Laboratorio Nacional de Supercómputo "YOLTLA" por realizar mis estudios computacionales.

A mis amigos, compañeros y profesores del departamento de Química Cuántica por sus valiosos comentarios.

Contenido

Agradecimientos	1
Nomenclatura	4
Resumen	6
1 Introducción	7
1.1 Cocristales	7
1.2 Fuerzas intermoleculares	16
1.2.1 Fuerzas de van der Waals	17
1.2.2 Fuerzas de dispersión de London	17
1.2.3 Fuerzas polares	18
1.2.4 Potencial de Lennard-Jones	20
Objetivos	21
Objetivo general	21
Objetivo particular	21
2 Dinámica molecular	22
2.1 Potencial de interacción	25
2.1.1 Campo de fuerza OPLS/AA	26
2.1.2 Parámetros del potencial	27
2.2 Algoritmo de integración	28
2.3 Condiciones iniciales	29
2.4 Condiciones periódicas	30
2.5 Truncamiento del potencial	30
2.6 Condición de mínima imagen	31
2.7 Lista de Verlet	32
2.8 Interacciones de largo alcance	33
2.9 Sumas de Ewald	33
2.10 Dinámica molecular en varios ensambles	34
2.10.1 Operadores de Liouville y dinámica molecular NVE	35
2.10.2 Dinámica molecular NVT	40
2.10.3 Dinámica molecular NPT	42
2.10.4 SHAKE	46
2.11 Propiedades de interés	49

2.11.1	Densidad, ρ	49
2.11.2	Molalidad	50
2.11.3	Momento dipolar clásico	51
2.11.4	Constante dieléctrica, ϵ	52
2.11.5	Función de distribución radial, $g(r)$	53
2.11.6	Perfil de densidad, $\rho(z)$	54
2.11.7	Tensión superficial, γ	55
3	Resultados	56
3.1	Procedimiento sistemático de parametrización	56
3.2	Piridina	58
3.2.1	Propiedades fisicoquímicas de la piridina	58
3.2.2	Detalles de simulación	59
3.2.3	Constante dieléctrica, tensión superficial, densidad y Tc	60
3.2.4	Conclusiones	62
3.3	Ácido fórmico	63
3.3.1	Propiedades fisicoquímicas del ácido fórmico	63
3.3.2	Constante dieléctrica, tensión superficial y densidad	64
3.3.3	Conclusiones	68
3.4	Isonicotinamida	68
3.4.1	Procedimiento de parametrización	69
3.4.2	Detalles de la simulación y densidad del sólido	69
3.4.3	Conclusiones	70
3.5	Cocristales	70
3.5.1	Detalles de simulación para los cocristales	71
3.5.2	Isonicotinamida/formamida.	71
3.5.3	Ácido fórmico/piridina	76
3.5.4	Conclusiones	79
4	Nifedipina	80
4.1	Propiedades físico-químicas	80
4.2	Solubilidad de nifedipina en solventes polares	81
4.2.1	Detalles de la simulación molecular	82
4.2.2	Reparametrización de la nifedipina	83
4.2.3	Mezcla ternaria de nifenidipina-formamida-agua	86
4.2.4	Conclusiones	87
5	Conclusiones generales	88
6	Perspectivas	90

Nomenclatura

IFA Ingrediente farmacéutico activo (principio activo)

OPLS/AA Optimized Potentials for Liquid Simulations with all atoms

BCS Biopharmaceutics Classification System (Sistema de clasificación biofarmacéutica)

FDA Food and Drug Administration

DM Dinámica Molecular

GAFF General AMBER force field

CHARMM Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics

CGenFF CHARMM General Force Field

AMBER Assisted Model Building with Energy Refinement

GROMOS GRONingen MOlecular Simulation

TIP4P Transferible intermolecular potential with 4 points

LJ Potencial de Lennard-Jones

NH Algoritmo de Nosé-Hoover

NHC Algoritmo de Cadenas de Nosé-Hoover (Nosé-Hoover Chain)

MTK Conjunto de ecuaciones propuestas por Martyna, Klein y Tuckerman para el ensamble NVT

SHAKE Algoritmo utilizado para modelar sistemas con restricciones

fig. Figura

NVE Ensemble microcanónico (Número de partículas, volumen y energía constantes)

NVT Ensemble canónico (Número de partículas, volumen y temperatura constantes)

NPT Ensemble isotérmico-isobárico (Número de partículas, presión y temperatura fijas)

ab initio Cálculos basados en un proceso autoconsistente para resolver la ecuación de Schrödinger

Resumen

Esta tesis es concerniente al estudio, por medio de dinámica molecular, de sistemas cristalinos que surgen como una alternativa para mejorar las propiedades de fármacos convencionales que presentan una baja solubilidad en agua. La baja solubilidad de algunos fármacos es una limitación para el transporte y la absorción oral repercutiendo en su biodisponibilidad. La manera más simple de afrontar este inconveniente es generar una nueva fase sólida del principio activo con mayor hidrosolubilidad. Esto se logra a través de cocristales que son una clase importante de materiales farmacéuticos que pueden mejorar las propiedades fisicoquímicas sin comprometer la integridad estructural del ingrediente farmacéutico activo (IFA), este último es el responsable del efecto terapéutico en el organismo. La formación de cocristales se debe a la interacción por enlaces de hidrógeno, por lo tanto, es necesario validar si el campo de fuerza (OPLS/AA) para moléculas describen correctamente el valor del momento dipolar eléctrico, que a su vez, está relacionado con la constante dieléctrica, por lo tanto, fue necesario verificar si los parámetros del potencial reproduce esta propiedad. La constante dieléctrica es una propiedad que juega un papel importante en la solubilidad entre sistemas con distinta polaridad. Como se menciono antes, si los parámetros del potencial no satisfacen el valor de la constante dieléctrica, habría que modificar las cargas eléctricas y/o la geometría de la molécula de interés para obtener dicha propiedad y también modificar los parámetros de Lennard-Jones para que reproduzcan las propiedades del equilibrio líquido-vapor y la tensión superficial. En este trabajo se trata de estudiar por medio de simulaciones con dinámica molecular a moléculas que forman diferentes sistemas cristalinos y que son: ácido fórmico/piridina e isonicotinamida/formamida, debido a que tenemos información estructural obtenida de difracción de rayos X, ya que brinda información acerca de las distancias de los átomos involucrados en la formación de puentes de hidrógeno, distancias interatómicas y los ángulos que los conforman. Finalmente se estudió mediante simulaciones sólido-líquido la solubilidad de la nifedipina en agua, posteriormente se realizó la mezcla ternaria compuesta por nifedipina-agua-formamida para cuantificar el grado de solubilidad de la nifedipina en una solución acuosa de formamida-agua.

Capítulo 1

Introducción

En este capítulo daremos una breve descripción relacionada con cocristales y de las interacciones moleculares que participan.

1.1 Cocristales

Uno de los problemas más frecuentes en la formulación de un ingrediente farmacéutico activo (IFA) lo constituye su baja solubilidad en agua, generalmente un principio activo presenta un comportamiento hidrofóbico, lo cual lo hace un problema importante en la administración de medicamentos en pacientes. La manera más simple de afrontar este inconveniente es tratar de solubilizar el principio activo no hidrosoluble mediante la generación de una nueva fase sólida. Es necesario mencionar que el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS: Biopharmaceutics Classification System), permite diferenciar los fármacos de acuerdo a sus propiedades de solubilidad y permeabilidad, con el fin de establecer sus potenciales propiedades de absorción, tras su administración por vía extravasal, fundamentalmente por vía oral[0].

Esta clasificación tiene en cuenta la dosis de fármaco que debe administrarse para conseguir efectos terapéuticos dada su relación con la disolución en medio acuoso, la cual para ser aceptable no debe superar la concentración de saturación. Esto se debe a que los fármacos deben estar en estado disuelto para poder ser absorbidos. La solubilidad y la permeabilidad son los parámetros clave para el efecto terapéutico de un fármaco. La solubilidad es uno de los parámetros más importantes para alcanzar la concentración deseada del fármaco en la circulación sistémica de la respuesta farmacológica. En la literatura [0] se puede encontrar que más del 92% de los fármacos enumerados en la Farmacopea de los Estados Unidos presentan baja solubilidad [0]. Además, se reconoce que en general en las compañías farmacéutica que en promedio más del 40% de los fármacos candidatos recién descubiertos tienen una solubilidad pobre en agua [0].

Una alternativa para atacar este problema es a través de cocrystalos. La formación de cocrystalos es una estrategia útil para mejorar la solubilidad y biodisponibilidad de fármacos poco solubles en agua. Los cocrystalos farmacéuticos son sólidos cristalinos constituidos por un IFA y un coformador, los cuales se encuentran en la misma celda cristalina [0].

La búsqueda de nuevos cocrystalos farmacéuticos es competencia de la industria farmacéutica que está implicada en la formación, diseño e implementación de formas sólidas IFA que sean estables a temperatura ambiente. Un cocrystal es un sistema multicomponente en el que un componente es el principio activo y puede contener dos o más moléculas diferentes en la misma celda unitaria de la red cristalina, que son sólidos a temperatura ambiente y se unen mediante la interacción de grupos funcionales polares lo que resulta en la formación de puentes de hidrógeno [0, 0, 0].

Un IFA puede existir en una variedad de formas en estado sólido, que incluyen: polimorfos, solvatos, hidratos, sales; cocrystalos y formas amorfas, ver fig. 1.1. Cada forma exhibe propiedades fisicoquímicas únicas que pueden influir profundamente en la estabilidad, biodisponibilidad, manufactura y otras características del rendimiento del IFA formulado [0, 0, 0].

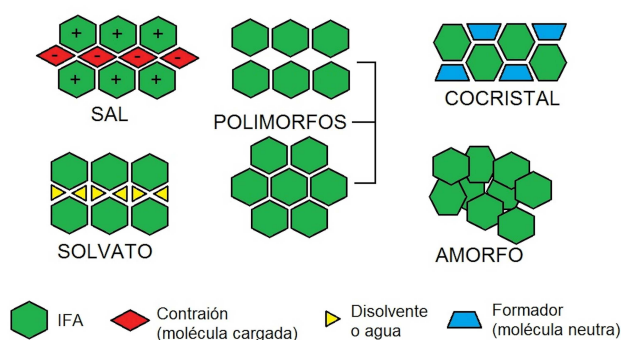


Figura 1.1: Diferentes formas sólidas de un principio activo farmacéutico (IFA): polimorfos, hidratos/solvatos, sales y cocrystalos. Active pharmaceutical ingredient por sus siglas en inglés se escribe (API), mejor conocido como IFA en español.

La Food and Drug Administration (FDA) clasifica a los cocrystalos farmacéuticos como “complejos moleculares disociables IFA-excipiente”, en el que el agente cocrystalizante se considera como un excipiente. Por lo tanto, un IFA que ha sido procesado con un excipiente cocrystalizante debe ser tratado como un producto intermediario farmacéutico [0, 0].

Para la solicitud de nuevos fármacos que contengan cocrystalos farmacéuticos, se debe cumplir con dos criterios:

- Que el IFA y el excipiente (coformador) se encuentren en forma neutra y que interactúen de manera no iónica.
- Que la disolución completa entre el coformador y el IFA ocurra antes de que este último llegue a su sitio de acción farmacológica. Es decir, que en el trayecto del aparato digestivo, el fármaco sea liberado de la interacción con el coformador para que en el intestino delgado atraviese membrana y pase al torrente sanguíneo donde se unirá a su sitio blanco.

Un cocrystal IFA-coformador que cumple con estas condiciones se considera como un cocrystal farmacéutico y obtiene la clasificación regulatoria de producto intermediario, el cual no se considera como un nuevo IFA, sino como un intermediario farmacéutico cocrystalino. El hecho de que en un cocrystal todos los componentes sean sólidos a condiciones ambientales tiene consideraciones prácticas: los cocrystalinos pueden prepararse en estado sólido, tienden a ser más estables al calor que los solvatos o hidratos y hay un diseño o un aspecto de la ingeniería cristalina de los cocrystalinos que los distingue de los solvatos. Mientras estos últimos son conocidos porque a menudo son el resultado inesperado de una cristalización desde una solución, los cocrystalinos farmacéuticos representan una amplia clase de compuestos menos explorada [0].

La principal diferencia entre solvato y los cocrystalinos está en el estado físico de los componentes que lo conforman: siempre que uno de los componentes se encuentren en estado líquido a temperatura ambiente se les denomina solvatos; siempre que los componentes se encuentran en estado sólido a temperatura ambiente se les denomina cocrystalinos. En cambio las sales son el resultado de una reacción ácido/base entre un IFA y una sustancia ácida o básica. Por otra parte, las propiedades físicas de algunos cocrystalinos farmacéuticos que se han estudiado con detalle indican diferencias respecto a las de los IFA puros. Por ejemplo, los puntos de fusión de los cocrystalinos preparados de algunos IFA han resultado ser superiores a los de los componentes individuales. Por otra parte, algunos fármacos presentan problemas de higroscopicidad, es decir, absorben humedad del medio ambiente, más bien agua que se encuentra dentro de las redes de los fármacos cristalinos pero que no se halla unida de manera covalente a ninguna molécula o ión. A pesar de ello, dicha agua de cristalización debe interactuar con otros átomos e iones porque de otra manera no estaría incluida dentro de la red cristalina. Cuando el agua de cristalización está asociada a una sal el resultado se denomina hidrato. Volviendo al tema de la higroscopicidad, la humedad es un factor que afecta considerablemente la estabilidad de los medicamentos, además de ser un medio propicio para el crecimiento de bacterias, hongos y de reacciones de oxidación de los componentes de los medicamentos que se manifiestan con el ablandamiento

de tabletas y cambios de color. Por lo tanto, es necesario seleccionar coformadores que sean sólidos a temperatura ambiente y que tengan grupos funcionales que sean donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno.

Otra importante propiedad intrínseca de los IFA es la estabilidad respecto a la hidratación, ya que la formación de hidratos altera el comportamiento físico. También los cocrystalales han demostrado ser útiles en esta área, como en algunos sistemas de la cafeína [0]. Así, el cocrystal cafeína-ácido oxálico ha resultado ser más estable frente a una humedad relativa del 98% que la cafeína sola. Otros estudios han comparado la disolución de cocrystalales respecto a la forma cristalina y amorfa de un IFA en concreto. En el caso del fármaco itraconazol, los cocrystalales se han comportado, en general, de forma similar a la forma amorfa, obteniéndose valores de 4 a 20 veces de mayor concentración en los perfiles de disolución con respecto a la forma cristalina [0, 0].

En otro caso se ha demostrado que la velocidad de disolución acuosa del cocrystal con el ácido glutárico de un IFA en desarrollo era 18 veces superior a la de la forma cristalina pura. Estudios realizados en perros han puesto de manifiesto que este cocrystal también incrementaba la biodisponibilidad en el plasma comparado con la forma cristalina pura, ver fig. 1.2 [0, 0].

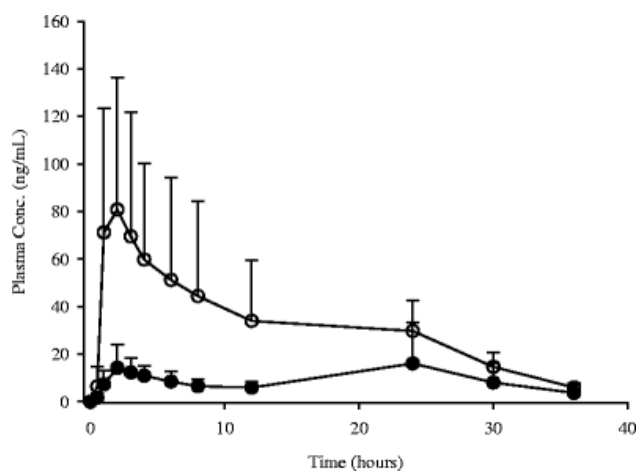


Figura 1.2: El estudio de biodisponibilidad de la concentración plasmática de fármaco en perros demuestra un incremento de aproximadamente 4 veces mayor (círculos vacíos) con respecto a la forma cristalina (círculos rellenos) y también se puede ver por área bajo la curva.

Es necesario mencionar que con frecuencia, los agentes de cocrystalización son seleccionados con base al número de donantes y los aceptores de enlaces de hidrógeno y perfiles toxicológicos [0]. La importancia en la formación de cocrystalales se debe a que son complejos moleculares cristalinos que a menudo se basan en agregados mantenidos mediante enlaces de hidrógeno u otras interacciones direccionales no covalentes entre moléculas neutras de un IFA y los coformadores con una estequiometría definida. Los cocrystalales dependen

de las interacciones como los enlaces de hidrógeno, $\pi - \pi$, e interacciones de Van der Waals; sin embargo, el enlace de hidrógeno es el más frecuente [0, 0].

En un estudio reciente, expresa que los IFA que son rígidos y altamente simétricos, poseen bajo peso molecular por lo que son más propensos a cocrystalizar [0, 0, 0]. Predecir si una reacción de cocrystalización tendrá éxito no es posible en este momento, por lo tanto las reacciones deben llevarse a cabo experimentalmente en condiciones variadas con diferentes técnicas para encontrar los cocrystalos disponibles. En consecuencia, los métodos de simulación molecular pueden ser una alternativa para tratar de predecir la formación de un cocrystal empleando herramientas de dinámica molecular (DM). El propósito es lograr entender la estabilidad y tratar de presagiar la formación de los sistemas que forman cocrystalos y mejorar sus deficiencias en medios acuosos.

El presente estudio computacional de cocrystalos tiene el propósito de mejorar la solubilidad de la nifedipina un IFA que es prácticamente insoluble en agua. Experimentalmente se utiliza el coeficiente de reparto para indicar el carácter hidrófilo o hidrófobo de una sustancia, es decir su mayor o menor tendencia a disolverse en disolventes polares (como el agua) o en disolventes apolares (como los disolventes orgánicos). Los coeficientes de partición o reparto son usados, por ejemplo, para estimar la distribución de fármacos en el cuerpo. Debido a que el IFA presenta deficiencias en mezclas de solución acuosa (agua) por su naturaleza hidrofóbica, es necesario tener un conocimiento de los grupos funcionales presentes en la molécula para seleccionar a los candidatos a "coformadores" más idóneos que permita mejorar sus propiedades fisicoquímicas en solución acuosa. Experimentalmente se conoce que existen coformadores que se autoensamblan con la nifedipina, entre ellas se encuentra a la formamida. Ésta última tiene una alta constante dieléctrica y es altamente soluble en agua, por otro lado, la nifedipina contiene aceptores y donadores de enlaces de hidrógeno; los sintones son grupos funcionales que se complementan y que pueden actuar como aceptores o donadores de hidrógeno.

La propiedad macroscópica en líquidos que está relacionada con estas interacciones por enlaces de hidrógeno es la constante dieléctrica, por lo tanto, es necesario verificar si las cargas del campo de fuerza OPLS/AA (Optimized potentials for liquids simulations with all atoms) [0, 0] reproduce esta propiedad para los sistemas líquidos (ácido fórmico, piridina y formamida). Si no se reproduce, se tendría que modificar las cargas eléctricas y/o a la geometría para mejorar la constante dieléctrica, y también modificar los parámetros de

Lennard-Jones para que reproduzca la curva de coexistencia líquido-vapor y la tensión superficial [0, 0].

Para eso se necesitó validar si los campos de fuerza existentes en moléculas que interactúan por enlaces de hidrógeno reproducen propiedades termodinámicas en fase líquida y en el equilibrio líquido-vapor y comparar directamente con el experimento. Por lo tanto, fue necesario parametrizar a las moléculas antes mencionadas individualmente para que cumplierán con ciertas propiedades objetivo y posteriormente utilizarlas para realizar mezclas. En resumen, en esta tesis se establece una metodología que por medio de cálculos de estructura electrónica y simulaciones con dinámica molecular permite caracterizar la formación y la estabilidad de cocristales de moléculas simples, utilizando los parámetros del campos de fuerza OPLS/AA que fue desarrollado para líquidos y que se encuentran en la literatura. Cabe mencionar que aún no se encuentran estudios computacionales de cocristales empleando herramientas de simulación molecular, aunque si existen estudios empleando estudios *ab initio*. Para hacer el estudio se han elegido a los cocristales porque se conoce información estructural obtenida de información de difracción de rayos X de la base de datos de Cambridge Structural Database.

Como primer punto de partida, se estudiaron los sistemas cristalinos de ácido fórmico/piridina e isonicotinamida/formamida a 183 K y 150 K respectivamente. Con este tipo de estudio se puede determinar propiedades termodinámicas y medir puntos de fusión y solubilidad entre componentes y el papel importante del agua como solvente universal, ya que rompe las interacciones de puentes de hidrógeno, es decir, el proceso de asociación de moléculas de un disolvente con moléculas de un soluto.

Cabe mencionar que en un estudio en 2012, Coleman *et al.* [0] hicieron la simulación con dinámica molecular de 146 líquidos orgánicos para obtener la densidad, la constante dieléctrica, la tensión superficial, el cambio de entalpía de vaporización, el calor específico, la compresibilidad isotérmica y el coeficiente de expansión térmica. Para tal efecto usaron los campos de fuerza OPLS/AA, GAFF, CHARMM y General Force Field (GenCharmm) [0, 0, 0, 0]. Encontraron que todos campos de fuerza no reproducen la constante dieléctrica de la mayor parte de los líquidos orgánicos con una alta polaridad, los mencionados campos de fuerza predicen una constante dieléctrica muy por debajo del valor experimental y además la solubilidad de una molécula depende de manera importante de las fuerzas intermoleculares como las interacciones de van der Waals y de Coulomb. Tampoco se reproduce satisfactoriamente el valor experimental de la tensión superficial. Los valores calculados en ambas propiedades fueron sistemáticamente menores a los experimentales como se muestra en la fig. 1.3, mientras que las otras propiedades comparan razonablemente bien con los datos experimentales. Los campos de fuerza fallan en

reproducir la tensión superficial y la constante dieléctrica.

En el desarrollo de potenciales es común que las cargas sobre los átomos en una molécula se obtengan a partir de cálculos cuánticos de moléculas aisladas $[0, 0, 0, 0]$ y a su vez dependen en gran medida del nivel de teoría. Para los campos de fuerza como: OPLS/AA, GAFF,CHARMM se obtuvieron las cargas de cálculos *ab initio* de alta precisión de moléculas en fase aislada. La constante dieléctrica en simulaciones computacionales esta relacionado con las fluctuaciones del momento dipolar del sistema. El momento dipolar de una molécula tienen que ser escalado linealmente con el fin de tomar en cuenta el campo eléctrico que se ejerce sobre las moléculas en fase líquida y reproducir el valor experimental de la constante dieléctrica de los campos de fuerza existentes. La distribución de carga y la geometría molecular desempeñan un papel importante para describir adecuadamente a la constante dieléctrica.

En el caso de la tensión superficial para sistemas inhomogéneos y las fases en coexistencia líquido-vapor dependen mucho del truncamiento del potencial. En los campos de fuerza GAFF y OPLS/AA las moléculas en fase gas tienen aproximadamente el mismo momento dipolar. La principal diferencia entre ambos campos de fuerza está en las reglas de combinación, GAFF usa las de Lorentz-Berthelot $[0, 0]$ mientras que OPLS/AA usa la regla geométrica $[0, 0]$ para las interacciones de corto alcance entre átomos de distinta especie.

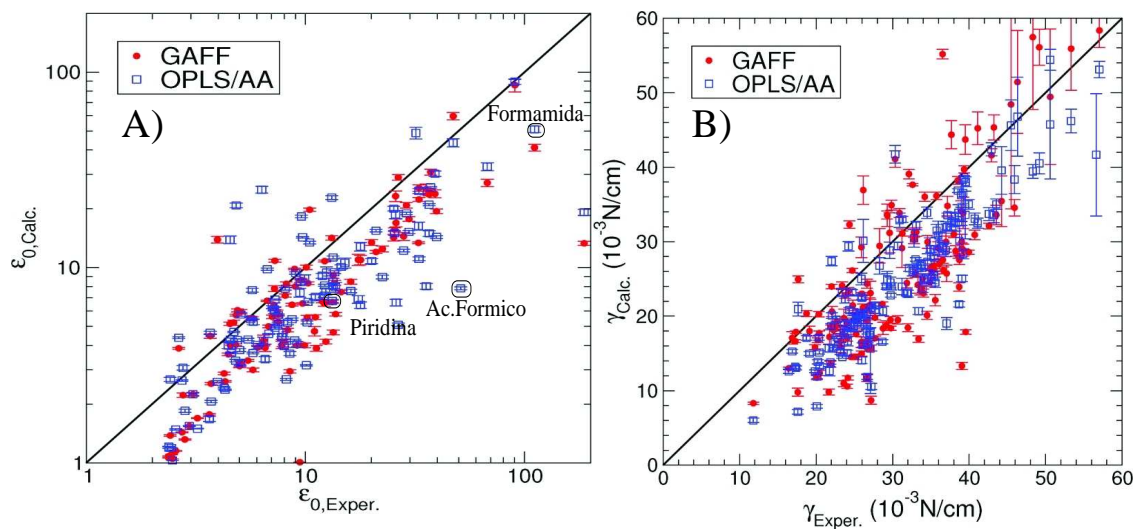


Figura 1.3: En el inciso a) se muestra la correlación entre los valores calculados y experimentales para la constante dieléctrica de líquidos orgánicos, reportados por Coleman y en b) la tensión superficial calculada contra el valor experimental.

Como puede observarse en la fig. 1.3, la mayoría de los líquidos orgánicos no reproducen satisfactoriamente la constante dieléctrica, para mayor información consultar la referencia [0], por lo tanto, ofrece un gran reto mejorar el potencial de interacción para que reproduzca ciertas propiedades objetivo. La constante dieléctrica (ϵ) es una propiedad macroscópica que juega

un papel importante en la solubilidad entre solventes con distinta polaridad, la importancia de los efectos polares se logrará a través de reproducir ϵ , ya que en mezclas se verá reflejado la naturaleza intrínseca de miscibilidad o inmiscibilidad.

La principal hipótesis de este trabajo es que si la constante dieléctrica calculada es distinta a la experimental se debe a una deficiencia en las cargas eléctricas o en su geometría. Por ejemplo, en el modelo de agua, uno de los mejores modelos que existen en este momento (TIP4P/2005, transferible intermolecular potential with 4 points) predice una constante dieléctrica [0] de 60 comparada con el valor experimental de 78. Utilizar la constante dieléctrica como una propiedad objetivo para parametrizar un campo de fuerza no es nuevo, Alejandro *et. al.*, [0, 0] desarrollaron dos modelos para el agua el TIP4Q y TIP4P/ ϵ y mostraron que el momento dipolar de una molécula se puede ajustar para reproducir el valor experimental de la constante dieléctrica, ver fig. 1.4 y después ajustaron los parámetros de Lennard-Jones para obtener varias propiedades del agua que dependen de la densidad. Esos modelos también describen varias propiedades de transporte y de estructura, entre ellos la temperatura de máxima densidad.

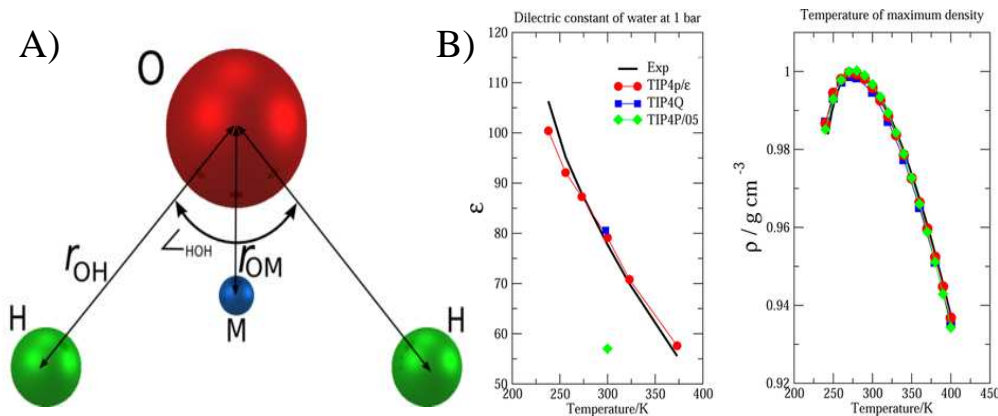


Figura 1.4: En el inciso a) se muestra la geometría del modelo TIP4P/ ϵ , y en b) se muestra los datos para la constante dieléctrica de los modelos reportados [0],[0],[0] y la temperatura de máxima densidad con respecto al valor experimental.

Por lo tanto, se ha desarrollado una nueva estrategia de desarrollo del campo de fuerza para fluidos moleculares en el grupo de Alejandro *et al* [0, 0]. Los parámetros intermoleculares son fijados para reproducir propiedades objetivo experimentales a temperatura ambiente y también la temperatura crítica. Las cargas eléctricas son elegidas para reproducir la constante dieléctrica. Los parámetros de Lennard-Jones (L-J), ϵ_{LJ} y σ_{LJ} son fijados para reproducir la tensión superficial en la interfase líquido-vapor y la densidad del líquido, respectivamente.

Las propiedades electrostáticas que conforman la asociación entre dos o más sintones moleculares que resultan como consecuencia de las cargas eléctricas

son los enlaces de hidrógeno y entonces es probable que las interacciones sean importantes en la formación de un cocristal. En este trabajo se trata de estudiar por medio de simulaciones con dinámica molecular a moléculas que forman dos sistemas cocristalinos, mencionados anteriormente debido a que tenemos información estructural de difracción de rayos X, ya que brindan información acerca de las distancias de los átomos involucrados en la formación de puentes de hidrógeno, distancias interatómicas y los ángulos de enlace que lo conforman [0] para comparar directamente con el experimento.

Ahora se dará una breve explicación del término sintón molecular que fue acuñado por Elias James Corey en el contexto de la química orgánica y se define como "unidades estructurales dentro de supermoléculas que se pueden formar y/o ensamblarse por medio de interacciones intermoleculares conocidas". Un sintón supramolecular es un patrón que se compone de moléculas y elementos supramoleculares. Cuando los patrones de cristal se repiten con regularidad, el patrón de interacciones puede ser llamado un sintón supramolecular [0].

Los sintones supramoleculares se clasifican en:

(A) Homosintón supramolecular: compuestos de idénticos grupos funcionales autocomplementarios (en este caso entre dos grupos de ácidos carboxílicos, dímeros de amida).

(B) Heterosintones supramoleculares: compuestos de diferentes grupos funcionales pero que se complementan (en este caso entre un ácido carboxílico y un grupo piridínico, el grupo de ácido carboxílico y el grupo amida).

Un solo componente que contienen grupos funcionales puede ser sostenido por homosintones supramoleculares, mientras que; los heterosintones supramoleculares pueden dominar en presencia de otros grupos funcionales competidores. Este concepto puede explicarse mejor con la ayuda de siguiente fig. 1.5.

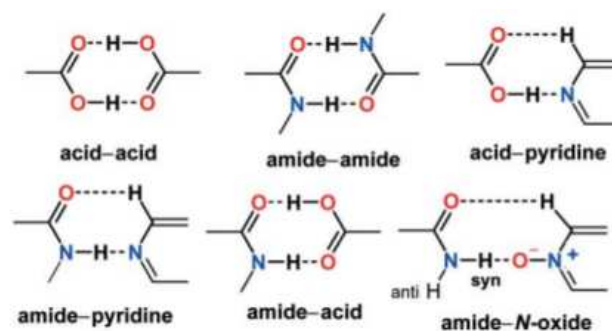


Figura 1.5: Los sintones supramoleculares más comunes en la ingeniería de cristales.

Generalmente los heterosintones son más robustos que los homosintones por ejemplo los heterosintones de ácido-amida son favorecidos sobre dímeros de ácidos carboxílicos y homodímeros de amida [0, 0, 0].

Dentro de una molécula, los átomos están unidos mediante fuerzas intramoleculares (enlaces iónicos, metálicos o covalentes, principalmente). Estas son las fuerzas que se deben vencer para que se produzca un cambio químico. Son estas fuerzas, por tanto, las que determinan las propiedades químicas de las sustancias.

Sin embargo existen otras fuerzas intermoleculares que actúan sobre distintas moléculas o iones y que hacen que éstos se atraigan o se repelan. Estas fuerzas son las que determinan las propiedades físicas de las sustancias como, por ejemplo, el estado de agregación, el punto de fusión y de ebullición, la solubilidad, la tensión superficial, la densidad, etc.

Por lo general son fuerzas débiles pero, al ser muy numerosas, su contribución es importante. La fig. 1.6 inferior resume los diversos tipos de fuerzas intermoleculares. A continuación se describe las fuerzas intermoleculares más importantes para comprender la formación de un cocrystal.

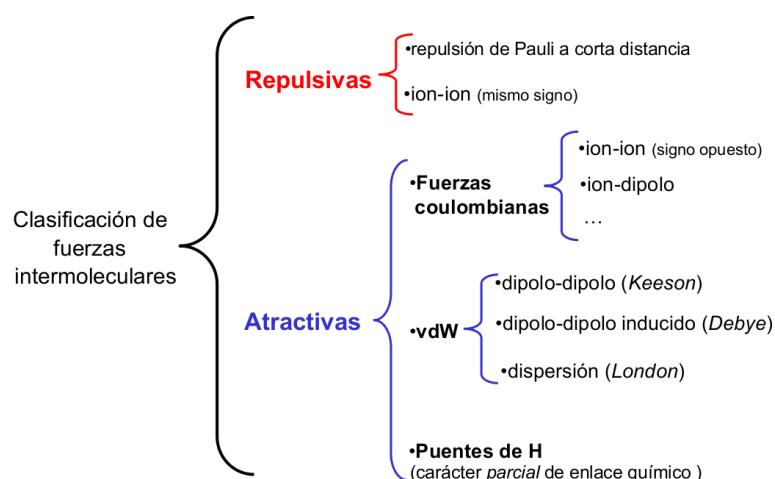


Figura 1.6: Fuerzas intermoleculares y fuerzas de van der Waals.

1.2 Fuerzas intermoleculares

Cuando las moléculas se encuentran lo suficientemente cercanas entre sí para ejercer influencias mutuas, se observan fuerzas de atracción y de repulsión. Si no hubiera fuerzas de atracción, toda la materia se encontraría en estado gaseoso, ya que no habría nada para mantener juntas a las moléculas en los estado sólido y líquido. El comportamiento de la materia en fases condensadas depende del equilibrio entre las fuerzas de atracción y repulsión [0, 0].

Estas fuerzas son las que determinan las propiedades físicas de las sustancias como el estado de agregación, el punto de fusión y de ebullición, la solubilidad, la tensión superficial, la densidad, etc.

La energía de vaporización de un líquido suministra una medida adecuada de la intensidad de las fuerzas intermoleculares, ya que es la energía requerida para sacar las moléculas del líquido y llevarlas a la fase gas. En las siguientes secciones se introducirán brevemente los distintos tipos de fuerzas intermoleculares que intervienen en la formación de cocristales [0, 0].

1.2.1 Fuerzas de van der Waals

También se usa en ocasiones como un sinónimo para la totalidad de las fuerzas intermoleculares. Estas fuerzas adhesivas entre las moléculas se llaman de van der Waals, del nombre de Johannes van der Waals, quién fue el primero en describirlas en 1873. Originalmente pensadas como pequeñas atracciones gravitacionales, las fuerzas de van der Waals son en realidad debidas a las interacciones electrostáticas entre moléculas [0, 0].

En fisicoquímica, las fuerzas de van der Waals, o interacciones de van der Waals, son las fuerzas atractivas o repulsivas entre moléculas, y son distintas de aquellas debidas al enlace covalente o a la interacción electrostática entre iones. El término incluye:

- la fuerza entre dos dipolos permanentes (fuerzas de Keesom o interacción dipolo-dipolo)
- la fuerza entre un dipolo permanente y un dipolo inducido (fuerzas de Debye)
- la fuerza entre dos dipolos inducidos instantáneamente (fuerzas de dispersión de London)

1.2.2 Fuerzas de dispersión de London

Las fuerzas de dispersión de London son un tipo de fuerza intermolecular, denominadas así por el físico alemán Fritz London, quien las investigó en 1930. Surgen entre moléculas no polares, en las que pueden aparecer dipolos instantáneos. Son más intensas cuanto más grande es la molécula, ya que los dipolos se pueden producir con más facilidad.

Así, los líquidos no polares, como los hidrocarburos alifáticos, tienen atracciones intermoleculares débiles, pero no tienen momento dipolar permanente. Sus interacciones pueden ser descritas por la mecánica cuántica, y son una función del movimiento aleatorio de la nube de electrónica que rodea cada molécula. De un instante a otro, los cambios aleatorios en la distribución de la nube electrónica causan fluctuaciones polares que aparecen en la superficie molecular. Aunque no se forma una configuración polar permanente, numerosas dipolos temporales se crean constantemente y desaparecen [0, 0].

Como se menciono antes, las moléculas no polares, como la del tetracloruro de carbono CCl_4 , la principal fuerza de atracción es la fuerza de dispersión de London, que surge de la interacción entre dipolos inducidos que se generan temporalmente en las moléculas. Por ejemplo, el CCl_4 no tiene momento dipolar permanente pero los electrones no están siempre distribuidos de manera uniforme. Cuando una molécula de CCl_4 se acerca a otra, en la que los electrones estén ligeramente desplazados, se induce un momento dipolar pequeño y temporal, de manera que los electrones en la molécula que se acerca se desplazarán ligeramente apareciendo una interacción atractiva entre dipolos.

Estos dipolos temporales solo duran una fracción de segundo y cambian continuamente. Sin embargo, se correlacionan de forma que su fuerza neta es de atracción. Esta fuerza de atracción depende del contacto superficial entre las moléculas y por tanto es proporcional al área molecular. El CCl_4 tiene un área superficial mayor que la del cloroformo (CCl_3) ya que un átomo de cloro tiene un área superficial mayor que un átomo de hidrógeno las fuerzas intermoleculares entre las moléculas de CCl_4 son más fuertes que las que aparecen entre las moléculas de CCl_3 . Las moléculas con cadenas lineales tienen más área de superficie, y por lo tanto mayores fuerzas de dispersión que las moléculas de cadena ramificada con el mismo peso molecular. Las fuerzas intermoleculares entre las moléculas de parafina son totalmente debidas a las fuerzas de dispersión, y por lo tanto dependen del tamaño de la molécula.

1.2.3 Fuerzas polares

Las fuerzas de dispersión están presentes en algún grado en todas las moléculas, pero en moléculas polares también hay fuerzas más fuertes. Algunos elementos atómicos atraen a los electrones con más fuerza que otros y, cuando los electrones son compartidos desigualmente entre los átomos individuales, se crean dipolos permanentes. Si la molécula es simétrica, estos

dipolos pueden cancelarse. Si, por otro lado, la densidad de electrones está desequilibrada de forma permanente, con algunos átomos que albergan una parte mayor de la distribución de carga, la propia molécula será una molécula polar. La polaridad de una molécula está relacionada con su composición atómica, su geometría, y su tamaño. El agua y el alcohol son fuertemente polares, el tolueno es sólo ligeramente polar, y los hidrocarburos parafínicos tales como el hexano se considera no polar [0].

Las moléculas polares tienden a organizarse por medio de fuerzas de atracción intermolecular dipolo-dipolo, llamadas interacciones Keesom. Son atracciones direccionales que dependen de las mismas características en cada molécula. Debido a que las interacciones Keesom están relacionados con arreglos moleculares, que son dependientes de la temperatura, las altas temperaturas causan un mayor movimiento molecular y por lo tanto una disminución en las interacciones Keesom [0].

Por otro lado, cualquier molécula, incluso si no es polar, se polariza temporalmente en la vecindad de una molécula polar, de modo que se induce un dipolo y las moléculas se atraen mutuamente. Estas fuerzas dipolo-dipolo inducido, se denominan interacciones de Debye. El de inducción de Debye y los efectos de orientación de Keesom, se consideran similares en términos del comportamiento de la solubilidad y se conocen colectivamente como interacciones polares [0, 0].

1.2.4 Potencial de Lennard-Jones

El potencial de Lennard-Jones (L-J) describe razonablemente bien las interacciones entre los átomos de líquidos monoatómicos y las interacciones tipo van der Waals entre átomos de moléculas diferentes. El uso muy frecuente del potencial de L-J se debe a su sencillez, ya que con dos parámetros se puede obtener con gran precisión el diagrama de fases de un componente o de mezclas.

El potencial de Lennard-Jones que involucra a los parámetros de σ y ϵ , está dado por,

$$U_{LJ}(r) = 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right]$$

donde σ es una medida del diámetro de los átomos que interaccionan y ϵ es un parámetro que representa la medida de la atracción entre los sitios en moléculas distintas, y r_{ij} es la distancia entre dos partículas. Los parámetros de σ y ϵ usados en nuestras simulaciones se ajustaron para reproducir datos experimentales.

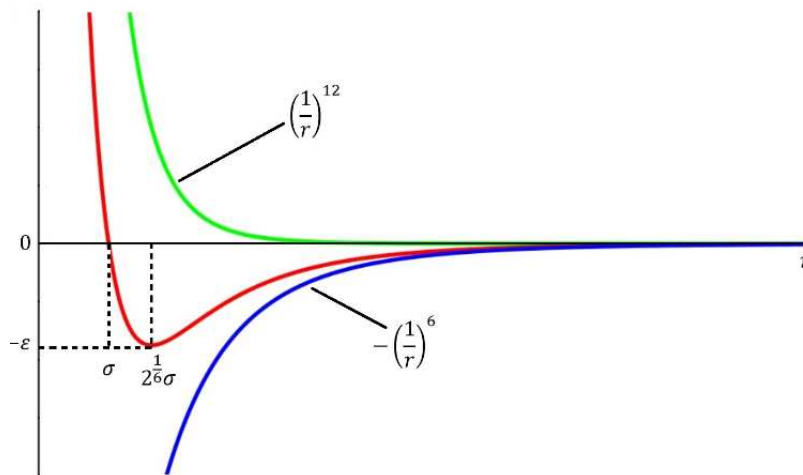


Figura 1.7: Un par de átomos o moléculas neutros están sujetos a dos fuerzas distintas en el límite de una gran separación y de una pequeña separación: una fuerza atractiva actúa a grandes distancias (fuerza de Van Der Waals, o fuerza de dispersión) y una fuerza repulsiva actuando a pequeñas distancias (el resultado de la sobreposición de los orbitales electrónicos, conocido como la repulsión de Pauli) [0].

Cuando $r \rightarrow \infty$ el potencial es atractivo y decae en r^{-6} que corresponde a la dispersión de London. El potencial alcanza su mínimo en $r_{\min} = 2^{\frac{1}{6}}\sigma$ y cuando $r > r_{\min}$ las atracciones repulsivas se vuelven atractivas. Conforme $r \rightarrow 0$, el potencial se vuelve repulsivo en r^{-12} , esto corresponde al principio de exclusión de Pauli.

Objetivos

Este breve capítulo menciona los objetivos generales y particulares del presente trabajo con la finalidad de puntualizar los alcances de la tesis.

Objetivo general

Estudiar la formación y la estabilidad de sintones supramoleculares que interaccionan con puentes de hidrógeno y que tienen interés en la industria farmacéutica (cocristales). Verificar si los campos de fuerza existentes para moléculas que se autoensamblan reproducen propiedades termodinámicas en fase líquida y en el equilibrio líquido-vapor así como propiedades estructurales de los cocristales, de lo contrario mejorarlos. Estudiar la solubilidad del ingrediente farmacéutico activo nifedipina tanto en agua como en soluciones acuosas con la formamida.

Objetivo particular

El objetivo de este trabajo fue establecer una metodología que, mediante la modificación de los parámetros intermoleculares del campo de fuerza de OPLS/AA permita obtener mediante simulaciones moleculares la constante dieléctrica y densidad en fase líquida así como la tensión superficial en la interfase líquido-vapor tal que los resultados sean comparables a los datos experimentales a distintas condiciones de temperatura y presión.

Con los potencial de interacción reportados en la literatura y con los parametrizados estudiar la estabilidad de los cocristales del ácido fórmico-piridina e isonicotinamida-formamida. Finalmente estudiar, mediante simulaciones sólido-líquido la solubilidad de nifedipina en agua y en una mezcla con agua-formamida.

Capítulo 2

Dinámica molecular

La Dinámica Molecular es una técnica de simulación por computadora en la que se permite que átomos y moléculas interactúen, permitiendo una descripción del movimiento de las partículas al resolver las ecuaciones de Newton. Originalmente fue concebida dentro de la física teórica, aunque hoy en día se utiliza en diversos campos como en la química, biofísica y ciencia de materiales. Su campo de aplicación va desde superficies catalíticas hasta sistemas biológicos como las proteínas. Por otro lado, las interacciones entre las partículas se modelan con un campo de fuerza aproximado, cada término en el campo de fuerza tiene una expresión derivada de la energía potencial. Dentro de las diferentes formas funcionales para determinar los parámetros de potencial, en el desarrollo de un campo de fuerzas, se encuentran las interacciones de corto y largo alcance. Hay ciertas propiedades objetivo que al ajustar los parámetros del potencial del campo de fuerza reproduzcan propiedades termodinámicas. La simulación molecular es una poderosa herramienta que complementa al experimento a modo de proporcionar a través de la comprensión mecanística una resolución atómica y permitiendo la estimación de las cantidades termodinámicas [0, 0].

El punto de partida para simular un sistema físico-químico es definir con claridad el problema en cuestión: que tipo de propiedades termodinámicas nos interesa estudiar y determinar que parámetros están relacionados con esas propiedades, más adelante se dará el detalle de la relación parámetro-propiedad. En función de ello debemos decidir el número de partículas a usar, cuales serán las variables de control, que tipo de promedios debemos calcular, en que ensamble llevar a cabo la simulación. Una vez que obtenemos la trayectoria en el espacio de fases para un sistema de partículas. Podemos analizar estas trayectorias para obtener de allí propiedades físicas macroscópicas que serán comparadas con el valor experimental.

Desde un punto de vista teórico, la naturaleza intrínseca desordenada de los líquidos hace casi imposible el desarrollo de teorías o modelos que describan

diferentes fenómenos físico-químicos como pueden ser los diferentes cambios de fase. Una alternativa ampliamente usada en las dos últimas décadas para estudiar tales sistemas consiste en la realización de simulaciones numéricas donde se reproduzcan los movimientos moleculares. Si bien la Mecánica Cuántica establece sin ambigüedad cuál es la evolución de un sistema mediante la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo, en la práctica; sin embargo, el costo computacional necesario para la resolución de esta ecuación crece muy rápidamente con el número de grados de libertad del sistema, de modo que resulta difícil resolver para sistemas con muchas moléculas debido a las limitaciones computacionales. Por otro lado tenemos la mecánica clásica con la cual se puede estudiar la evolución de un sistema de cientos de partículas mediante lo que se le suelen denominar simulaciones de Dinámica Molecular DM [0, 0]. De hecho, la DM es la herramienta cotidiana para la simulación de líquidos puros obteniendo excelentes resultados. En su aplicación se deben considerar al menos tres factores fundamentales:

- El número de partículas que pueden incluirse en la simulación es finito (típicamente entre cientos y miles de átomos) debido a limitaciones computacionales, mientras que un líquido real evidentemente contiene un número mayor. Por eso, es necesario restringir nuestro estudio a una porción del líquido, una celda, y suponer que el movimiento de las partículas de dicha celda es idéntico al de las adyacentes. Esta aproximación se denomina condiciones periódicas de frontera.
- Clásicamente, la posición de cada uno de los N átomos en un sistema queda especificado por 6 variables, tres coordenadas y tres momentos, de modo que el número de variables a propagar es $6N$. Por lo tanto, es necesario recurrir a algoritmos de propagación que conjuguen eficiencia computacional y precisión, como pueden ser los algoritmos de Verlet de Posiciones, Verlet de Velocidades o nueva generación de algoritmos reversibles explícitos y simples basados en la formulación del operador de Liouville de la mecánica hamiltoniana y que es el generalmente usado [0, 0, 0].
- Las simulaciones han de reproducir propiedades termodinámicas que corresponden a los procesos que se simulan, habitualmente en condiciones de temperatura y presión constantes. Para simular un sistema a temperatura constante se han desarrollado algoritmos capaces de mantener la energía cinética media de los átomos invariante, como son el escalado de las velocidades o la utilización de los denominados

termostatos de Nosé-Hoover [0].

En este contexto las ecuaciones de Newton de las N partículas interactuantes del sistema se resuelven numéricamente [0, 0], lo que permite generar las configuraciones sucesivas del sistema, es decir, las posiciones y velocidades de las partículas en instantes de tiempo sucesivos.

Dadas las posiciones $\mathbf{r}_i(0)$ y velocidades iniciales $\mathbf{v}_i(0)$ de las N partículas, la evolución temporal de cada una se describe por medio de la segunda ley de Newton:

$$m_i \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2} = \mathbf{F}_i(\mathbf{r}_i), \quad i = 1, 2, \dots, N$$

donde \mathbf{F}_i es la fuerza que actúa sobre la partícula i , m_i es su masa ubicada y su posición es \mathbf{r}_i . Suponiendo que la fuerza es conservativa, esta se obtiene a través del gradiente de la energía potencial total del sistema $U(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)$.

$$\mathbf{F}_i(\mathbf{r}_i) = -\nabla_{\mathbf{r}_i} U(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)$$

donde se considera que es aditivo a pares, es decir, $U = \sum_{i,j} u_{ij}(r)$, donde $u_{ij}(r)$ es el potencial de interacción entre el par de partículas i y j , colocadas en las posiciones \mathbf{r}_i y \mathbf{r}_j , separadas una distancia $r = |\mathbf{r}_{ij}| = |\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|$. De esta manera, el éxito de una simulación de dinámica molecular depende de una descripción adecuada del sistema en términos del potencial de interacción por pares.

Las etapas principales de una dinámica molecular consisten en:

- Dar los parámetros que describen al sistema, es decir, el número de partículas, la densidad, la temperatura, la presión, el paso de integración de las ecuaciones de movimiento, los parámetros del potencial de interacción.
- Proporcionar la configuración inicial del sistema, es decir, seleccionar las posiciones y velocidades iniciales de las N partículas, donde se puede partir de una conformación uniformemente arreglada, para evitar traslape entre partículas o por medio de una distribución de Maxwell-Boltzman.

- Integrar las ecuaciones de movimiento de Newton. Este punto es la parte central de la simulación y requiere la discretización del tiempo, en pasos de tiempo Δt .
- Después de integrar las ecuaciones de movimiento con un paso de tiempo dado y calcular la propiedad de interés en ese instante, el procedimiento se repite un número de iteraciones definido, esto depende de la propiedad a calcular. Concluido el ciclo de dinámica molecular se obtienen las cantidades promedio de las propiedades de interés.

2.1 Potencial de interacción

El potencial de interacción es una función matemática que contiene muchos parámetros moleculares que en nuestro caso se van a ajustar para reproducir propiedades experimentales. El potencial que es empleado en la simulación consiste de dos partes: una referente a la interacción entre diferentes moléculas o entre átomos dentro de la misma molécula separados por más de tres enlaces (**potencial intermolecular**) y el que existe entre átomos de una misma molécula separados por hasta tres enlaces (**potencial intramolecular**), como se muestra en la ecuación

$$U(r) = U_{inter}(r) + U_{intra}(r)$$

La parte intramolecular del potencial es representada por osciladores armónicos para enlaces que contienen dos y tres átomos. El potencial entre cuatro átomos es una función periódica en cosenos o también puede ser un oscilador armónico. La parte intermolecular contiene interacciones de corto alcance descritas por el potencial de Lennard-Jones y de largo alcance dadas por el potencial de Coulomb. Ambas funciones varían inversamente con la distancia de separación entre los átomos $[0, \infty]$.

Por otra parte, el término campo de fuerza se refiere a los parámetros del potencial utilizado para calcular las fuerzas y resolver las ecuaciones de movimiento clásicas en simulaciones de dinámica molecular $[0, \infty]$.

Las fuerzas que actúan entre los átomos se conocen como fuerzas de interacción, las cuales determinan las propiedades y estructura de la materia en sus diferentes fases. Pueden ser intramoleculares e intermoleculares. La parte intramolecular del potencial es representada por potenciales de tipo armónico entre los átomos de la misma molécula, mientras que la contribución intermolecular está compuesta por contribuciones de corto y largo alcance, y son representadas por funciones que varían inversamente

con la distancia de separación entre los átomos de diferentes moléculas. Las interacciones intramoleculares se llevan a cabo entre los átomos que componen a la molécula. Las interacciones intermoleculares se reproducen entre átomos de diferentes moléculas o entre átomos de la misma molécula separados por más de tres enlaces [0, 0].

Es importante mencionar que la parte intra e intermolecular se obtienen de cálculos de estructura electrónica, de los cuales los más usados son los basados en la función de onda y teoría de funcionales de la densidad (DFT) [0], y posteriormente modificar los parámetros de Lennard-Jones para que reproduzcan propiedades como la densidad y la entalpía de vaporización.

2.1.1 Campo de fuerza OPLS/AA

Fue desarrollado por Jorgensen y colaboradores [0, 0] en la Universidad de Purdue y en la Universidad de Yale, New Haven (Connecticut). El campo de fuerza OPLS/AA utiliza la siguiente forma funcional:

$$U_{intra}(r, \theta, \phi) = \sum_{bonds} \frac{1}{2} k_r (r_{ij} - r_0)^2 + \sum_{angles} \frac{1}{2} k_\theta (\theta_{ijk} - \theta_0)^2 + \sum_{diedral} C_n (Cos\phi)^n \quad (2.1)$$

$$U_{inter}(r) = \sum_i^a \sum_j^b \left\{ 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right\} f \quad (2.2)$$

El primer sumando de la ecuación 2.1 es para las distancias de enlace con r_0 y k_r , las distancias de enlace de equilibrio y constante del resorte, respectivamente, r_{ij} es la distancia entre los átomos i y j [0, 0, 0, 0]. El segundo sumando es para los ángulos de enlace con θ_0 y k_θ el ángulo de enlace de equilibrio y la constante del resorte, respectivamente. El tercer término corresponde al potencial de Ryckaert-Bellemans que es una expansión en series de Taylor del coseno del ángulo diedro, truncada hasta el sexto orden. Los sumandos de la ecuación 2.2 corresponde a las interacciones intermoleculares con σ_{ij} y ϵ_{ij} los parámetros de Lennard-Jones que están relacionados con el diámetro de los átomos y la atracción entre ellos, respectivamente. La interacción electrostática está descrita a partir de la ley de Coulomb que involucra a las cargas q_i de los átomos en la molécula.

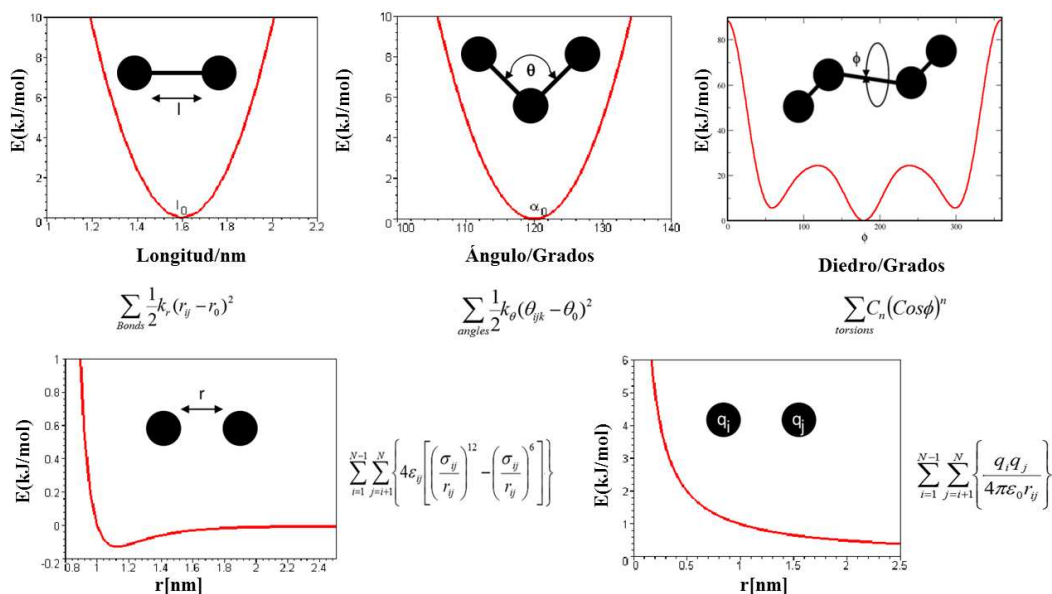


Figura 2.1: Se muestran las diferentes contribuciones al potencial de interacción tal como los osciladores armónicos para la distancias y ángulos de enlace así como los ángulos diedros de Ryckaert-Bellemanns. También se muestra el término de las interacciones de van der Waals representados por el potencial de Lennard-Jones y la parte Coulómbica.

En la ecuación 2.2 las interacciones entre átomos separados por tres enlaces en una misma molécula el valor del factor f es igual a 0.5. Para átomos separados por mas de tres enlaces o en distintas moléculas $f=1$. Estos factores se aplican sólo en el potencial OPLS/AA.

En la fig. 2.1 se muestra graficamente los diferentes términos del potencial: las distancias de enlace y los ángulos de enlace fluctúan alrededor de sus valores de equilibrio. El potencial del ángulo diedro es una función periódica en donde el ángulo puede tomar cualquier valor dentro de 360° . El potencial del ángulo diedro en la fig.2.1 es simétrico alrededor de 180° . También se muestran los potenciales de Lennard-Jones y de Coulomb, este último para dos átomos con la misma carga. El potencial de Lennard-Jones es una combinación de fuerzas atractivas de van der Waals debido a las interacciones dipolo-dipolo y fuerzas de repulsión actuando a pequeñas distancias debido a la sobreposición de los orbitales electrónicos, conocidos como la repulsión de Pauli.

2.1.2 Parámetros del potencial

Para sistemas constituidos por moléculas en donde se incluyen todos los átomos los parámetros intramoleculares y las cargas en ellos se obtienen usando la química cuántica. Para obtener los parámetros de Lennard-Jones se usan simulaciones de dinámica molecular o Monte Carlo de tal forma que reproduzcan propiedades fisicoquímicas.

Jorgensen y colaboradores [0] fueron pioneros en el desarrollo de campos de fuerza aplicados a moléculas orgánicas en fase líquida. De hecho los campos de fuerza OPLS/AA, CHARMM, GAFF y AMBER [0, 0, 0, 0] fueron desarrollados para péptidos y proteínas utilizando los cálculos de la química cuántica para obtener parámetros intramoleculares y las cargas parciales en cada átomo. Para esos campos de fuerza, los parámetros de Lennard-Jones (σ_{LJ} y ϵ_{LJ}) se ajustan en simulaciones numéricas para reproducir la densidad experimental (ρ) y entalpía de vaporización (ΔH_v). Los parámetros de Lennard-Jones para la interacción entre átomos de diferente tipo, en moléculas diferentes, se muestra a continuación:

- Lorentz-Berthelot se usa para GAFF

$$\begin{aligned}\sigma_{ij} &= \frac{1}{2}(\sigma_{ii} + \sigma_{jj}) \\ \epsilon_{ij} &= (\epsilon_{ii}\epsilon_{jj})^{1/2}\end{aligned}$$

- OPLS/AA y el nuestro que está parametrizado, los calculamos con la regla geométrica,

$$\sigma_{ij} = (\sigma_{ii}\sigma_{jj})^{1/2} \quad \epsilon_{ij} = (\epsilon_{ii}\epsilon_{jj})^{1/2}$$

Los diferentes campos de fuerza mencionados excepto OPLS/AA usan la regla de mezclado de Lorentz-Berthelot para las interacciones entre átomos de diferente tipo, en cambio el original de OPLS/AA y el nuestro que están parametrizado para cumplir con ciertas propiedades termodinámicas. En el método original OPLS/AA usaron la densidad en fase líquida y el ΔH_v mientras que en nuestro trabajo usaremos a la constante dieléctrica para reparametrizar las cargas atómica, la tensión superficial en el equilibrio líquido-vapor para encontrar los valores óptimos de ϵ_{LJ} y la densidad del líquido para encontrar los valores óptimos de σ_{LJ} . Hemos encontrado que hay una correlación entre parámetro y propiedad que nos permitirá ajustar dichos parámetros para reproducir propiedades. En este trabajo los parámetros intramoleculares fueron los mismos que los reportados para el campo de fuerzas original, en cambio los parámetros intermoleculares se parametrizaron de manera sistemática y son: las cargas eléctricas, ϵ_{LJ} y σ_{LJ} [0, 0]

2.2 Algoritmo de integración

Una vez que se tienen preparadas las condiciones iniciales del sistema, se puede iniciar la simulación. El método de dinámica molecular consiste en

resolver las ecuaciones de movimiento, $m_i \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2}$, $i = 1, 2, \dots, N$, para lo que se requiere que el potencial sea una función continua de la distancia. Para poder integrar las ecuaciones de movimiento se usan algoritmos desarrollados a partir de métodos de diferencias finitas, que se basan en desarrollos en serie de Taylor de las variable a propagar. Existen diferentes algoritmos para integrar las ecuaciones de movimiento, como el algoritmo de Verlet, el de velocidades de Verlet, de leap-frog, entre otros [0, 0].

Uno de los algoritmos más usados es el de velocidades de Verlet, que consiste en una modificación al algortimo de Verlet y permite obtener la posición y velocidad de cada una de las partículas en el tiempo Δt , a partir de la posición y velocidad al tiempo inicial $t=0$. Las expresiones para el algoritmo de velocidades de Verlet están dadas por:

$$\mathbf{r}_i(\Delta t) = \mathbf{r}_i(0) + \mathbf{v}_i(0)\Delta t + \frac{1}{2} \frac{\mathbf{F}_i(0)}{m_i} \Delta t^2$$

$$\mathbf{v}_i(\Delta t) = \mathbf{v}_i(0) + \frac{1}{2m_i} [\mathbf{F}_i(0) + \mathbf{F}_i(\Delta t)] \Delta t$$

El tamaño del paso de integración de las ecuaciones de movimiento Δt es importante. Si es muy pequeño comparado con un tiempo característico $t(0)$, que es el tiempo que le toma a una partícula desplazarse una distancia comparable a su diámetro, la trayectoria cubrirá una región pequeña del espacio fase, por otro lado, si el paso de integración es muy grande se pueden introducir inestabilidades y la trayectoria va a diverger de la solución real. La meta es encontrar un balance entre simular la trayectoria correcta y cubrir lo más que se pueda el espacio fase de tal forma que se cumple la ley de conservación de energía. El criterio para determinar el valor adecuado de Δt es llevar a cabo una simulación en el ensamble microcanónico, es decir, número de partículas (N), volumen (V) y energía (E) constantes [0, 0].

2.3 Condiciones iniciales

La dinámica molecular requiere de la configuración inicial de las partículas del sistema para luego obtener su evolución con el tiempo. Ésta configuración inicial se puede asignar usando datos experimentales, configuraciones elegidas

al azar o una combinación de ambos. Es frecuente asignar las posiciones de las partículas a los punto de un arreglo uniforme, lo que resulta conveniente para evitar traslapes o que las partículas puedan quedar muy próximas entre sí, ocasionando que la energía de interacción entre ellas sea extremadamente alta, hecho que dificulta la integración de las ecuaciones de movimiento [0]. Esta estructura cristalina se rompe cuando el sistema evolucione hasta llegar a un estado de equilibrio consistente con las condiciones impuestas. También es necesario asignar velocidades iniciales a los átomos, esto se hace seleccionando aleatoriamente para cada partícula sus componentes de velocidad a partir de una distribución de Maxwell-Boltzmann a la temperatura deseada $[0, 0, 0, 0]$.

2.4 Condiciones periódicas

Al realizar una simulación debemos elegir el número de partículas N y el volumen del sistema. Ambas cantidades deberán ajustarse a la densidad deseada y N podría ser cientos o miles, sin embargo, debemos tomar en cuenta las limitaciones computacionales, ya que el tiempo de ejecución de los programas se incrementa considerablemente debido a la evaluación de las fuerzas entre las partículas, por lo que se elige tener un número N moderado. Sin embargo, un valor de N pequeño no es representativo de una fase líquida, comparado con el número de partículas de un mol es del 1×10^{23} y no es representativo del seno del líquido.

El problema se resuelve mediante la utilización de las denominadas condiciones de frontera periódicas $[0, 0]$, lo que consiste en replicar el sistema en todas direcciones, generando un sistema compuesto por un número infinito de partículas. Las partículas en las celdas replicadas se moverán exactamente igual que aquellas en la celda original, lo que a su vez permite mantener el número de partículas constante dentro de la celda central de simulación, debido a que si una partícula sale, su imagen entrará por el lado opuesto, ver fig. 2.2.

2.5 Truncamiento del potencial

Para potenciales de interacción de corto alcance, puede reducirse el número de interacciones a evaluar, imponiendo una distancia de corte R_c al potencial, de tal forma que más allá de esta distancia el potencial se considere nulo, es decir:

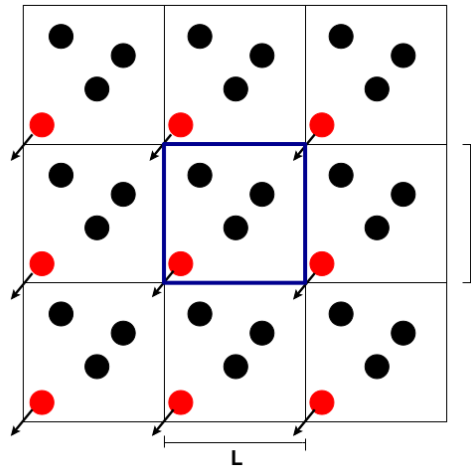


Figura 2.2: Condiciones de frontera periódicas: si una partícula de la celda central de simulación sale, otra entrará por el lado opuesto manteniendo el número de partículas constante.

$$u_{trun.}(r) = \begin{cases} u(r), & r \leq R_c \\ 0, & r \geq R_c \end{cases}$$

donde R_c tendrá como valor máximo la mitad de la longitud de la celda de simulación. Si el potencial de interacción es de largo alcance la pérdida de información podrá evaluarse agregando correcciones de largo alcance. En dinámica molecular, más que truncar el potencial de interacción se truncan las fuerzas, ya que son las que más tiempo computacional consumen debido a que se deben calcular $N(N - 1)/2$ términos $[0, 0, 0, 0, 0]$. Dado el largo alcance de la interacción electrostática es necesario usar técnicas especiales como lo son las sumas de Ewald.

2.6 Condición de mínima imagen

La implementación de las condiciones de frontera periódicas requiere la evaluación de las fuerzas que se ejercen sobre cada partícula debida a todas las demás en el sistema, lo que en principio requiere que se incluyan las interacciones con las partículas de las celdas imágenes. En la figura 2.3 se muestran las replicas de la celda central etiquetadas con letras. Se puede considerar que la partícula i se encuentra en el origen de una celda de las mismas dimensiones que la celda original y solo interactúa con las partículas que están dentro de esta celda independientemente de si son partículas de la celda original o partículas imagen, una característica fundamental es que estas partículas imagen son las imágenes más próximas de las celdas replicadas que caen dentro de R_c , a esta convención de calcular interacciones con las partículas imagen más próximas se le denomina convención de imagen

mínima.

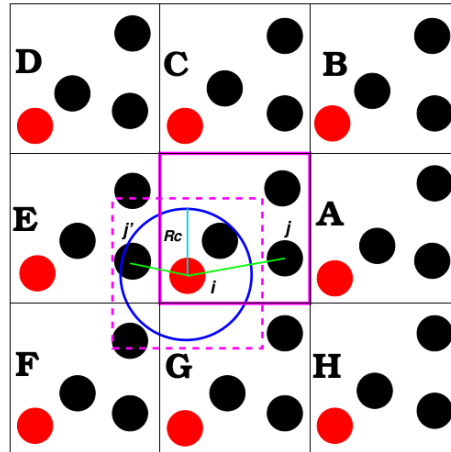


Figura 2.3: La partícula i interactúa con las partículas dentro del radio R_c independientemente de si están en la celda central o en celdas vecinas. Las partículas imagen son las imágenes más próximas a i .

2.7 Lista de Verlet

El uso de distancias de corte reduce el número de interacciones a evaluar, la utilización de potenciales truncados requiere de calcular todas las distancias entre partículas del sistema y su comparación con R_c para definir si se trunca o no la interacción, lo que en si mismo consume tiempo de cómputo. Por lo que Verlet propuso una técnica para reducir el número de distancias a evaluar en cada paso de integración, y se conoce como lista de vecinos o lista de Verlet[0, 0, 0]. Esta técnica consiste en generar una lista de vecinos cercanos para cada partícula del sistema que se actualizará cada cierto número de pasos de integración, usando el hecho de que las partículas que pueden entrar o salir de la esfera definida por R_c , serán esencialmente las mismas unos pocos pasos de integración después. Por lo que se define una esfera adicional de radio R_l mayor que la esfera de corte y se almacena una lista con las posiciones de las partículas contenidas en su interior 2.4. El valor típico de R_l es $R_l = R_c + \Delta l$, donde Δl varía. Así durante un cierto número de pasos de integración, solo se evalúan las distancias entre cada partícula y aquellas incluidas en la lista de Verlet. Esta lista ha de actualizarse periódicamente, ya que transcurrido cierto tiempo el movimiento de las partículas es el suficiente para que salgan o entren en la esfera de radio igual al radio de lista.

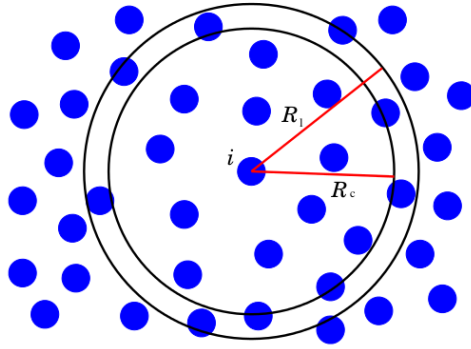


Figura 2.4: Lista de vecinos cercanos a la partícula i . R_c es el radio de corte para la interacción con las partículas restantes y R_l es el radio de la lista de vecinos cercanos.

2.8 Interacciones de largo alcance

En el caso de potencial de corto alcance $r \leq R_c$, debido al truncamiento del potencial de Lennard-Jones, existen correcciones denominadas de largo alcance, su origen proviene de usar un radio de corte R_c para truncar las interacciones entre partículas. El error que resulta de ignorar interacciones entre partículas a largas distancia puede ser arbitrariamente pequeña si se escoge un R_c suficientemente grande. Si usamos las condiciones de frontera periódicas y la convención de imagen mínima, la energía potencial del sistema puede escribirse como:

$$U_{sistema} = U_{DM}(R_c) + U_{tail}(R_c) \quad (2.3)$$

donde $U_{DM}(R_c)$ es la energía calculada en dinámica molecular y $U_{tail}(R_c)$ es la corrección de largo alcance debida al truncamiento del potencial a una distancia R_c , cuya expresión es:

$$U_{tail} = 2\pi\rho \int_{R_c}^{\infty} r^2 u(r) dr \quad (2.4)$$

donde ρ es la densidad de número de partículas, $u(r)$ es el potencial de interacción a pares. Para llegar a esta ecuación se considera que la función de distribución radial $g(r) \sim 1$ para $r > R_c$ en sistemas homogéneos $[0, 0]$.

2.9 Sumas de Ewald

Dentro de nuestras simulaciones moleculares una condición que se debe de cumplir es la electroneutralidad, esto es que la suma de las cargas sobre todos los átomos tanto positivos y negativos sea cero. Las cargas en cada

átomo son cargas puntuales y se resuelve su interacción usando el potencial de Coulomb que es de largo alcance al cual se le puede aplicar la técnica de las sumas de Ewald para sistemas periódicos. La técnica fue introducida en 1921 [0, 0] para sumar eficientemente las interacciones de largo alcance entre partículas dentro de una celda unitaria y todas sus imágenes periódicas infinitas.

La idea del método de las sumas de Ewald es transformar la energía potencial electrostática de largo alcance en sumas de series que convergen rápidamente. Una interpretación física de esta descomposición es que, cada punto con carga en el sistema se ve como apantallado por una distribución de carga gaussiana de igual magnitud pero de signo opuesto. Esto hace que la suma sobre todas las cargas y sus imágenes en el espacio real converja rápidamente. Para contrarrestar esta distribución gaussiana inducida, una segunda distribución de carga gaussiana del mismo signo y magnitud que la distribución original es agregada a cada carga. Esta segunda carga se manipula en el llamado espacio recíproco o espacio de Fourier [0, 0].

2.10 Dinámica molecular en varios ensambles

Los ensambles o colectivos nos proporcionan una conexión entre el mundo microscópico clásico descrito por las ecuaciones de movimiento de Newton y las observables macroscópicas que pueden ser medidas en un experimento. Los ensambles que se pueden generar en la dinámica molecular pueden ser el microcanónico (NVE), canónico (NVT) y el isobárico-isotermico (NPT).

Es este trabajo vamos a simular sistemas en el colectivo canónico (número de moléculas, volumen y temperatura son constantes, que denotaremos como NVT), y en el colectivo isotérmico-isobárico (número de moléculas, presión y temperatura son constantes, NPT). En esta sección haremos la derivación de las ecuaciones que describen la trayectoria de las partículas en el colectivo microcanónico como un ejemplo del uso de los operadores de Liouville en el desarrollo de algoritmos de dinámica molecular. Esta metodología se puede extender a los colectivos canónico e isotérmico-isobárico. En este trabajo solo haremos una breve descripción sobre la parte técnica para realizar simulaciones en los colectivos NVT y NPT [0].

Como hemos visto, la dinámica molecular es una técnica que nos permite estudiar la evolución temporal natural de un sistema de N partículas interactuantes en un volumen V , en dichas simulaciones, la energía total E es una constante de movimiento, si asumimos que los promedios temporales son

equivalentes a los promedios de ensamble, entonces el promedio temporal de una propiedad obtenido en una dinámica molecular convencional es equivalente al promedio de tal propiedad en el ensamble microcanónico. Siendo el ensamble microcanónico generado de manera natural. En este colectivo, un sistema termodinámico no intercambia energía, ni partículas con el alrededor, el volumen y el número de partículas permanecen constante. Dicho ensamble provee un punto de partida desde el cuál otros ensambles de equilibrio son derivados.

El hamiltoniano es una función escalar a partir de la cual pueden obtenerse las ecuaciones de movimiento de un sistema mecánico clásico que se emplea en el enfoque hamiltoniano de la mecánica clásica y es de gran importancia en simulación de DM porque poseen características especiales incluyendo la estructura simpléctica, es decir, que conservan el volumen del espacio fase, y además cumplen con la propiedad de reversibilidad en el tiempo.

2.10.1 Operadores de Liouville y dinámica molecular NVE

Consideremos un sistema Hamiltoniano expresado en términos de posiciones \mathbf{r}_i y momentos \mathbf{p}_i al que llamaremos espacio fase, donde las masas de las N partículas están dadas por m_i . Si $H(\mathbf{p}_i, \mathbf{r}_i)$ es el Hamiltoniano clásico dado por

$$H(\mathbf{p}_i, \mathbf{r}_i) = \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} + U(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N) \quad (2.5)$$

el primer término corresponde a la energía cinética la cual depende de los momentos y $U(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)$ es la energía potencial que depende de la posición de las N partículas. Las ecuaciones de movimiento para este sistema están dadas por las ecuaciones de Hamilton

$$\dot{\mathbf{r}}_i = \frac{\partial H}{\partial \mathbf{p}_i} = \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \quad \dot{\mathbf{p}}_i = -\frac{\partial H}{\partial \mathbf{r}_i} = -\frac{\partial U}{\partial \mathbf{r}_i} = \mathbf{F}_i \quad (2.6)$$

La evolución temporal del sistema se podrá visualizar como una trayectoria en el espacio fase. Evaluando la ecuación 2.5 en 2.6 se puede verificar que estas dos últimas son equivalentes a la segunda ley de Newton. También se puede notar que $[H(\mathbf{p}_i, \mathbf{r}_i)]$ es una cantidad conservada y equivale a la energía interna del sistema, es decir que $H(\mathbf{p}_i(\mathbf{t}), \mathbf{r}_i(\mathbf{t})) = 0$. Esto se puede verificar evaluando $\frac{dH}{dt}$ vía regla de la cadena, esto es

$$\begin{aligned}
\frac{dH}{dt} &= \sum_{i=1}^N \left[\frac{\partial H}{\partial \mathbf{r}_i} \dot{\mathbf{r}}_i - \frac{\partial H}{\partial \mathbf{p}_i} \dot{\mathbf{p}}_i \right] \\
&= \sum_{i=1}^N \left[\frac{\partial H}{\partial \mathbf{r}_i} \cdot \frac{\partial H}{\partial \mathbf{p}_i} - \frac{\partial H}{\partial \mathbf{p}_i} \cdot \frac{\partial H}{\partial \mathbf{r}_i} \right] \\
&= 0
\end{aligned} \tag{2.7}$$

Con ayuda de las ecuaciones de Hamilton podemos definir el operador de Liouville para un sistema de N partículas aplicado a la ecuación 2.5 tenemos:

$$\begin{aligned}
iL &= \sum_{i=1}^N \left[\frac{\partial H}{\partial \mathbf{p}_i} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} - \frac{\partial H}{\partial \mathbf{r}_i} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \right] \\
&= \sum_{i=1}^N \left[\frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} + \mathbf{F}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \right]
\end{aligned} \tag{2.8}$$

El operador de Liouville de la ecuación 2.8 se puede separar en dos contribuciones,

$$iL_1 = \sum_{i=1}^N \frac{\partial H}{\partial \mathbf{p}_i} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} = \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} \quad iL_2 = - \sum_{i=1}^N \frac{\partial H}{\partial \mathbf{r}_i} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} = \sum_{i=1}^N \mathbf{F}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \tag{2.9}$$

donde $\mathbf{F}_i = -\frac{\partial H}{\partial \mathbf{r}_i}$ es la fuerza sobre el átomo i . De tal forma que, veremos la dificultad de evaluar la acción de e^{iLt} se puede mostrar tomando en cuenta que iL tiene la forma $[0, 0, 0]$ $iL = iL_1 + iL_2$ donde

$$iL_1 = \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i}$$

$$iL_2 = \mathbf{F}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i}$$

ambas ecuaciones son para una sólo partícula, por otra parte, para cualquier función del espacio fase, $f(r_i, p_i)$, tenemos que

$$iL_1 f(\mathbf{r}_i, \mathbf{p}_i) = \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \cdot \frac{\partial f}{\partial \mathbf{r}_i} \tag{2.10}$$

$$iL_2 f(\mathbf{r}_i, \mathbf{p}_i) = \mathbf{F}_i \frac{\partial f}{\partial \mathbf{p}_i} \quad (2.11)$$

$$(iL_1)(iL_2) f(\mathbf{r}_i, \mathbf{p}_i) = \frac{p_i}{m_i} \frac{\partial}{\partial r_i} \left[F_i \frac{\partial f}{\partial p_i} \right] = \frac{p_i}{m_i} F_i \frac{\partial^2 f}{\partial p_i \partial r_i} + \frac{p_i}{m_i} \frac{\partial f}{\partial p_i} \frac{\partial F_i}{\partial r_i} \quad (2.12)$$

$$(iL_2)(iL_1) f(\mathbf{r}_i, \mathbf{p}_i) = F_i \frac{\partial}{\partial p_i} \left[\frac{p_i}{m_i} \frac{\partial f}{\partial r_i} \right] = F_i \frac{p_i}{m_i} \frac{\partial^2 f}{\partial p_i \partial r_i} + \frac{F_i}{m_i} \frac{\partial f}{\partial r_i} \quad (2.13)$$

Por lo tanto veremos que $iL_1(iL_2) f(\mathbf{r}_i, \mathbf{p}_i) \neq (iL_2)(iL_1) f(\mathbf{r}_i, \mathbf{p}_i)$ o bien que

$$(iL_1 iL_2 - iL_2 iL_1) f(\mathbf{r}_i, \mathbf{p}_i) \neq 0 \quad (2.14)$$

Estos dos operadores no conmutan entre sí y esto hace difícil su aplicación para propagar un sistema clásico $[0, 0, 0, 0]$. Desafortunadamente esto hace difícil estudiar un sistema clásico con esta metodología. Sí pudiéramos partir el propagador clásico según $e^{iLt} = e^{iL_1} e^{iL_2}$ todo sería simple porque podemos evaluar la acción de los dos operadores de la derecha sobre el vector de espacio de fase $\Gamma(t)$. Sin embargo, puesto que iL_1 y iL_2 no conmutan, el propagador clásico no puede ser factorizado por este camino simple. Esto se puede verificar expandiendo ambos lados de la ecuación 2.14 mediante una serie de Taylor. Para el lado izquierdo tenemos

$$e^{iLt} = 1 + (iL_1 + iL_2)t + \frac{1}{2}(iL_1 + iL_2)^2 t^2 + \dots \quad (2.15)$$

$$e^{iLt} = 1 + (iL_1 + iL_2)t + \frac{1}{2}[iL_1^2 + iL_2^2 + iL_1 iL_2 + iL_2 iL_1]t^2 + \dots \quad (2.16)$$

Mientras que para el lado derecho nos queda

$$e^{iL_1 t} = 1 + iL_1 t + \frac{1}{2}(iL_1)^2 t^2 + \dots \quad (2.17)$$

$$e^{iL_2 t} = 1 + iL_2 t + \frac{1}{2}(iL_2)^2 t^2 + \dots \quad (2.18)$$

$$e^{iL_1 t} e^{iL_2 t} = 1 + (iL_1 + iL_2)t + \left[(iL_1)(iL_2) + \frac{1}{2}(iL_1)^2 + \frac{1}{2}(iL_2)^2 \right] t^2 + \dots \quad (2.19)$$

por lo tanto vemos que

$$e^{iLt} \neq e^{(iL_1+iL_2)t} \quad (2.20)$$

Afortunadamente, para solucionar este problema de conmutación, hay un teorema que se puede usar para factorizar el propagador clásico [0]. Este es el teorema de Trotter, el cual establece que

$$e^{(iL_1+iL_2)t} \approx \lim_{M \rightarrow \infty} \left[e^{iL_2t/2M} e^{iL_1t/M} e^{iL_2t/2M} \right]^M \quad (2.21)$$

La demostración de este teorema va más allá del objetivo de la tesis, se puede encontrar mayor información en la referencia [0]. La utilidad práctica de este teorema en nuestro caso, se encuentra considerando la aproximación que se obtiene sobre $e^{(iL_1+iL_2)t}$ al elegir un valor de M grande pero finito, esto es:

$$e^{(iL_1+iL_2)t} \approx \left[e^{iL_2t/2M} e^{iL_1t/M} e^{iL_2t/2M} \right]^M \quad (2.22)$$

la cual se puede reorganizar extrayendo la raíz M-ésima de ambos lados para dar

$$e^{(iL_1+iL_2)t/M} \approx e^{iL_2t/2M} e^{iL_1t/M} e^{iL_2t/2M} \quad (2.23)$$

La expresión representa la propagación aproximada del sistema hasta un tiempo t mediante M aplicaciones del operador entre paréntesis [0, 0, 0, 0]. Por otro lado, la expresión representa una aproximación al propagador para pequeños intervalos de tiempo t/M. Si esto último se interpreta como un solo paso de integración en una simulación, esto es $\Delta t=t/M$, entonces tenemos que la aproximación para un sólo paso de integración al propagador clásico es de la forma

$$e^{iL\Delta t} = e^{(iL_1+iL_2)\Delta t} \approx e^{iL_2\Delta t/2} e^{iL_1\Delta t} e^{iL_2\Delta t/2} \quad (2.24)$$

La forma simétrica de esta factorización asegura que el integrador resultante debe de cumplir con dos condiciones. La primera es que debe cumplir con el Teorema de Liouville [0, 0, 0, 0], el cual establece la conservación del elemento de volumen del espacio fase. La segunda propiedad se refiere a la reversibilidad en el tiempo de las ecuaciones de Hamilton. La ecuación de movimiento se puede expresar de la siguiente manera;

$$\Gamma(\Delta t) = e^{iL\Delta t}\Gamma(0) \quad (2.25)$$

Se puede escribir así

$$\Gamma(\Delta t) = e^{iL_2\Delta t/2} e^{iL_1\Delta t} e^{iL_2\Delta t/2} \Gamma(0) \quad (2.26)$$

donde el operador $e^{iL\Delta t}$ es conocido como el propagador clásico, $\Gamma(0)$ son las condiciones iniciales pueden ser posiciones y momentos $[\mathbf{r}_i(0), \mathbf{p}_i(0)]$. Por otro lado $\Gamma(\Delta t)$ es el estado final del sistema al tiempo Δt con las nuevas posiciones y momentos. El propagador para el movimiento de una partícula sería de la siguiente manera $[0, 0, 0, 0]$.

$$\Gamma(\Delta t) = e^{\left(\prod_{i=1}^N \frac{\Delta t}{2} \mathbf{F}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i}\right)} e^{\left(\prod_{i=1}^N \Delta t \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i}\right)} e^{\left(\prod_{i=1}^N \frac{\Delta t}{2} \mathbf{F}_i \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i}\right)} \Gamma(0) \quad (2.27)$$

Para evaluar las exponenciales de la ecuación anterior se usa,

$$e^{\left(a \cdot \frac{\partial}{\partial g(x)}\right)} \equiv 1 + \frac{a}{g(x)} \quad (2.28)$$

Usando la ecuación y haciendo álgebra llegamos al siguiente conjunto de ecuaciones en términos de las velocidades $\mathbf{v}_i = \mathbf{p}_i/m_i$

$$\mathbf{v}_i(\Delta t/2) = \mathbf{v}_i(0) + \frac{\mathbf{F}_i(0)\Delta t}{2m_i} \quad (2.29)$$

$$\mathbf{r}_i(\Delta t) = \mathbf{r}_i(0) + \mathbf{v}_i \left(\frac{\Delta t}{2} \right) \Delta t \quad (2.30)$$

$$\text{Calcular } \mathbf{F}_i(\Delta t) \quad (2.31)$$

$$\mathbf{v}_i(\Delta t) = \mathbf{v}_i \left(\frac{\Delta t}{2} \right) + \frac{\mathbf{F}_i(\Delta t)\Delta t}{2m_i} \quad (2.32)$$

A este algoritmo se le conoce como Verlet con velocidades $[0, 0, 0, 0]$. De esta forma, dadas las condiciones iniciales $\mathbf{r}_i(0)$ y $\mathbf{p}_i(0)$ se evalúa la primera parte de la velocidades con la ecuación (2.29), enseguida se avanzan las partículas con la segunda relación (2.30). Después de avanzar las posiciones se deben calcular las fuerzas $\mathbf{F}_i(\Delta t)$ usando la ecuación (2.31) a partir de las posiciones $\mathbf{r}_i(\Delta t)$. Finalmente se calcula la segunda parte de las velocidades mediante la ecuación (2.32). Una de las ventajas del algoritmo es que permite el cálculo tanto de posiciones como de velocidades al tiempo Δt partiendo de información al tiempo $t(0)$, lo que no ocurre con otros algoritmos. En el algoritmo de Verlet con velocidades se genera la trayectoria de las partículas de tal forma que la energía es constante al igual que el volumen y el número de moléculas $[0]$.

2.10.2 Dinámica molecular NVT

En este tipo de dinámica se mantiene constante el número de partículas, el volumen y la temperatura fijos. La forma de mantener la temperatura fija es a través de un termostato. El termostato más utilizado es el de cadenas de Nosé-Hoover, considerado actualmente como el mejor para mantener fija la temperatura[0, 0, 0].

En este método las posiciones y momentos de las partículas están complementadas por variables adicionales en el espacio fase que controlan las fluctuaciones de ciertas cantidades de tal forma que sus promedios sean consistentes con el ensamble deseado. Por lo que Martyna, Klein y Tuckerman[0, 0, 0, 0](MTK) propusieron usar una cadena de termostatos acopladas al termostato de Nosé-Hoover, esta consideración permite satisfacer las leyes de conservación para otras cantidades, lo que lleva a generar la distribución canónica de momentos del sistema, la idea surge de considerar que las fluctuaciones de los momentos de las partículas son producidas por la interacción con el termostato. Además, aunque interesan primordialmente la evolución de las posiciones y momentos de las partículas reales del sistema, la condición de ergodicidad es necesaria para todas las partículas del sistema extendido, es decir, debe cubrirse también la porción del espacio fase correspondiente a las variables extendidas, y estas también deben cumplir con la condición de ergodicidad porque las ecuaciones están acopladas. Esto sugiere plantear que el termostato de Nosé-Hoover ahora está acoplado a un segundo termostato el cual a su vez se encuentra conectado a un tercero y así sucesivamente hasta formar una cadena de M termostatos, lo que MTK [0, 0, 0] lo llamaron Cadenas de termostatos de Nosé-Hoover, NHC (por sus siglas en inglés) de tal manera que las cadenas de termostatos ayuden a recorrer todo el espacio fase. La idea es entonces acoplar el termostato del sistema físico real a una cadena de termostatos e incorporar al hamiltoniano extendido estos nuevos grados de libertad. Solo el primer termostato ya definido por NH interactúa con el sistema real y los demás están sencillamente acoplados entre ellos. El espacio fase que generan las NHC está formado por un conjunto adicional de variables extendidas que evolucionan tanto sus posiciones como los los momentos mediante $\eta_1, \dots, \eta_M, p_{n1}, \dots, p_{nM}$. De esta manera un punto en el espacio fase está complementados por dichas variables extendidas de la siguiente manera:

$$\Gamma(t) = (\mathbf{p}_i, \mathbf{r}_i, p_{\eta_k}, \eta_k) \quad (2.33)$$

Aquí se presenta una breve descripción de las ecuaciones de movimiento

propuestas por MTK para simular un sistema en el ensamble canónico son:

$$\dot{\mathbf{r}}_i = \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \quad (2.34)$$

$$\dot{\mathbf{p}}_i = \mathbf{F}_i - \frac{p_{\eta_1}}{Q_1} \mathbf{p}_i \quad (2.35)$$

$$\dot{\eta}_k = \frac{p_{\eta_k}}{Q_k} \quad k = 1, \dots, M \quad (2.36)$$

$$\dot{p}_{\eta_k} = G_k - \frac{p_{\eta_{k+1}}}{Q_{k+1}} p_{\eta_k} \quad (2.37)$$

$$\dot{p}_{\eta_M} = G_M \quad (2.38)$$

$$G_1 = \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{m_i} - dNk_B T \quad (2.39)$$

$$G_k = \frac{p_{\eta_{k-1}}^2}{Q_{k-1}} - k_B T \quad (2.40)$$

La temperatura está controlada mediante estas fuerzas que a su vez influyen en las fluctuaciones solo en los momentos de los termostatos en la cadena. La función de los termostatos en la cadena es mantener la temperatura impuesta al sistema. Si hacemos $M = 1$ es equivalente a tener el termostato original de NH y eliminando los termostatos nos lleva al ensamble NVE. La física incorporada en la ecuación esta basada en el hecho de que el termino $(p_1/Q_1)p_i$ en la ecuación de los momentos de las partículas actúa como un tipo de fuerza de fricción dinámica. De esta forma, el sistema de NHC actúa como un termostato que regula la energía cinética de modo que su promedio es el valor canónico correcto. De una manera similar, la variable del baño $(k + 1)$ sirve para modular las fluctuaciones en la k -ésima variable de modo que cada variable del baño es conducida a tener un promedio canónico propio.

El operador iL_T relaciona los momentos de las partículas en el sistema con las del baño y al integrar las ecuaciones de movimiento genera un algoritmo simétrico.

La intención de usar estos termostatos es que la temperatura en el sistema sea la misma que la temperatura de las partículas en el baño. El procedimiento para resolver las ecuaciones de movimiento nos lleva a que la velocidad de las partículas al inicio y al final se ven modificadas por un factor que depende de los parámetros de las partículas en el baño y de la temperatura como se indica en la siguiente secuencia de ecuaciones [0, 0].

$$\mathbf{v}_i(0) = \mathbf{v}_i(0) * \mathbf{factor}\left(\frac{\Delta t}{2}, \eta, p_\eta, \mathbf{p}_i\right)$$

$$\mathbf{v}_i(\Delta t/2) = \mathbf{v}_i(0) + \frac{\mathbf{F}_i(0)\Delta t}{2m_i}$$

$$\mathbf{r}_i(\Delta t) = \mathbf{r}_i(0) + \mathbf{v}_i\left(\frac{\Delta t}{2}\right) \Delta t$$

Calcular $\mathbf{F}_i(\Delta t)$

$$\mathbf{v}_i(\Delta t) = \mathbf{v}_i\left(\frac{\Delta t}{2}\right) + \frac{\mathbf{F}_i(\Delta t)\Delta t}{2m_i}$$

$$\mathbf{v}_i(\Delta t) = \mathbf{v}_i(\Delta t) * \mathbf{factor}\left(\frac{\Delta t}{2}, \eta, p_\eta, \mathbf{p}_i\right)$$

La leyenda *termostato* se usa para indicar que en esa parte del algoritmo las velocidades de las partículas son modificadas por las variables de los termostatos. Con estas velocidades se calcula la energía cinética y la temperatura. Sin embargo, muchos procesos se dan a temperatura y presión constante, por lo tanto, se abordara la sección del colectivo NPT.

2.10.3 Dinámica molecular NPT

Algunos experimentos son realizados a presión constante en lugar de volumen constante, por lo que se han desarrollado técnicas que permitan simular este tipo de condiciones. Para mantener la presión constante en simulaciones de dinámica molecular es necesario considerar al volumen como una variable dinámica que cambie durante la simulación. Al igual

que para los ensambles a temperatura constante, existen muchos y muy variados métodos los cuales han sido propuestos bajo el contexto de espacio fase extendido, nuevos algoritmos en los cuales el volumen es introducido como una variable dinámica adicional, y agrega una variable correspondiente al momento con la finalidad de mantener las condiciones isobáricas del sistema. El método utilizado consiste en usar un algoritmo similar a el método de cadenas de Nosé-Hoover[0, 0, 0] usa una cadena de barostatos y termostatos que permitan al sistema mantener la presión y temperatura fijas.

$$P_{\text{intern}} = \frac{1}{dV} \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} + \sum_{i=1}^N \mathbf{r}_i \mathbf{F}_i \quad (2.41)$$

$$\dot{\mathbf{r}}_i = \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} + \frac{p_\epsilon}{W} \mathbf{r}_i \quad (2.42)$$

$$\dot{\mathbf{p}}_i = \mathbf{F}_i - \left(1 + \frac{1}{N}\right) \frac{p_\epsilon}{W} \mathbf{p}_i - \frac{p_{\eta 1}}{Q_1} \mathbf{p}_i \quad (2.43)$$

Volumen

$$\dot{V} = \frac{dV}{W} p_\epsilon \quad (2.44)$$

$$\dot{p}_\epsilon = dV(P_{\text{intern}} - P_{\text{extern}}) + \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{m_i} - \frac{p_{\xi 1}}{Q_1} p_\epsilon \quad (2.45)$$

Termostato

$$\dot{\eta}_k = \frac{p_{\eta k}}{Q_k} \quad k = 1, \dots, M \quad (2.46)$$

$$\dot{p}_{\eta k} = G_k - \frac{p_{\eta k+1}}{Q_{k+1}} p_{\eta k} \quad (2.47)$$

$$\dot{p}_{\eta M} = G_M \quad (2.48)$$

Barostato

$$\dot{\xi}_k = \frac{p_{\xi k}}{Q_k} \quad k = 1, \dots, M \quad (2.49)$$

$$\dot{p}_{\xi k} = G'_k - \frac{p_{\xi k+1}}{Q'_{k+1}} p_{\xi k} \quad (2.50)$$

$$\dot{p}_{\xi M} = G'_M \quad (2.51)$$

Las fuerzas del baño para el primer barostato G'_1 y los de la cadena G'_k están definidos por

$$G'_1 = \frac{p_\epsilon^2}{W} - k_B T \quad (2.52)$$

$$G'_k = \frac{p_{\xi k-1}^2}{Q'_{k-1}} - k_B T \quad (2.53)$$

Aquí, la variable p_ϵ , que se acopla tanto a las posiciones de las partículas como a los momentos, corresponden al barostato. La cantidad N es el número de grados de libertad en el sistema. El parámetro W (que tiene unidades de energía por tiempo al cuadrado) determina la escala de tiempo en la que evoluciona el barostato. Por otra parte, hay que tener en cuenta que dos cadenas de Nosé-Hoover para el termostato y barostato que están acopladas al sistema, uno a las partículas y el otro al barostato. Este mecanismo es particularmente importante, pues el barostato típicamente evoluciona a una escala de tiempo mucho más lenta que el de las partículas. Los parámetros Q_k y Q'_k determinan la escala de tiempo de la partícula del termostato y el barostato, respectivamente. Estos parámetros también tienen unidades de energía por tiempo al cuadrado. Por simplicidad, las ecuaciones anteriormente mostradas se escriben con un termostato global sobre las partículas; sin embargo, en la práctica, diferentes termostatos se suelen acoplar con diferentes grados de libertad para asegurar un equilibrio rápido.

En esta sección se muestra el algoritmo para el colectivo isotérmico-isobárico (NPT).

$$\text{Barostato}(\Delta t, \xi, p_\xi, v_\epsilon)$$

$$\text{Termostato}(\Delta t, \eta, p_\eta, \mathbf{p}_i)$$

$$G\epsilon(0) \leftarrow \alpha \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} + \sum_{i=1}^N \mathbf{r}_i \mathbf{F}_i - P_{\text{ext}} dV(0)$$

$$v_\epsilon\left(\frac{\Delta t}{2}\right) \leftarrow v_\epsilon(0) + \frac{\Delta t}{2W} G\epsilon(0)$$

$$\mathbf{p}_i\left(\frac{\Delta t}{2}\right) \leftarrow \mathbf{p}_i(0) e^{-\alpha v_\epsilon\left(\frac{\Delta t}{2}\right)} + \frac{\Delta t}{2} \mathbf{F}_i(0) e^{-\alpha v_\epsilon\left(\frac{\Delta t}{4}\right)} \frac{\text{senh}\left(\alpha v_\epsilon\left(\frac{\Delta t}{4}\right)\right)}{\alpha v_\epsilon\left(\frac{\Delta t}{4}\right)}$$

$$\mathbf{r}_i(\Delta t) \longleftarrow \mathbf{r}_i(\mathbf{0})\mathbf{e}^{v_\epsilon \Delta t} + \Delta t \frac{\mathbf{p}_i(\frac{\Delta t}{2})}{\mathbf{m}_i} \mathbf{e}^{v_\epsilon(\frac{\Delta t}{2})} \frac{\sinh\left(\mathbf{v}_\epsilon\left(\frac{\Delta t}{2}\right)\right)}{\mathbf{v}_\epsilon\left(\frac{\Delta t}{2}\right)}$$

$$\mathbf{F}_i(\Delta t)$$

$$\epsilon(\Delta t) \longleftarrow \epsilon(0) + v_\epsilon\left(\frac{\Delta t}{2}\right)\Delta t$$

$$V(\Delta t) \longleftarrow V(0) \exp(3\epsilon(\Delta t))$$

$$\mathbf{p}_i(\Delta t) \longleftarrow \mathbf{p}_i\left(\frac{\Delta t}{2}\right) e^{-\alpha v_\epsilon\left(\frac{\Delta t}{2}\right)} + \frac{\Delta t}{2} \mathbf{F}_i(\Delta t) \mathbf{e}^{-\alpha v_\epsilon\left(\frac{\Delta t}{4}\right)} \frac{\sinh\left(\alpha v_\epsilon\left(\frac{\Delta t}{4}\right)\right)}{\alpha v_\epsilon\left(\frac{\Delta t}{4}\right)}$$

$$G\epsilon(\Delta t) \longleftarrow \alpha \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{m_i} + \sum_{i=1}^N \mathbf{r}_i \mathbf{F}_i - P_{\text{ext}} dV$$

$$v_\epsilon(\Delta t) \longleftarrow v_\epsilon\left(\frac{\Delta t}{2}\right) + \frac{\Delta t}{2W} G\epsilon(\Delta t)$$

$$\textit{Termostato}(\Delta t, \eta, p_\eta, \mathbf{p}_i)$$

$$\textit{Barostato}(\Delta t, \xi, p_\xi, v_\epsilon)$$

Habiendo dado una breve explicación sobre los diferentes tipos de ensambles, ahora se dará una breve explicación sobre el paquete computacional Gromacs, y los archivos que utiliza para realizar una simulación.

Es un paquete para desarrollar simulaciones de dinámica molecular. Resuelve las ecuaciones de movimiento de Newton en donde las moléculas interactúan por medio de un potencial de interacción. Los archivos de entrada en Gromacs son:

- El archivo **file.gro** contiene el número de átomos, las coordenadas en nm, las velocidades en nm/ps y dimensiones de la celda de simulación en nm.
- El archivo **file.mdp** contiene que algoritmo de integración que va a utilizar el programa, el tiempo de integración en ps, el número de configuraciones, la frecuencia para imprimir resultados, la frecuencia para guardar posiciones, la frecuencia para guardar velocidades, el radio de corte del potencial, la temperatura en Kelvin (K), la presión en bar.
- El archivo **file.top** contiene los parámetros como la masa molar de los átomos, la carga de los átomos, los parámetros del potencial de Lennard-Jones (σ_{LJ}) y (ϵ_{LJ}) y los potenciales intramoleculares.

Los archivos de salida de gromacs son los siguientes:

- El archivo **file.log** genera los resultados parciales como el número de pasos y valores promedio de las propiedades del sistema.
- El archivo **file.trr** guarda las coordenadas y velocidades en función del tiempo
- El archivo **file.edr** guarda la información para calcular propiedades termodinámicas tales como temperatura, presión, densidad, etc.

2.10.4 SHAKE

En sistemas moleculares hemos de considerar tanto las fuerzas intermoleculares como las intramoleculares. Habitualmente las segundas oscilan con mayor frecuencia que las primeras, de modo que los movimientos vibratorios son mucho más rápidos que los traslacionales y los rotacionales. Si

tomamos en cuenta en una simulación las fuerzas intramoleculares, las vibraciones ocurrirían tan rápido que se requieren pasos de integración comparativamente más pequeños para reproducir estos movimientos y garantizar la conservación de la energía del sistema, lo que implica un aumento sustancial del tiempo de cálculo. Posteriormente se hicieron pruebas para determinar que tanto las vibraciones afectan las propiedades termodinámicas o físicas del sistema, los resultados encontrados muestran que introducir o no a las vibraciones las propiedades no se ven afectadas, así que se desarrollaron un algoritmo que congela los movimientos de vibración manteniendo fijas las distancias y poder utilizar un tiempo de integración mayor reduciendo el costo computacional.

La alternativa empleada en la presente tesis consiste en la utilización de los denominados algoritmos de dinámica restringida [0, 0]. En estos algoritmos se aplican una serie de restricciones a las ecuaciones del movimiento de las coordenadas cartesianas de los átomos, consistentes en mantener fijas ciertas longitudes de enlace. Estos algoritmos involucran los siguientes pasos: primero resolvemos las ecuaciones del movimiento en ausencia de restricciones, a continuación evaluamos la magnitud de la fuerza a lo largo de los enlaces restringidos necesaria para mantener constantes las longitudes de dichos enlaces, y por último, corregimos las posiciones de los átomos considerando las fuerzas sobre los enlaces restringidos usando el algoritmo de SHAKE.

Agregando la fuerza restauradora \mathbf{G}_i de la distancia a la segunda ecuación de Newton tenemos:

$$m_i \frac{d^2 r_i}{dt^2} = \mathbf{F}_i(t) + \mathbf{G}_i(t) \quad (2.54)$$

donde las fuerzas restauradoras se representan mediante la ecuación:

$$\mathbf{G}_i(t) = - \sum_{k=1}^2 \lambda_k(t) \nabla_i \sigma_k \quad (2.55)$$

donde λ_k es un multiplicador indeterminado asociado a la restricción al estiramiento de la distancia de enlace σ_k . La restricción está definida por:

$$\sigma_k = |r_i - r_j|^2 - r_0^2 = |r_{ij}|^2 - r_0^2 \leq 1 \times 10^{-4} \quad (2.56)$$

donde r_{ij}^2 es la distancia entre dos átomos de una molécula a un cierto tiempo y r_0^2 es su distancia de equilibrio. Debido a que la distancia permanece fija se requiere una tolerancia de 1×10^{-4} para la ecuación 2.56 y tenemos:

$$\sigma_k(r_1 \dots r_N) \leq 1 \times 10^{-4} \quad (2.57)$$

Tomando el gradiente de la ecuación 2.56 y usando la regla de la cadena tenemos:

$$\nabla_i \sigma_k = \frac{\partial \sigma_k}{\partial r_{ij}} \frac{\partial r_{ij}}{\partial r_i} = 2r_{ij} \quad (2.58)$$

sustituyendo la ecuación 2.58 en la ecuación 2.55 nos da:

$$\mathbf{G}_i(t) = -2\lambda_k(t)r_{ij}(t) \quad (2.59)$$

$$\mathbf{G}_j(t) = 2\lambda_k(t)r_{ij}(t) \quad (2.60)$$

aplicando el algoritmo de Verlet a la partícula i sin restringir la distancia de enlace a un valor dado:

$$r_i(\Delta t)' = r_i(t) + v_i(t)\Delta t + \frac{F_i(t)\Delta t^2}{2m_i} \quad (2.61)$$

pero las verdaderas posiciones están dadas por las fuerzas de restricción para r_i y r_j tenemos:

$$r_i(\Delta t) = r_i(t) + v_i(t)\Delta t + \frac{\Delta t^2}{2m_i}[\mathbf{F}_i(\mathbf{t}) + \mathbf{G}_i(\mathbf{t})] \quad (2.62)$$

$$r_j(\Delta t) = r_j(t) + v_j(t)\Delta t + \frac{\Delta t^2}{2m_j}[\mathbf{F}_j(\mathbf{t}) + \mathbf{G}_j(\mathbf{t})] \quad (2.63)$$

Restando la ecuación 2.62 a la de 2.61 y el término que resulta se sustituye en la ecuación 2.59 queda:

$$r_i(\Delta t) = r_i(\Delta t)' - \frac{\lambda_k(t)r_{ij}(t)}{m_i}\Delta t^2 \quad (2.64)$$

$$r_j(\Delta t) = r_j(\Delta t)' + \frac{\lambda_k(t)r_{ij}(t)}{m_j}\Delta t^2 \quad (2.65)$$

y para las distancias entre esas dos partículas:

$$r_{ij}(\Delta t) = r_{ij}(\Delta t)' - \lambda_k(t)r_{ij}(t)\Delta t^2 \left[\frac{1}{m_i} + \frac{1}{m_j} \right] \quad (2.66)$$

donde $r_{ij}(\Delta t)'$ representan las posiciones sin las fuerzas de restricción que es equivalente a la ecuación 2.61 para evolucionar las posiciones. Usando la ecuación 2.66 y sustituyendo en 2.56 e ignorando el término cuadrático en $\lambda_k(t)^2$ es muy pequeño y elevando al cuadrado es aun más pequeño, por lo que el término puede ignorarse

$$r_{ij}'(\Delta t)^2 - 2r_{ij}(\Delta t)'\lambda_k(t)r_{ij}(t)\Delta t^2 \left[\frac{1}{m_i} + \frac{1}{m_j} \right] - r_0^2 = 0 \quad (2.67)$$

y resolviendo para $\lambda_k(t)$ tenemos la expresión:

$$\lambda_k(t) = -\frac{r_0^2 - r'_{ij}(\Delta t)^2}{2r_{ij}(\Delta t)'r_{ij}(t)\Delta t^2 \left[\frac{1}{m_i} + \frac{1}{m_j} \right]} \quad (2.68)$$

y sustituyendo la expresión 2.68 en las ecuaciones 2.64 y 2.65 para encontrar las posiciones con las fuerzas restauradoras de i y j tenemos:

$$r_i(\Delta t) = r_i(\Delta t)' + \frac{1}{m_i} \left[\frac{r_0^2 - r'_{ij}(\Delta t)^2}{2r_{ij}(\Delta t)'r_{ij}(t) \left[\frac{1}{m_i} + \frac{1}{m_j} \right]} \right] r_{ij}(t) \quad (2.69)$$

$$r_j(\Delta t) = r_j(\Delta t)' - \frac{1}{m_j} \left[\frac{r_0^2 - r'_{ij}(\Delta t)^2}{2r_{ij}(\Delta t)'r_{ij}(t) \left[\frac{1}{m_i} + \frac{1}{m_j} \right]} \right] r_{ij}(t) \quad (2.70)$$

sustituyendo 2.68 en la ecuación 2.59 y 2.60 obtenemos las fuerzas restauradoras sobre las partículas i y j:

$$\mathbf{G}_i(t) = \frac{r_0^2 - r'_{ij}(\Delta t)^2}{r'_{ij}(\Delta t)r_{ij}(t)\Delta t^2 \left[\frac{1}{m_i} + \frac{1}{m_j} \right]} r_{ij}(t) \quad (2.71)$$

$$\mathbf{G}_j(t) = -\frac{r_0^2 - r'_{ij}(\Delta t)^2}{r'_{ij}(\Delta t)r_{ij}(t)\Delta t^2 \left[\frac{1}{m_i} + \frac{1}{m_j} \right]} r_{ij}(t) \quad (2.72)$$

Las últimas cuatro ecuaciones constituyen el algoritmo de SHAKE.

2.11 Propiedades de interés

Una vez que tenemos un programa de DM, deseamos utilizarlo para medir propiedades de interés para sistemas de N-cuerpos. Especialmente, nos interesan aquellas propiedades con las que se puedan hacer comparaciones con resultados experimentales tales como: la temperatura, la densidad, la presión, la tensión superficial y la constante dieléctrica, entre otras propiedades [0, 0, 0, 0].

A continuación se describe como se calculan las propiedades en una simulación molecular.

2.11.1 Densidad, ρ

El cálculo de la densidad lo realizamos de la siguiente forma:

$$\rho_{DM} = \frac{N}{V} \quad (2.73)$$

donde ρ_{DM} es la densidad, N es el número de moléculas y V es el volumen del sistema. Sabemos que podemos calcular la cantidad de moles que hay en N moléculas por medio:

$$n_{moles} = \frac{N}{N_{Avog}} \quad n_{moles} = \frac{w}{M.M} \quad (2.74)$$

donde n_{moles} es el número de moles, N_{av} es el número de Avogadro, w es la masa de la sustancia y $M.M$ es la masa molar. Si despejamos N y sustituimos en la ecuación 2.73 y definimos la densidad de dinámica molecular por ρ_{DM} y la densidad en el sistema internacional por ρ_{SI} , tenemos:

$$\rho_{DM} = \frac{wN_{Avog}}{VM.M} = \rho_{SI} \frac{N_{Avog}}{M.M} \quad (2.75)$$

Entonces el cálculo de la densidad en términos de unidades del sistema internacional de medida es:

$$\rho_{SI} = \rho_{DM} \frac{M.M}{N_{Avog}} \quad (2.76)$$

$$\rho_{SI} = \left(\frac{kg}{m^3} \right) \quad (2.77)$$

2.11.2 Molalidad

La molalidad o concentración molal, m_A , es el número de moles de un soluto A que están disueltos en un disolvente B cuya masa en kilogramos es w_B , se expresa como:

$$m_A = \frac{n_A}{w_B} \quad (2.78)$$

donde n_A es el número de moles del soluto el cual se puede expresar como,

$$n_A = \frac{N_A}{N_{Avog}} \quad n_A = \frac{w_A}{M_A} \quad (2.79)$$

en donde N_A es el número de moléculas del soluto, N_{Avog} es el número de Avogadro y M_A es la masa molecular del soluto en kilogramos.

La masa del disolvente en términos del número de moléculas es,

$$w_B = n_B M_B = \frac{N_B M_B}{N_{Avog}} \quad (2.80)$$

sustituyendo las ecuaciones 2.79 y 2.80 en la ecuación 2.78 obtenemos la molalidad en función del número de moléculas de soluto y solvente:

$$m_A = \frac{N_A}{N_B M_B} \quad (2.81)$$

Una herramienta de análisis muy importante en dinámica molecular es el perfil de densidad el cual nos permite observar en que forma varía la densidad a lo largo de los ejes de la celda de simulación. En estos perfiles se puede identificar regiones de diferente densidad correspondiente a las fases del sistema. Los perfiles de densidad del soluto, $\rho_A(z)$, y del disolvente, $\rho_B(z)$ a lo largo del eje Z de la celda de simulación, se definen como

$$\rho_A(z) = \frac{N_A(z)}{\Delta V} \quad \rho_B(z) = \frac{N_B(z)}{\Delta V} \quad (2.82)$$

donde $N_A(z)$ es el número de moléculas de soluto con coordenadas entre z y $z + \Delta z$ y ΔV es volumen que ocupan. El número de moléculas en función de z es,

$$N_A(z) = \rho_A(z) * \Delta V \quad N_B(z) = \rho_B(z) * \Delta V \quad (2.83)$$

Sustituyendo $N_A(z)$ y $N_B(z)$ en la ecuación 2.81 se obtiene la molalidad del soluto en función de los perfiles de densidad,

$$m_A(z) = \frac{\rho_A(z)}{\rho_B(z) M_B} \quad (2.84)$$

Cuando el sistema se encuentra en equilibrio la molalidad de la especie A se puede considerar como la solubilidad, en el sentido de que es la máxima cantidad de soluto disuelto en el disolvente [0, 0].

2.11.3 Momento dipolar clásico

Puesto que a menudo los enlaces covalentes son polares, las moléculas en su conjunto también lo son. La polaridad molecular generalmente es el resultado de sumar las polaridades de los enlaces individuales, más las contribuciones del par electrónico sin compartir en la molécula. La medida de esta polaridad molecular neta es una cantidad denominada momento dipolar. En la práctica, la sustancia fuertemente polares suelen ser solubles en solventes polares, como el agua, mientras que las sustancias no polares son insolubles en el agua.

Se pueden concebir los momentos dipolares como sigue: supongamos que hay un centro de masas de todas las cargas positivas(núcleos) en una molécula, al igual que un centro de masas de todas las cargas negativas(electrones). Si los dos centros de masas no coinciden, la molécula tiene una polaridad neta. El momento dipolar, $\vec{\mu}$, se define como la magnitud de la carga q_i en

cualquier extremo del dipolo molecular, multiplicada por la distancia r_i por las cargas. El momento dipolar clásico se define como:

$$\vec{\mu} = \sum_i q_i \mathbf{r}_i \quad (2.85)$$

Los momentos dipolares se expresan en *debyes*, D, donde $1D = 3.336 \times 10^{-30}$ coulomb metro (Cm) en unidades internacionales (SI).

El momento dipolar molecular es el responsable de las fuerzas con las que las moléculas interactúan entre sí, y por lo tanto de la densidad, de la energía de cohesión y del parámetro de solubilidad. Así como las moléculas polares presentan algún tipo de fuerzas intermoleculares como las ya mencionadas, también las sustancias conformadas por moléculas no polares y los átomos que constituyen los gases nobles experimentan atracciones muy débiles llamadas fuerzas de London.

2.11.4 Constante dieléctrica, ϵ

Un dieléctrico es un material no conductor, como el caucho, vidrio o el papel. Cuando un dieléctrico se introduce entre las placas de un condensador, la capacitancia aumenta. Si el dieléctrico llena por completo el espacio entre las placas, la capacitancia aumenta en un factor adimensional ϵ , llamado constante dieléctrica. El aumento en la capacitancia se debe a la disminución del campo eléctrico en presencia del dieléctrico, lo cual corresponde a la disminución en la diferencia de potencial entre placas, suponiendo que la batería de carga se elimina del circuito antes de introducir el dieléctrico. La disminución del campo eléctrico neto proviene de un campo eléctrico interno producido por la alineación de los dipolos en el dieléctrico. Este campo interno producido por los dipolos se oponen al campo original aplicado, lo cual conduce a una reducción en el campo eléctrico neto.

La derivación de la ecuación para obtenerla está fuera del alcance de este trabajo, para mayor información consultar la siguiente referencia[0]. El resultado que usamos en la dinámica molecular es por medio de las fluctuaciones del momento dipolar del sistema como se muestra a continuación:

$$\epsilon = 1 + \frac{4\pi}{3k_B V T} (\langle \vec{\mu}^2 \rangle - \langle \vec{\mu} \rangle^2) \quad (2.86)$$

donde k_B es la constante de Boltzmann, T la temperatura absoluta y V es el volumen de la caja de simulación y μ es el momento dipolar del sistema

como se muestra a continuación.

$$\vec{\mu} = \sum_i q_i \mathbf{r}_i \quad (2.87)$$

donde q_i es la carga y r_i es la posición del átomo i , respectivamente.

2.11.5 Función de distribución radial, $g(r)$

Para describir las propiedades macroscópicas de un sistema en equilibrio a partir de sus propiedades microscópicas es necesario disponer de información sobre los estados microscópicos accesibles de sus componentes compatibles con los parámetros que estado termodinámico. Debido a este requisito en el caso particular de los fluidos homogéneos es conveniente utilizar un formalismo teórico que tenga en cuenta características estructurales de ordenamiento a corta distancia. El formalismo que se ha ideado para ello en las últimas décadas se basa en la utilización de las denominadas funciones de distribución radial [0, 0, 0]. Las propiedades estructurales de un sistema se pueden describir a través de la función de distribución de pares FDP $g(r)$. La podemos calcular de la siguiente manera:

$$\rho_{\alpha\beta}(r) = \rho_{\beta} g_{\alpha\beta}(r) \quad (2.88)$$

La FDP se relaciona con la probabilidad de observar una partícula β entre r y $r + \Delta r$ de una partícula del tipo α , ver círculo azul en la Fig. 2.5. La densidad numérica de partículas β es $\rho_{\beta} = N_{\beta}/V$ en donde V es el volumen del sistema, ver figura 2.5.

Partiendo de la definición de la ecuación 2.88. podemos sustituir $\rho_{\alpha\beta}(r)$, de la siguiente manera:

$$\frac{dN_{\alpha\beta}}{dV} = \rho_{\beta} g_{\alpha\beta}(r) \quad (2.89)$$

$g_{\alpha\beta}(r)$ es la función de distribución radial atómica para los pares $\alpha\beta$, es decir, es la probabilidad de encontrar un átomo de la especie atómica α a una distancia r de un átomo de la especie β de otra molécula.

Esto puede visualizarse si consideramos que el número promedio de átomos de especies atómicas β , círculos verdes en la Fig. 2.5, entre $r + \Delta r$, alrededor de un átomo central de la especie α en un elemento de volumen esférico $dV = 4\pi r^2 dr$, puede escribirse como:

$$\int_r^{r+\Delta r} dN_{\alpha\beta}(r, r + \Delta r) = \rho_\beta g_{\alpha\beta}(r) dV = \rho_\beta g_{\alpha\beta}(r) 4\pi \int_r^{r+\Delta r} r^2 dr \quad (2.90)$$

Integrando la ecuación (2.90) y considerando que $g_{\alpha\beta}(r)$ es constante para valores de Δr muy pequeños obtenemos

$$g_{\alpha\beta}(r) = \frac{3\Delta N_{\alpha\beta}(r, r + \Delta r)}{4\pi\rho_\beta[(r + \Delta r)^3 - r^3]} \quad (2.91)$$

en donde $\Delta N_{\alpha\beta}(r, r + \Delta r)$ indica el número de partículas β que hay en una capa entre r y $r + \Delta r$, teniendo como origen una determinada partícula del tipo α [0]. La función de distribución radial es determinada por el cálculo de la distancia entre todas las partículas y puestas dentro de un histograma. Para distancias grandes con respecto a la partícula de referencia, la correlación entre la partícula \mathbf{r}_i y la de referencia va disminuyendo hasta anularse, la densidad local es igual a la densidad de bulto ya que el líquido está normalizado con el gas ideal para distancias de largo alcance.

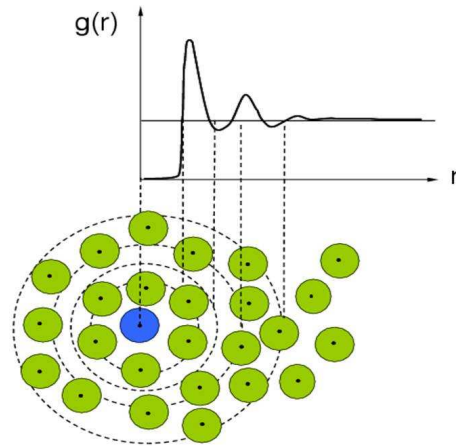


Figura 2.5: Partículas β en verde alrededor de una partícula α en azul.

2.11.6 Perfil de densidad, $\rho(z)$

Las simulaciones de sistemas en una sola fase se realizan en celdas cúbicas, mientras que muchas simulaciones de sistemas de dos fases normalmente se realizan en celdas rectangulares. Para sistemas en equilibrio líquido-vapor o líquido-líquido, una herramienta de análisis muy importante, son los perfiles de densidad [0], los cuales nos permiten observar la forma en que varía la densidad del sistema a lo largo de la celda de simulación en su eje z . El perfil de densidad se define como:

$$\rho(z) = \frac{N(z)}{L_x L_y \Delta z} \quad (2.92)$$

donde $N(z)$ es el número de moléculas que se encuentran en la posición entre z y $z + \Delta z$ dentro de la celda de simulación. L_x , L_y son las dimensiones de la celda y $\Delta z = L_z/ndiv$ donde $ndiv$ es el número segmentos en los que se divide la celda de simulación en la dirección. En este trabajo $ndiv$ varió entre 500 y 1000 dependiendo del sistema en particular.

2.11.7 Tensión superficial, γ

La superficie de cualquier líquido se comporta como si sobre ésta existiera una membrana a tensión. A este fenómeno se le conoce como tensión superficial. La tensión superficial de un líquido está asociada a la cantidad de energía necesaria para aumentar su superficie por unidad de área. La tensión superficial de una interfase plana la calculamos usando la definición mecánica de la presión atomística [0], tenemos que la definición de la tensión superficial es:

$$\gamma = \int_0^\infty (P_N(z) - P_T(z)) dz \quad (2.93)$$

donde las presión normal $P_N(z)$ y la presión tangencial $P_T(z)$ deben ser funciones de z .

Definimos la presión normal P_N por la presión P_{zz} , que es:

$$P_{zz} = \frac{1}{V} \left[\sum_{i=0}^N m_i v_{iz} v_{iz} + \sum_i^{N-1} \sum_{j>i}^N F_{ij}^z (z_i - z_j) \right] \quad (2.94)$$

donde m_i es la masa de la partícula i , v_{ix} es la velocidad de la partícula en dirección x , x_{ij} es la posición de la partícula ij y F_{ij} es la fuerza de la partícula ij , y calculando el valor promedio de esta última tenemos:

$$\langle P_{zz} \rangle = \frac{1}{L_z} \int P_{zz}(z) dz \quad (2.95)$$

donde L_z es la longitud de la celda de simulación en la dirección z . De manera similar podemos calcular la presión tangencial P_T que es el valor promedio de la presión en x , P_{xx} y la presión en y lo definimos P_{yy} , lo que nos da para sistemas con dos interfaces:

$$\gamma = \frac{1}{2} L_z [\langle P_{zz} \rangle - \frac{1}{2} (\langle P_{xx} \rangle + \langle P_{yy} \rangle)] \quad (2.96)$$

En la simulación de la interfase líquido-vapor es común tener dos interfaces simétricas, por esa razón el resultado se divide entre 2.

Capítulo 3

Resultados

En este capítulo se discute una estrategia para mejorar algunos parámetros del campo de fuerza de OPLS/AA para líquidos orgánicos y que fueron aplicados exitosamente para el ácido fórmico, piridina y formamida desarrollados para cumplir con ciertas propiedades objetivo. También se discuten los resultados sobre la estabilidad de los cocristales piridina/ácido fórmico y formamida/isonicotinamida. Finalmente se presentan los resultados de solubilidad de nifedipina en agua y en una solución de agua con formamida. Los parámetros de agua y formamida se calcularon en el grupo de Alejandro *et al.*, y se encuentran reportados en las referencias [0, 0] y [0], respectivamente. Se reportan, los resultados de los nuevos parámetros intra e intermoleculares obtenidos con dinámica molecular referentes a la isonicotinamida y la nifedipina que reproducen la densidad de bulto ya que con los parámetros del campo de fuerza OPLS/AA no reproducen la inmiscibilidad de la nifedipina en agua.

3.1 Procedimiento sistemático de parametrización

El procedimiento usado en este trabajo es para obtener los parámetros óptimos del campo de fuerza e implica el cálculo de la constante dieléctrica (ϵ), la tensión superficial (γ), la densidad (ρ) y la temperatura crítica T_c a las cuales llamaremos propiedades objetivo [0, 0]. La constante dieléctrica requiere simulaciones con tiempos de cómputo largas para obtener resultados confiables, mientras que la tensión superficial requiere sistemas grandes. La tensión superficial y la presión de vapor, se calcularon utilizando la definición mecánica de presión para la interfaz. Hoy en día, es posible desarrollar simulaciones en 1 día y con tiempos de nanosegundos para sistemas grandes debido al uso de computadoras que trabajan en paralelo y que los hace más rápidas, eficientes gracias a la implementación en programas de simulación molecular. El procedimiento propuesto en este trabajo es sistemático, y requiere un pequeño número de simulaciones para obtener los parámetros óptimos. En este trabajo, el procedimiento se centra en escalar linealmente los

parámetros intermoleculares para que coincidan con las cuatro propiedades objetivo; sin embargo, el método es más general. La constante dieléctrica se obtiene utilizando el momento dipolar molecular. Para una nueva molécula dada, la geometría y las cargas eléctricas pueden obtenerse a partir de cálculos de estructura electrónica. El momento dipolar se puede escalar linealmente o cambiar la geometría para alcanzar el valor de la constante dieléctrica. La geometría es particularmente importante cuando las moléculas no son planas y los ángulos de torsión juegan un papel importante para definir la composición del sistema. Por lo tanto, se ha elegido a la constante dieléctrica como una propiedad objetivo ya que es posible encontrar las cargas eléctricas óptimas, la geometría y las barreras que controlan al ángulo de torsión para alcanzar el valor experimental de esta propiedad.

El procedimiento se enfoca en escalar linealmente los parámetros intermoleculares para que reproduzcan las propiedades experimentales antes señaladas.

- El momento dipolar de una molécula se escala linealmente por un factor a través de las cargas para obtener la constante dieléctrica (ϵ) experimental.
- Con las nuevas cargas eléctricas, el parámetros de ϵ_{LJ} se escala linealmente por un factor para determinar la tensión superficial (γ).
- Con las cargas eléctricas y ϵ_{LJ} óptimos fijos, ahora el valor de σ_{LJ} se escalan también linealmente para obtener la densidad (ρ) en fase líquida.
- Con los parámetros óptimos que reproducen propiedades (ϵ, γ, ρ), ahora la temperatura crítica se estima T_c asumiendo un comportamiento lineal en la tensión superficial y donde se hace cero al intersectar al eje X, ahí se determina la temperatura crítica.

Para determinar el valor de las propiedades objetivo respecto a sus valores experimentales se establecerá una tolerancia del 8%, 5% y 1% para ϵ , γ , ρ respectivamente, mientras que la tolerancia máxima de la temperatura crítica fue del 8%. En caso de ser necesario, se lleva a cabo otro ciclo de reparametrización si el error relativo entre los valores experimentales y los obtenidos por las simulaciones es más grande que la tolerancia impuesta previamente.

El desarrollo de esta metodología es una parte importante de este trabajo y se publicó en el Journal of Chemical Theory and Computation [0]. El método es sistemático y ha permitido mejorar los parámetros de interacción de diferentes sistemas moleculares, tales como metanol, diclorometano, formamida [0], acetamida[0].

Los parámetros del potencial originales del campo de fuerza OPLS/AA [0, 0] fueron tomados de la página web [http:// www.virtualchemistry.org](http://www.virtualchemistry.org). Las interacciones de corto alcance entre átomos de distinto tipo están dadas por reglas de combinación geométricas.

3.2 Piridina

Primero se indican los detalles de la simulación y después se discuten los resultados obtenidos para la constante dieléctrica, tensión superficial, densidad y temperatura crítica.

3.2.1 Propiedades fisicoquímicas de la piridina

La piridina (fórmula molecular C_5H_5N , masa molecular: 79,10 g/mol) es un líquido incoloro de olor desagradable, similar al pescado en mal estado. Pertenece a la familia de los compuestos aromáticos heterocíclicos, y está estructuralmente relacionada al benceno, siendo la única diferencia entre ellos el reemplazo de un grupo CH del anillo bencénico por un átomo de nitrógeno. La piridina es un líquido incoloro cuyo punto de fusión es de 231.55K, su punto de ebullición de 388.35 K. Su densidad es de 981.9 kg/m^3 , es cercana a la del agua y su índice de refracción es de 1,5093 a una longitud de onda de 589 nm y a una temperatura de 293 K. El momento dipolar eléctrico molecular es de 2.22 Debye. La piridina además es diamagnética y su susceptibilidad diamagnética es de $-48.710^6 \text{ cm}^3/\text{mol}$. La entalpía estándar de formación es de 100.2 kJ/mol en fase líquida y de 140.4 kJ/mol en la fase gaseosa. A 298.15 K la piridina tiene una viscosidad de 0,88 mPa/s y una conductividad térmica de 0,166 W/m·K. La entalpía de vaporización es de 35,09 kJ/mol en el punto de ebullición a presión normal. La entalpía de fusión es de 8.28 kJ/mol en el punto de fusión.



Figura 3.1: Molécula de piridina.

La piridina es soluble en agua y prácticamente en todos los solventes orgánicos. Es débilmente básica y con ácido clorhídrico forma una sal cristalina (hidrocloruro) que funde a 418.15-420.15 K. La mayoría de las

propiedades químicas de la piridina son típicas de los compuestos heteroaromáticos. En reacciones orgánicas se comporta tanto como una amina terciaria experimentando la protonación, alquilación, acilación y N-oxidación en el átomo de nitrógeno. Y también como un compuesto aromático experimentando sustituciones nucleófilas.

3.2.2 Detalles de simulación

Se llevaron a cabo simulaciones en fase líquida con 500 moléculas de piridina y de ácido fórmico por separado usando el colectivo isotérmico-isobárico (NPT), para obtener la constante dieléctrica y la propiedad de bulto que es la densidad. Para mantener la temperatura y la presión externas impuestas para el colectivo NPT utilizamos cadenas de termostatos de Nosé-Hoover con un parámetro τ_t de tiempo de 0.5 ps y para el baróstato $\tau_p=1.0$ ps para mantener dicha propiedades constantes $[0, 0, 0]$. Las simulaciones se llevaron a cabo utilizando el paquete de dinámica molecular GROMACS 4.5.4 [0] y las ecuaciones de movimiento fueron resueltos mediante el algoritmo Verlet con Velocidades con un paso de integración de 2 fs. Las condiciones periódicas de frontera ortogonales fueron usadas en todas las direcciones. Las distancias de enlace se mantuvieron rígidas con el procedimiento SHAKE. La temperatura fue de 298.15K y un bar de presión. Las interacciones electrostáticas fueron tratadas con las sumas de Ewald con una tolerancia de 1×10^{-6} para el espacio recíproco $[0, 0, 0]$. Para la parte real se usaron las sumas de Ewald y las interacciones de Lennard-Jones fueron truncadas a 1.0 nm incluyendo las correcciones de largo alcance para la energía y la presión. Las interacciones de largo alcance fueron determinadas a través del método de particle mesh Ewald (PME) con un mallado del vector del espacio recíproco de 1.2 nm $[0, 0]$. La constante dieléctrica para la piridina fue determinada con el uso de las fluctuaciones del momento dipolar del sistema cuando el valor es muy cercano a cero y también la densidad fue calculada después de un período de equilibrio de 20 ns con un tiempo de simulación de 50 ns. El estado termodinámico se simuló a diferentes temperaturas y presiones. La constante dieléctrica del ácido fórmico fue determinada con el uso de las fluctuaciones del momento dipolar del sistema cuando el valor de este último es cercano a cero y también la densidad fue calculada después de un período de equilibrio de 350 ns con un tiempo de simulación de 600 ns. Se necesito más tiempo de computo para equilibrar las fluctuaciones del momento dipolar ya que el valor de la constante dielectrica del acido es de 50.1. El estado termodinámico se simuló a diferentes temperaturas y presiones $[0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0]$.

Para las simulaciones del equilibrio líquido-vapor de la piridina y el ácido fórmico se llevaron a cabo en el colectivo canónico (NVT), utilizando bloques

de simulaciones con un líquido rodeado por su vapor para un sistema que contiene 4116 moléculas. El período de equilibrio se alcanzó después de 2 ns y para el ácido fórmico se alcanzó después de 8 ns y los valores promedios se calcularon después de este tiempo, cuando los valores de las componentes de la presión en la dirección X y Y son iguales. Los parámetros del termostato y las sumas de Ewald fueron los mismos que con respecto a las simulaciones del líquido, la distancia de truncamiento fue de 2.5 nm para evitar los efectos de tamaño finito sobre las densidades de coexistencia y de la tensión superficial. Las dimensiones de la celda de simulación fue de al menos $L_x=L_y=5.0\text{nm}$; L_z fue de $5L_x$. Se calcularon los perfiles de densidad del líquido-vapor, presión de vapor y la tensión superficial [0, 0].

3.2.3 Constante dieléctrica, tensión superficial, densidad y T_c

En la figura 3.2 A) se muestran a las propiedades objetivo que estarán normalizadas con respecto al valor experimental (línea continua en negro), los valores calculados para la densidad y la tensión superficial con los parámetros originales que se muestran en el sistema de coordenadas X igual a cero, están en buen acuerdo con los datos experimentales. Sin embargo, la constante dieléctrica (línea discontinua en negro) muestra un error aproximado del 50 % respecto al valor experimental [0, 0, 0]. El primer paso en el procedimiento de ajuste fue estimar a través de hacer la simulación con dos factores de carga; uno con las cargas originales de OPLS/AA y otro con un factor de carga de un 50 %, con esos dos puntos se pudo determinar el factor de escalamiento que modifica a las cargas eléctricas originales en un poco más de un 40 % para reproducir el valor de la constante dieléctrica. El cambio en las cargas eléctricas incrementó la tensión superficial y la densidad alrededor de 23 % y 6 % respectivamente. Una vez que se obtiene el valor óptimo de la constante dieléctrica, el siguiente paso fue: B) las tres propiedades objetivo ahora se centran en cero en el eje X, ver fig. 3.2, en el segundo paso del procedimiento de ajuste fue modificar el parámetro ϵ_{LJ} que está relacionado con la tensión superficial. Al disminuir en un 20 % el parámetro ϵ_{LJ} la tensión superficial alcanzó el valor experimental; el cambio en la constante dieléctrica y la densidad fue de alrededor 3 % y 1 % respectivamente [0, 0, 0]. La disminución de ϵ_{LJ} en un 20 % nos devolvió la densidad cercana a su valor experimental. El valor de cero en el eje X en la fig. 3.2 C) es para los resultados obtenidos con las nuevas cargas eléctricas y la tensión superficial dejando constante el parámetro de σ_{LJ} . Los resultados obtenidos con la modificación de σ_{LJ} se muestran en la fig. 3.2 C). La densidad cambia linealmente con los cambios en σ_{LJ} , a partir de esta figura, se observa que la comparación con el experimento

puede mejorarse si σ_{LJ} se incrementa en un 1%; sin embargo, los valores de las tres propiedades en las coordenadas $X=0$ están dentro de la tolerancia requerida, y por lo tanto no fue necesario hacer un cambio en este parámetro. D) El último paso del procedimiento de ajuste es determinar la temperatura crítica, esto se logra a partir de la asumir linealidad en la tensión superficial hasta que se haga cero en el eje X, aquí es donde determina temperatura crítica. Una simulación a 450 K se realizó para obtener la tensión superficial en la interfase líquido-vapor, ver fig. 3.2 D), el error relativo de la temperatura crítica respecto al valor experimental fue de 8.1 %, que está alrededor de la tolerancia requerida de 8 %. Por lo tanto, no fue necesaria una segunda reparametrización del campo de fuerzas. Los parámetros óptimos permiten reproducir la curva de coexistencia del líquido-vapor, la tensión superficial, presión de vapor contra el inverso de la temperatura.

Ahora se muestran en la fig. 3.3 las cuatro propiedades en función de las diferentes temperaturas y a un bar de presión. En la curva de coexistencia del líquido-vapor sólo se muestran las tendencias que concuerdan con el experimento, por lo tanto, no se hicieron simulaciones cercanas a la temperatura crítica y también se muestran en la tabla 3.1 los resultados de simulación y el valor experimental de cada propiedad en función de la temperatura.

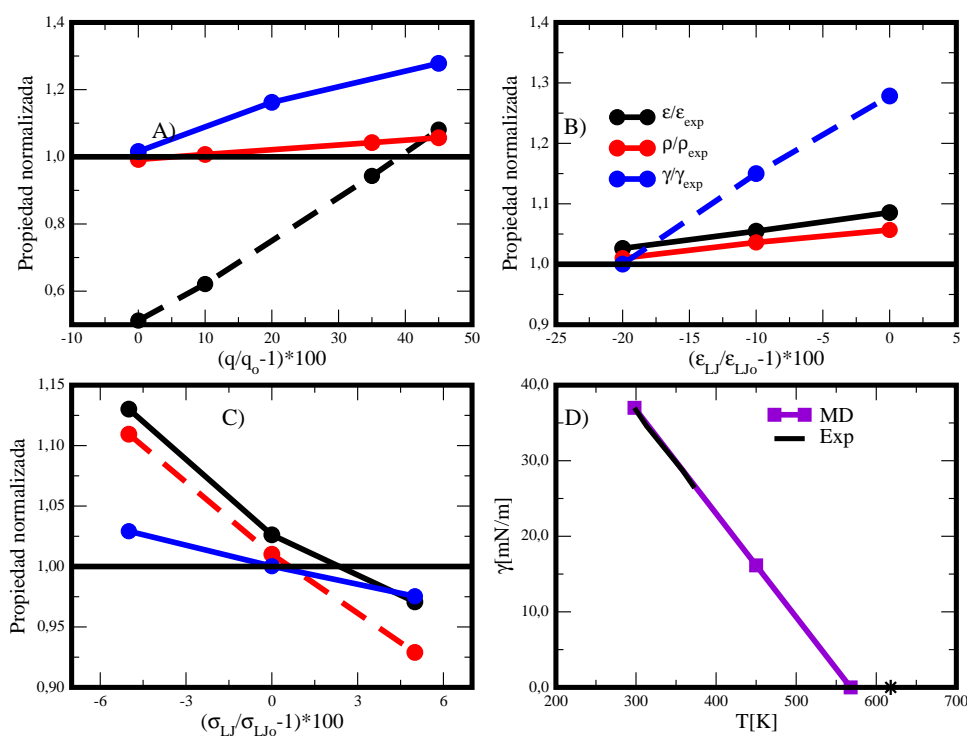


Figura 3.2: Propiedades termodinámicas normalizadas en función de la variación de los parámetros de la piridina a 298.15 K. La constante dieléctrica y la densidad son calculadas a 1 bar de presión. A) El efecto de cambio en cargas, B) El efecto de modificar ϵ_{LJ} C) El efecto de modificar σ_{LJ} . La línea continua en negro de A-C son las propiedades normalizadas respecto al valor experimental. D) La tensión superficial de DM comparada con el valor experimental en negro, la línea en morado se prolonga para extrapolar y poder estimar el valor de la temperatura crítica.

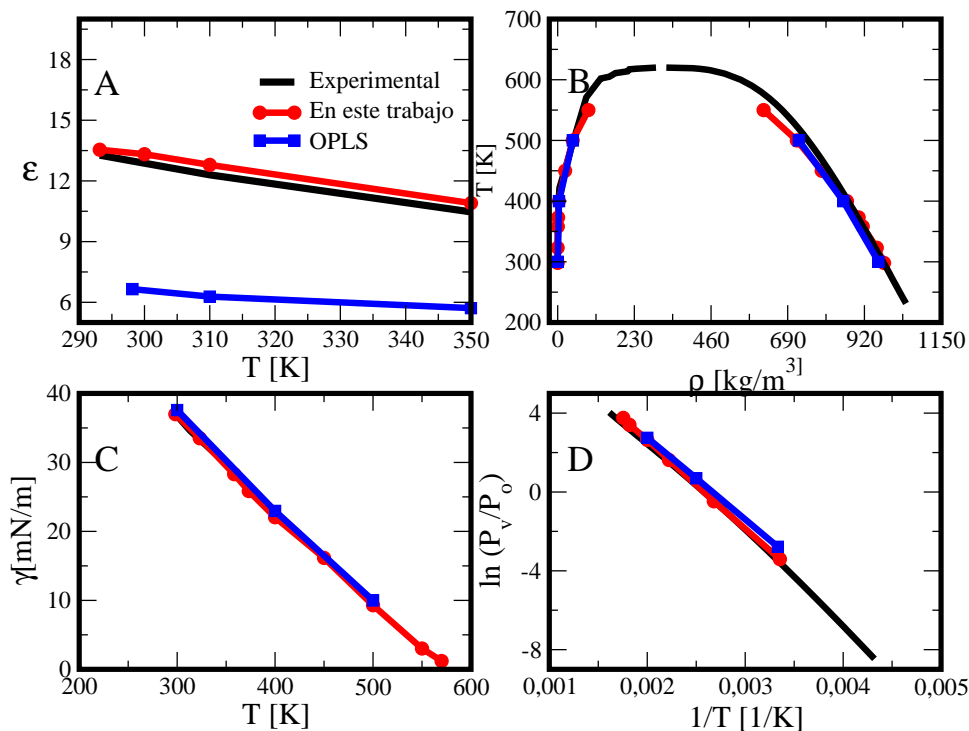


Figura 3.3: A) La constante dieléctrica en función de la temperatura, B) La curva de coexistencia del líquido-vapor. C) La tensión superficial y D) El logaritmo natural de la presión de vapor contra el inverso de la temperatura. La línea continua en negro es para el valor experimental, la azul para nuestro modelo reparametrizado y la roja corresponde al del campo de fuerza de OPLS/AA.

Tabla 3.1: Resultados de las propiedades termodinámicas en función de la temperatura para la piridina [0, 0, 0]. Se asume que $P_0=1$ bar.

T[K]	ϵ	ϵ_{exp}	$\ln P_v/P_0$	$\ln P_{v,exp}/P_0$	$\rho_L[\text{kg}/\text{m}^3]$	$\rho_{L,exp}[\text{kg}/\text{m}^3]$	$\rho_V[\text{kg}/\text{m}^3]$	$\rho_{V,exp}[\text{kg}/\text{m}^3]$	$\gamma[\text{mN}/\text{m}]$	$\gamma_{exp}[\text{mN}/\text{m}]$
Piridina										
293.15	13.54	13.26								
298.15			-3.4084	-3.5856	978.9	977.8	0.032	0.095	37.01	37
300.00	13.32	12.87								
310.00	12.79	12.33								
323.15					956.9	952.6	0.167	0.269	33.50	33.30
350.00	10.9	10.5								
358.15					915.00	914.2	0.604	1.114	28.3	28.70
373.15			-0.4715	-0.2326	902.70	900.3	1.315	1.579	25.90	26.4
400.0					867.5	871.3	3.9	3.32	22.05	
450.0			1.622	1.520	792.1	814.4	22.4		16.20	
500.0			2.645	2.437	717.5	750.9	45.0		9.29	
550.0			3.409	3.180	617.8	673.2	92.5		3.02	
570.0			3.759	3.443					1.21	

3.2.4 Conclusiones

El procedimiento propuesto en este trabajo es para obtener los parámetros del potencial del campo de fuerza para fluidos moleculares de una manera sistemática y fácil de implementar, con un número pequeño de simulaciones. Las cargas o más general, el momento dipolar de una molécula, puede ser fijado usando la constante dieléctrica como una propiedad objetivo. Las cargas han sido obtenidas de cálculos *ab initio* de alta precisión y pueden ser uti-

lizados como valores iniciales en el procedimiento de reparametrización, pero después se escalan de manera empírica para aumentar el momento dipolar y puede verse como la adición de una polarización afectiva que toma en cuenta el campo eléctrico del medio rodeada por otras moléculas. La elección de la tensión superficial como una propiedad objetivo permite la búsqueda de los parámetros óptimos ϵ_{LJ} dejando casi sin cambios a la constante dieléctrica. Es interesante observar que los cambios en la densidad debido al aumento de las cargas se cancela con la disminución de ϵ_{LJ} . Por lo tanto, para la piridina, los parámetros originales de σ_{LJ} se mantuvieron sin cambios, debido a que la densidad es prácticamente similar al dato experimental. La estimación de la temperatura crítica está dentro de una cierta tolerancia, y se determinó asumiendo linealidad en la tensión superficial prolongando la línea hasta que se haga cero en el eje X, aquí es donde se determina a la temperatura crítica.

3.3 Ácido fórmico

Primero se indican los detalles de la simulación y después se discuten los resultados obtenidos para la constante dieléctrica, tensión superficial y densidad.

3.3.1 Propiedades fisicoquímicas del ácido fórmico

El ácido metanoico, también llamado ácido fórmico, es un ácido orgánico de un solo átomo de carbono, y por lo tanto el más simple de los ácidos orgánicos. Su fórmula es HCOOH (CH_2O_2), tiene propiedades termofísicas excepcionales debido a su fuerte capacidad para actuar como donador y aceptor de enlaces de hidrógeno. Dado que los dos átomos de hidrógeno del ácido pueden actuar como donantes de protones y los dos átomos de oxígeno como aceptores de protones. El ácido fórmico juega un papel importante en aplicaciones industriales, como los alimentos y en la industria química, por ejemplo, es utilizado como un agente conservante y antibacteriano en la alimentación del ganado.

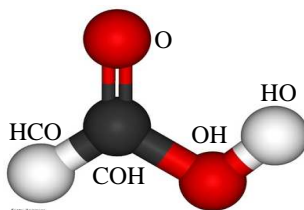


Figura 3.4: Los tipos de átomos para la molécula de ácido fórmico.

El grupo carboxilo es el que le confiere las propiedades ácidas a la molécula. Su base conjugada se ve estabilizada por dos estructuras de resonancia, fa-

voreciendo su acidez. El pK_a del ácido fórmico es de 3,75. Teniendo en cuenta que el pH varía generalmente entre 0 y 14 (siendo 7 el pH neutro) podríamos decir que el fórmico, pese a ser un ácido de origen natural es relativamente fuerte. Entre otras propiedades el ácido metanoico es un ácido líquido, incoloro, de olor irritante, con punto de ebullición de $373.85K$ y de congelación de $281.55K$ y es completamente soluble en agua pues su cadena carbonada es muy corta y fácilmente ionizable.

3.3.2 Constante dieléctrica, tensión superficial y densidad

En esta sección el ácido fórmico ha sido parametrizado usando el procedimiento reportado por autores [0] con dos distintos procedimientos para alcanzar las propiedades objetivo discutidas anteriormente. El “campo de fuerza original” de OPLS/AA del ácido fórmico, es un modelo que reproduce una constante dieléctrica de 18 a una temperatura de 298.15 K y a condiciones de presión normal contra el valor experimental que es 51.1 [0]. En este caso, se seguirán dos procedimientos diferentes para obtener los parámetros del potencial de interacción que permitan reproducir el momento dipolar de la molécula mediante el cambio de la proporción de conformeros trans/gauche y trans/cis conformeros en la fase líquida.

La distancia entre los átomos HCO y HO del ácido fórmico en la conformación gauche es mayor con respecto a la geometría cis o trans. En el primer procedimiento, P1, el grupo de átomos COH-O-OH-HCO se mantienen planos o fijos usando un oscilador armónico para el ángulo diedro impropio; véase la figura 3.5. En cambio, para el ángulo diedro conformado por los átomos HCO-COH-OH-HO varía según un potencial Ryckaert-Bellemans [0] que contiene los mismos parámetros de hidrocarburos. Con estos valores, los átomos de hidrógeno pueden estar en conformaciones trans (180°) o gauche ($\pm 60^\circ$). Este cambio hace que aumente la distancia entre los átomos en la molécula de ácido fórmico, el cual repercute en el momento dipolar aumentándolo y como es directamente proporcional a la constante dieléctrica está última aumenta considerablemente. Sin embargo, se modificó las cargas eléctricas para obtener el valor experimental de la constante dieléctrica. Posteriormente se modificaron los parámetros (σ_{LJ} y ϵ_{LJ}) de Lennard-Jones y las cargas atómicas por factores de 0.97, 0.82 y 0.99 en ese orden respectivamente, para la corrección de dichas propiedades físicas y para obtener un modelo que reproduzca la densidad del líquido y la curva de coexistencia del líquido-vapor experimentales [0, 0, 0, 0].

En el segundo procedimiento, P2, usamos el campo de fuerza original que controla las barreras de rotación de HCO-COH-OH-HO y O-COH-OH-HO, que a su vez controlan los ángulos de torsión. La función también es de

Ryckaert-Bellemans pero con los parámetros originales favorecen la conformación trans; véase la fig. 3.5 c) y d). Las distribuciones de ángulos diedros obtenidas en simulaciones a 298.15 K y 1 bar de presión se muestran en la fig. 3.6. Los resultados de la fig.3.6 a) y b) son para el primer procedimiento (P1) en el que el primer ángulo diedro es plano con un valor medio de cero y el segundo ángulo tiene conformeros trans y \pm gauche. Se necesitó un cambio del 1% en las cargas atómicas originales para tener una constante dieléctrica con un error relativo de 0.5% respecto al valor experimental.

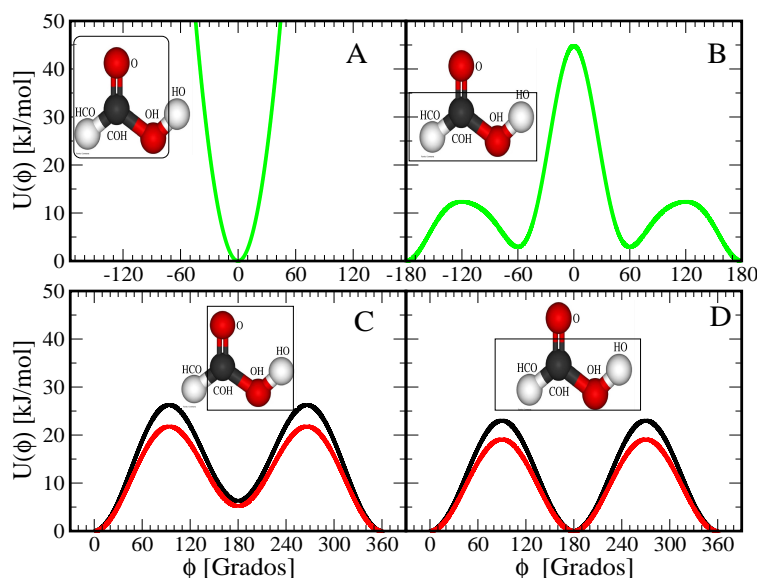


Figura 3.5: Potenciales diedros usados en este trabajo. A) el oscilador armónico para el ángulo diedro impropio definido por los átomos COH-O-OH-HCO. B) potencial de Ryckaert-Bellemans (RB) definido por los átomos HCO-COH-OH-OH y el cual tiene libre rotación en el enlace OH-OH. C) y D) es el potencial de (RB) definido por los átomos en la fig.3.5, la línea en negro corresponde al campo de fuerza de OPLS/AA y la línea en rojo corresponde a la modificación de las constantes de RB que controlan las barreras del ángulo diedro.

En el segundo procedimiento (P2), la altura de las barreras rotacionales del campo de fuerza original representada por la líneas en negro, define las conformaciones de la relación cis/trans de los ángulos diedros; las constantes de las barreras del potencial de Ryckaert-Bellemans se disminuyeron con el fin de permitir que la molécula con una configuración inicial trans pase a la conformación cis más libremente. Estos cambios se mostraron con las líneas en rojo en las figuras 3.5 c) y d) para los ángulos diedros indicados. La constante dieléctrica fue obtenida con un aceptable error relativo de 5% cuando las barreras decrecieron en un 29%. Con este cambio, la tensión superficial y la densidad no son una fuerte influencia, esto sugiere que los cambios en el potencial diedro tienen influencia únicamente en la constante dieléctrica.

Posteriormente, el parámetro de ϵ_{LJ} se disminuyó el 10% para obtener la tensión superficial experimental. Como se ha observado en previos trabajos, éstos cambios no tienen una gran influencia en otras propiedades objetivo, como lo son la densidad o la constante dieléctrica, únicamente en la tensión

superficial. Como paso final, el parámetro de σ_{LJ} fue modificado para obtener la densidad, este parámetro fue decrecido en un 2%. La densidad resultante está en buen acuerdo con el dato experimental; sin embargo, alteró el valor de la constante dieléctrica alejándola del valor experimental. Con el fin de resolver el problema, se necesitó una segunda reparametrización en lugar de disminuir las barreras originales en un 29% se redujeron en un 17%, es decir, que al disminuir las constantes de Ryckaert-Bellemans en un 17% en lugar de un 29%, la altura de las barreras originales disminuyó alrededor de 4,5 kJ/mol para coincidir con la constante dieléctrica calculada con respecto al valor experimental de 51 y con un error relativo del 0.5%. Los resultados de distribución diedral del segundo procedimiento se muestran en la fig. 3.6 c) y d). Con los nuevos parámetros aumentaron la población cis con respecto al parámetro original (trans).

La proporción promedio de las conformaciones cis y trans fueron obtenidos calculando el área bajo cada pico (cis o trans). En equilibrio, el sistema contiene una mezcla de moléculas con $\approx 51\%$ en conformaciones trans y 49% de cis. Este hallazgo está en buen acuerdo con los experimentos ya que en un líquido existen ambos conformeros. En el primer procedimiento, los valores originales de ϵ_{LJ} se redujeron linealmente en un 18% para reproducir la tensión superficial experimental. La densidad experimental se obtuvo después de disminuir linealmente los valores originales de σ_{LJ} en un 3%.

En el segundo procedimiento, los parámetros ϵ_{LJ} se disminuyó en un 6.3% para reproducir la tensión superficial experimental y el parámetro de σ_{LJ} se redujó en un 2% para obtener la densidad de líquido, las cargas atómicas se mantuvieron fijas. El campo de fuerza original y con los dos nuevos conjuntos de parámetros para el ácido fórmico se muestran en la tabla 3.3.2.

Los parámetros óptimos de (σ_{LJ} y ϵ_{LJ}) de Lennard-Jones comparados con el original de OPLS/AA. También en la tabla 3.3.2 se reporta los parámetros del diedro obtenidos del procedimiento mencionado.

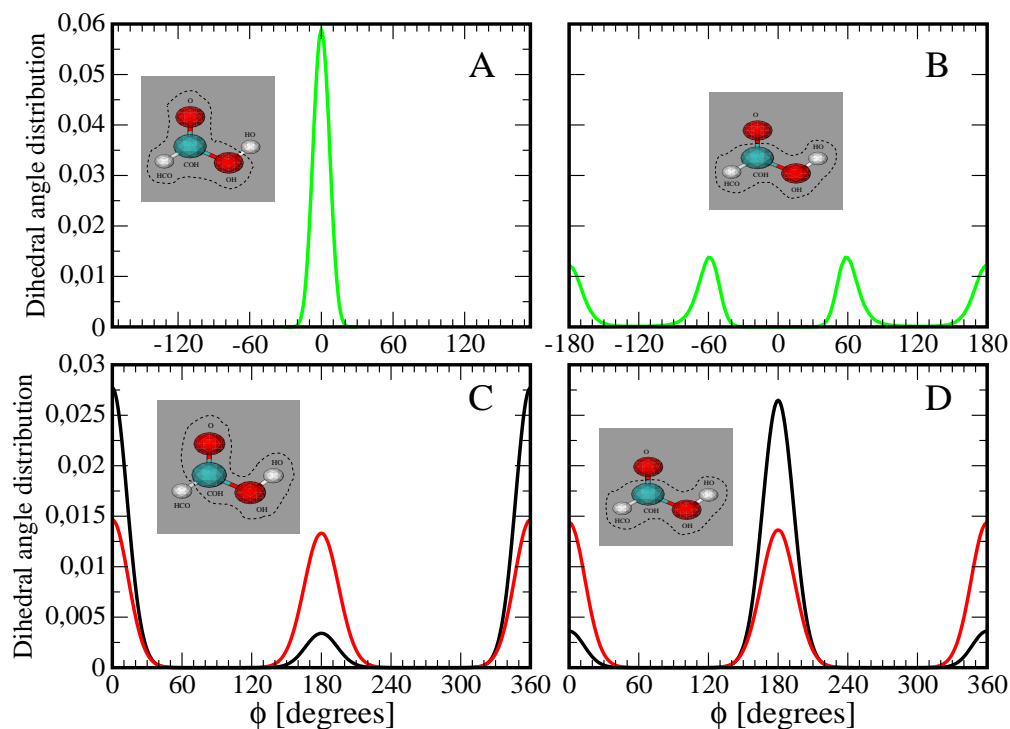


Figura 3.6: Distribución angular. A) Distribución del ángulo diedro establecido por el potencial del oscilador armónico para el ángulo diedro impropio. B) Distribución del ángulo diedro establecido por potencial RB usado para indicar los ángulos más probables en el primer procedimiento. C) y D) Ryckaert-Bellemans usado en el procedimiento P2 [0], las líneas en negro corresponden a los parámetros originales de OPLS/AA y las líneas en rojo corresponden a la altura de las barreras originales disminuidas alrededor de 4,5 kJ/mol.

Campo de fuerza	Átomos	σ_{ii}/nm	$\epsilon_{ii}/kJmol^{-1}$	q/e	Ángulo diedro
Original	HCO	0.242	0.063	0.000	HCO-COH-O-HO ⁽¹⁾
	COH	0.375	0.439	0.520	O-COH-OH-HO ⁽²⁾
	O	0.296	0.879	-0.440	
	OH	0.300	0.711	-0.530	
	HO	0.000	0.000	0.450	
Primer procedimiento (P1)	HCO	0.235	0.051	0.0000	HCO-COH-O-HO ⁽³⁾
	COH	0.364	0.360	0.5148	HCO-OH-O-COH ⁽⁴⁾
	O	0.287	0.719	-0.4356	
	OH	0.291	0.577	-0.5247	
	HO	0.000	0.000	0.4455	
Segundo procedimiento (P2)	HCO	0.237	0.059	0.000	HCO-COH-O-HO ⁽⁵⁾
	COH	0.367	0.413	0.520	O-COH-OH-HO ⁽⁶⁾
	O	0.290	0.826	-0.440	
	OH	0.294	0.669	-0.530	
	HO	0.000	0.000	0.450	

(1) RB $C_0 = 26.15, C_1 = -3.14, C_2 = -23.01, C_3 = C_4 = C_5 = 0.0/kJ/mol$
(2) RB $C_0 = 23.01, C_1 = 0.0, C_2 = -23.01, C_3 = C_4 = C_5 = 0.0/kJ/mol$
(3) RB $C_0 = 9.28, C_1 = 12.16, C_2 = -13.12, C_3 = -3.06, C_4 = 26.24, C_5 = -31.50/kJ/mol$
(4) Harmonic oscillator $k_\phi = 167.36/kJ/mol * rad^2 \phi_0 = 0.0$
(5) RB $C_0 = 21.70, C_1 = -2.60, C_2 = -19.10, C_3 = C_4 = C_5 = 0.0/kJ/mol$
(6) RB $C_0 = 19.10, C_1 = 0.0, C_2 = -19.10, C_3 = C_4 = C_5 = 0.0/kJ/mol$

Tabla 3.2: Parámetros de interacción del ácido fórmico. Las constantes de Ryckaert-Bellemans [0] para el modelo original, se muestran aquí en 1 y 2, para el primer modelo (P1) 3 y 4, por último el segundo modelo (P2) del ácido fórmico corresponden a 5 y 6.

En la fig. 3.7 muestra las cuatro propiedades objetivo en función de la temperatura, el original de (OPLS/AA) se muestra con la líneas en azul, el nuevo

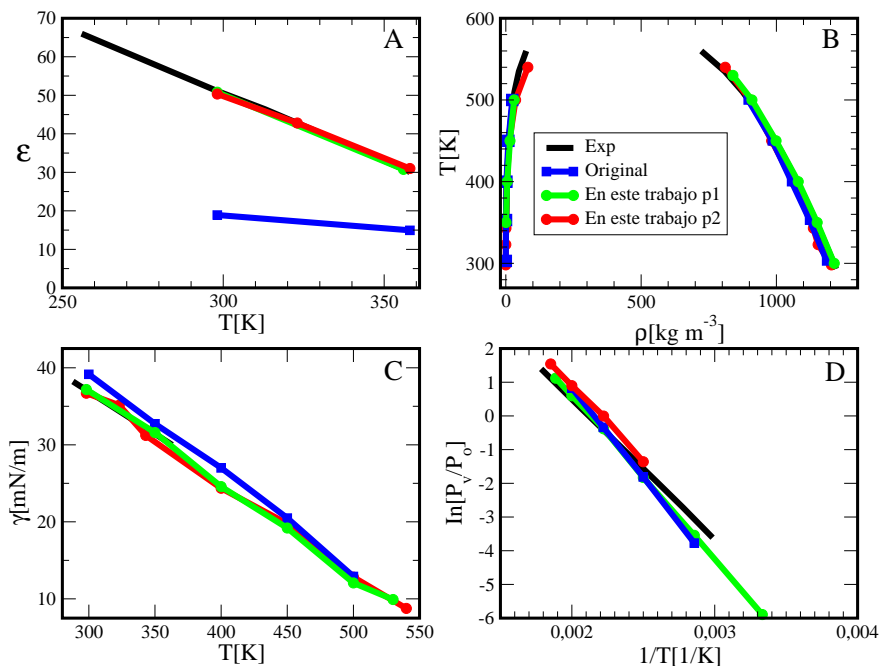


Figura 3.7: La dependencia de las propiedades objetivo con respecto a la temperatura, el original de OPLS/AA se muestra con la línea en azul, el nuevo conjunto de parámetros se representan en verde y rojo, el experimental en negro [0, 0].

conjunto de parámetros se representan en verde y rojo para procedimiento P1 y P2 respectivamente, el valor experimental se muestra en negro. Salvo la constante dieléctrica del campo de fuerza original, los tres conjuntos de parámetros reproducen las propiedades objetivo y que están en buen acuerdo con los datos experimentales representado con la línea en negro.

3.3.3 Conclusiones

Es interesante encontrar que la tensión superficial, las densidades coexistentes líquido-vapor y las presión de vapor obtenidas en este trabajo para el ácido fórmico no dependen de la modificación del ángulo de torsión. Los tres conjuntos de parámetros dan básicamente los mismos resultados para esas propiedades; sin embargo, el original no reproduce el valor de la constante dieléctrica. Los dos nuevos conjuntos de parámetros (P1 y P2) reproducen la constante dieléctrica experimental porque los sistemas de simulación son mezclas de conformaciones trans/ gauche y trans/cis que dan momentos dipolares moleculares mayores a los obtenidos usando el parámetro original del campo de fuerza OPLS/AA.

3.4 Isonicotinamida

La isonicotinamida es una molécula formada por la unión de una piridina y una formamida mediante el enlace del carbón del carboxilo de la formamida con el carbón en la posición *para* de la piridina, ver figura 3.8. La isoni-

cotinamida es sólida a temperatura y presión atmosférica, a pesar de que se forma de dos componentes que son líquidos a las mismas condiciones termodinámicas.

3.4.1 Procedimiento de parametrización

Una posibilidad para simular, con dinámica molecular, a la isonicotinamida era usar parámetros del potencial para los distintos tipos de átomos en la molécula a partir de los publicados por los campos de fuerza GROMOS, AMBER, CHARMM y OPLS/AA. Sin embargo, como hemos visto en secciones anteriores ellos fallan en reproducir muchas de las propiedades en fase líquida, por tanto, decidimos usar los nuevos parámetros de la piridina obtenidos en este trabajo, junto con los parámetros de la formamida reportados por Pérez de la Luz y colaboradores [0] quienes siguieron la misma metodología sistemática publicada por Salas *et al.*[0]. Para obtener las distancias y ángulos de enlace de la isonicotinamida hicimos un cálculo de estructura electrónica usando el programa Gaussian09 [0] con un nivel de teoría utilizado el análisis de optimización de estructura, minimización energética y análisis de población fue M062X/6-311++g** dentro de la metodología de teoría de funcionales de la densidad (DFT), es decir, se utilizó el funcional de Truhlar [0, 0] M06-2x para el intercambio y correlación electrónica. El conjunto de base utilizada (6-311++g**), corresponde a una base triple zeta (ζ), de valencia dividida desarrollada por Pople *et al.* [0, 0] con funciones difusas en átomos pesados y ligeros (++) y funciones de polarización en átomos de la primera fila y una en los hidrógenos (**). Encontramos que la geometría de las partes de formamida y piridina, unidas para formar isonicotinamida, es la misma que la de las moléculas aisladas. Por tanto, sólo usamos la nueva distancia de enlace CFP-CO y los ángulos CFP-CO-NH y CFP-CO-OC, ver fig. 3.8. La formación de isonicotinamida a partir de piridina y formamida requiere eliminar los hidrógenos unidos a los carbonos que forman el nuevo enlace. La carga del carbón en la posición *para* de la piridina pasó de 0.32915e a 0.5987e para mantener la molécula electroneutra. Las demás cargas en los átomos son las mismas que tienen los componentes puros. También consideramos que los parámetros de Lennard-Jones en la piridina y en la formamida son transferibles, esto significa que son los mismos en isonicotinamida, incluso en los carbonos que forman el nuevo enlace.

3.4.2 Detalles de la simulación y densidad del sólido

Desarrollamos una dinámica molecular en el colectivo NPT a 298.15 K y 1 bar de presión con 500 moléculas inicialmente distribuidas de manera aleatoria en una celda cúbica cuya densidad fue 500 kg/m^3 . Los demás parámetros

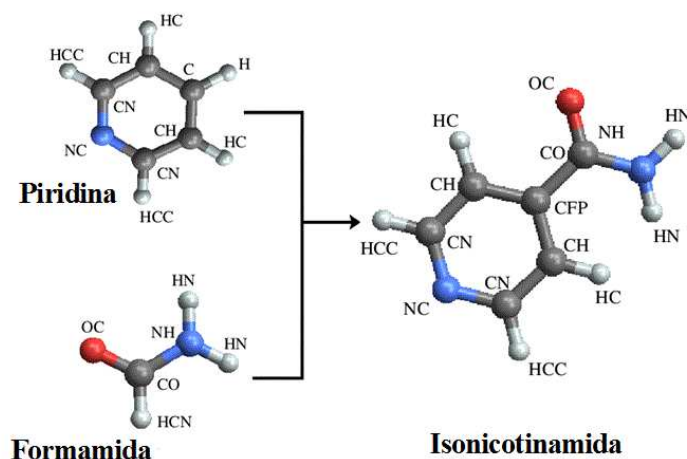


Figura 3.8: Se muestra la formación de isonicotinamida a partir de piridina y formamida.

de la simulación fueron los mismos que se usaron para simular piridina y ácido fórmico. La geometría de la molécula durante la dinámica molecular se mantuvo plana. El tiempo de simulación fue de 600 ns, de los cuales los primeros 200 ns fueron para equilibrar al sistema. La densidad calculada fue de 1215 kg/m^3 comparada con el valor experimental [0] que es 1204 kg/m^3 . La estructura final no corresponde a un líquido sino a un sólido amorfo. El campo de fuerzas de isonicotinamida se usará en este trabajo para estudiar la estabilidad de cocristales con formamida.

3.4.3 Conclusiones

A partir de un cálculo de estructura electrónica para la molécula isonicotinamida y considerar que los parámetros del potencial intra e intermoleculares de la piridina y la formamida que fueron desarrollados para estudiar líquidos, ahora reproducen propiedades objetivo y asumiendo que son transferibles; desarrollamos un campo de fuerzas que predice la densidad del bulto del sólido amorfo muy cercana al valor experimental.

3.5 Cocristales

Primero se indican los detalles de la simulación y después se discuten los resultados obtenidos para la estabilidad de los cocristales isonicotinamida-formamida y ácido fórmico-piridina. Los resultados presentados en esta sección son otra parte importante de este trabajo y se han enviado a publicar a la revista *Theoretical Chemistry Account* [0].

3.5.1 Detalles de simulación para los cocristales

Enseguida se muestran las condiciones para realizar la dinámica molecular en el colectivo NVT: La simulación de dinámica molecular se realizó con el programa GROMACS 4.5.4. Las simulaciones se realizaron con el colectivo de NVT, en un arreglo triclinico con 360 moléculas de ácido fórmico y 360 de piridina. Las dimensiones de la celda triclinica fueron $a = 3.29$, $b = 3.80$ y $c = 4.59$ en nanómetros y los ángulos fueron $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 104.96^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ [0]. Empleamos un incremento de tiempo de 2 fs para integrar las ecuaciones de movimiento y con un tiempo de simulación 160 ns a una temperatura de 183 K como esta reportado en la literatura [0]. Las dimensiones de la celda triclinica experimental fueron $a=1.0954$, $b=0.3817$ y $c=1.5842$ nanómetros y los ángulos fueron $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 104.96^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ [0].

Para el cocrystal de isonicotinamida-formamida contiene 640 moléculas (320 isonicotinamidas y 320 formamidas). Las dimensiones de la celda triclinica fueron $a = 4.23$ nm, $b = 3.75$ nm, $c = 4.00$ nm, y los ángulos fueron $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 94.6^\circ$ y $\gamma = 90^\circ$, con un paso de tiempo de 1 fs. Las simulaciones se realizaron en condiciones similares a las experimentales a una temperatura de 150 K y 1 bar de presión. En ambos casos, los parámetros de simulación fueron los mismos que en simulaciones para las moléculas parametrizadas del ácido fórmico, piridina y formamida líquidas. El periodo de equilibrio fue de 40 ns, y las propiedades se calcularon en los 100 ns adicionales. La geometría de ambos sistemas estudiados en este trabajo fueron celdas triclinicas. El paquete GROMACS ha implementado ese tipo de condiciones periódicas de frontera, y por lo tanto, las simulaciones se realizaron utilizando ese programa y también en el colectivo NPT. Las dimensiones de la celda triclinica experimental fueron $a = 1.05785$ nm, $b = 0.37461$ nm, $c = 2.0002$ nm, y los ángulos fueron $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 94.6^\circ$ y $\gamma = 90^\circ$ [0].

3.5.2 Isonicotinamida/formamida.

La formación del cocrystal de isonicotinamida-formamida partiendo de un sistema desordenado, es una tarea sumamente difícil formar un sistema cristalino que tenga una estructura periódica y ordenada en las tres direcciones de la celda de simulación. Se intentó primero formar el cocrystal de ácido fórmico-piridina partiendo de una configuración inicial aleatoria, es decir, las moléculas están distribuidas al azar en la celda de simulación que fueron en celdas cúbicas y triclinicas usando el colectivo de NVT y NPT. También empleamos una técnica llamada annealing, que consiste en calentar el sistema a una temperatura de 500 K y luego enfriar lentamente hasta alcanzar una temperatura de 183 K para variar sus propiedades físicas. Mediante esta

técnica es posible controlar el cambio de la temperatura en un sistema, con energías cinéticas altas las moléculas pueden fácilmente desplazarse de sus posiciones iniciales y el enfriamiento lento les da mayores probabilidades de recrystalizar en configuraciones con menor energía que la inicial.

Este procedimiento mencionado se siguió para el sistema compuesto por la formamida-isonicotinamida; sin embargo, no se encontró una estructura cristalina, en todos los experimentos computacionales siempre se obtuvo un sólido amorfo para ambos sistemas mencionados. Se ha demostrado que los sólidos son más estables en forma cristalina que amorfa. Sin embargo, al aplicar la técnica mencionada a nuestro sistema la estructura final del complejo no presenta un arreglo cristalino bien definido en las tres direcciones de la celda, esto puede deberse a que las moléculas no tienen tiempo de alinearse y quedan fijas en posiciones distintas a las de un cocrystal ordenado. El resultado obtenido sugiere una estructura amorfa y principalmente que la técnica Annealing podría tener unos detalles que aún no están del todo claros (enfriamiento lento, configuración inicial).

Dada la dificultad de obtener un sistema cristalino a partir de una configuración inicial aleatoria, una alternativa es partir del cocrystal ya formado. Los cocrystalos son obtenidos y caracterizados por diferentes laboratorios, la información obtenida de estos análisis es reportada y almacenada en bases de datos en un formato conocido como CIF (Crystallographic Information File) [0]. Es posible acceder a estas bases de datos para obtener la estructura cristalina que contiene los datos del grupo espacial y las posiciones atómicas. Un sólido cristalino se construye a partir de la repetición en el espacio de una estructura elemental denominada celda unitaria y contiene los parámetros de red encontrados en el CIF de isonicotinamida-formamida que corresponden a una celda triclinica [0, 0]. Por lo tanto, para obedecer a la naturaleza del cocrystal el sistema se construyó en una celda triclinica y por separado en una celda cubica para ver la importancia de la geometría. Posteriormente, se obtuvo el CIF de los sistemas a estudiar (isonicotinamida-formamida, ácido fórmico-piridina y la nifedipina). Para visualizar el contenido del CIF (dimensiones de a , b y c , ángulos α , β y γ , tipo de celda cristalina, configuración atómica, etc.) y construir la estructura del sistema a simular se utilizó el programa Diamond 3.2.

En la fig. 3.9 a) muestra una foto del sistema de isonicotinamida-formamida en una celda triclinica unitaria en la dirección xz paralela al plano de la hoja. Este cocrystal está formado por dímeros de formamida intercalados con dímeros de isonicotinamida. Los parámetros del campo de fuerza original y los reportados por Pérez de la Luz *et al.* para la formamida se utilizan para hacer las simulaciones de los cocrystalos. Los parámetros de la isonicoti-

namida utilizados en nuestro trabajo corresponden al modelo de OPLS/AA y al modelo parametrizado. 3.9 b) La celda triclínica en la dirección yz perpendicular al plano muestra los homosintones de isonicotinamida y formamida. 3.9 c) En la dirección xy perpendicular al plano. 3.9 d) El perfil de densidad, muestra el resultado de una estructura ordenada y repetitiva en capas alternadas, está imagen garantiza la formación de un sólido cristalino. Cabe mencionar que los parámetros intramoleculares como las distancias y ángulos de enlace corresponden a los reportados experimentalmente, para así comparar directamente el resultado de simulación con el dato experimental de difracción de rayos-X [0].

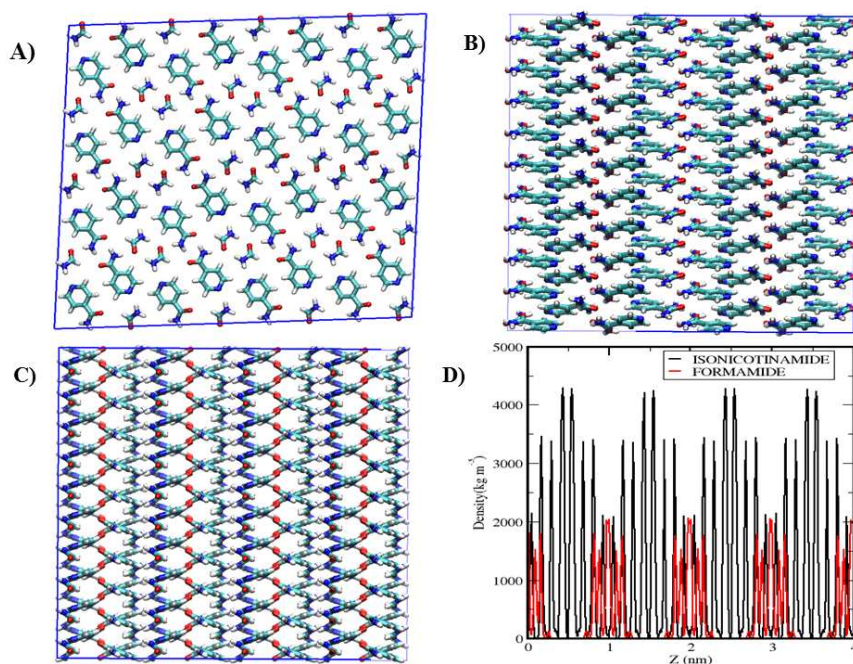


Figura 3.9: A) Snapshot del cocrystal isonicotinamida-formamida en una celda triclínica a una temperatura de 150 K y un bar de presión. B) La celda triclínica en la dirección yz paralela al plano muestra los homosintones de isonicotinamida y formamida. C) En la dirección xy paralela al plano. D) El perfil de densidad del cocrystal de isonicotinamida está representado en negro y la formamida en rojo. Este complejo molecular está estructurado por capas alternadas.

El superíndice i y f son usados para denotar a la isonicotinamida y la formamida, respectivamente. Se calcularon las funciones de distribución radial de pares seleccionadas entre átomos que interaccionan por enlaces de hidrógeno en los dímeros de formamida e isonicotinamida y los heterodímeros para determinar distancias interatómicas y ángulos; véase la fig 3.10 a) los resultados de las distancias de los átomos que forman enlaces de hidrógeno para las moléculas parametrizadas mostradas por los círculos en rojo (isonicotinamida-formamida) y para el original de OPLS/AA en azul, 3.10 b) muestra las distancias interatómicas características de los átomos involucrados en la formación de puentes de hidrógeno y en la fig. 3.10 c) se muestran los átomos que conforman los ángulos, en 3.10 d) un snapshot

del cocrystal y también se denota a los átomos que están involucrados en los enlaces de hidrógeno.

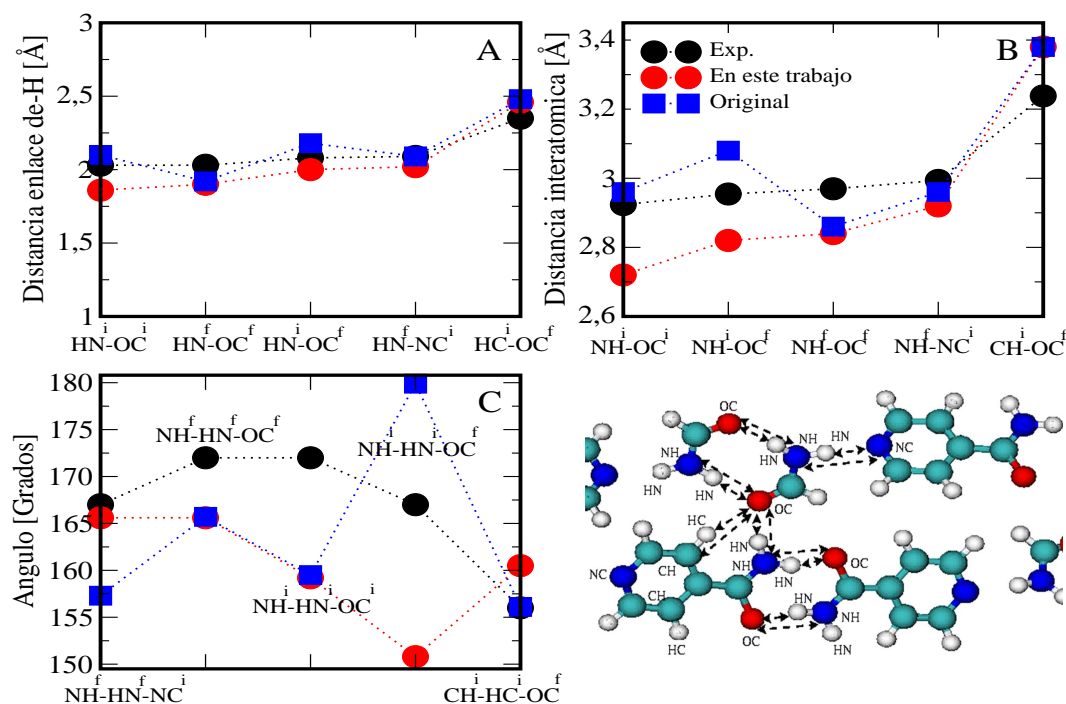


Figura 3.10: Se muestran los resultados de las distancias y ángulos para el cocrystal de isonicotinamida/formamida. Los círculos en negro son los datos experimentales, los símbolos azules y rojos son para el modelo original y el parámetro de nuestro modelo, respectivamente. Véase los superíndices i y f se utilizan para denotar a las moléculas de isonicotinamida y formamida, respectivamente. A) Distancias de los átomos que interactúan por enlaces de hidrógeno. B) Las distancias interatómicas entre átomos involucrados en el enlace de hidrógeno. C) Los ángulos entre los átomos que conforman al cocrystal. D) Un snapshot de la simulación del cocrystal, se han etiquetado a los átomos que interaccionan por enlaces de hidrógeno.

Para más detalle acerca de las distancias y ángulos calculados en este trabajo en comparación con los experimentos de difracción de rayos-X, consultar con la tabla 3.3.

En la siguiente tabla 3.4 se muestran el tipo de átomos, las cargas eléctricas, σ_{ii} y ϵ_{ii} de Lennard-Jones y juntas conforman los parámetros de interacción de cada molécula. También se calculo la densidad del cocrystal que fue de 1464.4 kg/m^3 en comparación con el dato experimental de 1405 kg/m^3 y la forma de la celda triclínica se mantuvo durante el tiempo de simulación.

D-H...A	D-H[Å]	H-A[Å]	D-A[Å]	D-H-A[⁰]	
$NH^f-HN^f...NC^i$	0.92	2.09	2.9937	167	Exp.
	0.92	2.02	2.92	165.6	En este Trabajo Original
	0.92	2.09	2.96	157.3	
$NH^f-HN^f...OC^f$	0.95	2.03	2.9696	172	Exp.
	0.96	1.90	2.84	165.6	En este Trabajo Original
	0.96	1.92	2.86	165.7	
$NH^i-HN^i...OC^i$	0.90	2.03	2.9239	172	Exp.
	0.90	1.86	2.72	159.2	En este Trabajo Original
	0.90	2.10	2.96	159.5	
$NH^i-HN^i...OC^f$	0.89	2.08	2.9544	167	Exp.
	0.90	2.00	2.82	150.8	En este Trabajo Original
	0.90	2.18	3.08	179.9	
$CH^i-HC^i...OC^f$	0.95	2.35	3.2384	156	Exp.
	0.96	2.46	3.38	160.5	En este Trabajo Original
	0.96	2.48	3.38	156.1	

Tabla 3.3: Resultados de las distancias entre átomos en las diferentes moléculas que interactúan por enlaces de hidrógeno y ángulos que forma el cocrystal de isonicotinamida/formamida. Los resultados experimentales fueron obtenidos de difracción de rayos-X. [0]

Molécula	Tip.átomo	q/e	σ_{ii}/nm	$\epsilon_{ii}/kJmol^{-1}$
Formamida	HCN	0.17530	0.245630	0.043932
	CO	0.13980	0.380625	0.307524
	OC	-0.52830	0.300440	0.615048
	NC	-0.41630	0.329875	0.497896
	HN	0.31745	0.000000	0.000000
Piridina	CN	0.68585	0.35500	0.234304
	HCC	0.01740	0.24200	0.100416
	CH	-0.64815	0.35500	0.234304
	HC	0.22475	0.24200	0.100416
	C	0.32915	0.35500	0.234304
	H	0.09425	0.24200	0.100416
	NC	-0.98310	0.32500	0.569024
Isonicotinamida	CN	0.68585	0.35500	0.234304
	HCC	0.01740	0.24200	0.100416
	NC	-0.98310	0.32500	0.569024
	CH	-0.64815	0.35500	0.234304
	HC	0.22470	0.24200	0.100416
	CFP	0.59870	0.35500	0.234304
	CO	0.13980	0.36375	0.307524
	OC	0.52830	0.30044	0.615048
	NH	-0.41630	0.32987	0.497896
	HN	0.31745	0.00000	0.000000

Tabla 3.4: Parametros de interacción de la formamida, piridina y la isonicotinamida obtenidos en éste trabajo.

3.5.3 Ácido fórmico/piridina

Una vez que se obtuvieron los parámetros óptimos del campo de fuerza del ácido fórmico y la piridina, se utilizaron para simular el sistema cristalino de ácido fórmico/piridina [0]. Se obtuvo la configuración inicial con la ayuda de la base de datos de cristalografía de rayos X y con el software Diamond 3.2. Todas las moléculas de ácido fórmico se mantuvieron planas, es decir, que con el análisis de distribución del ángulo de torsión conformado por los átomos HO-OH-COH-HCO tienen una disposición trans. En la fig. 3.13 A) se muestra al cocrystal de ácido fórmico/piridina en una celda triclinica. La estructura contiene dímeros de dos moléculas de ácido fórmico interconectados con la molécula de piridina por medio de enlaces de hidrógeno. Con la función de distribución radial se calcularon las distancias a partir de la posición del primer máximo, entre los átomos que interactúan por medio de enlaces de hidrógeno, véase la fig. 3.11, los ángulos OH-HO-NC y CH-HC-O, se calcularon utilizando la ley del cosenos para determinar las distancias correspondientes 3.12.

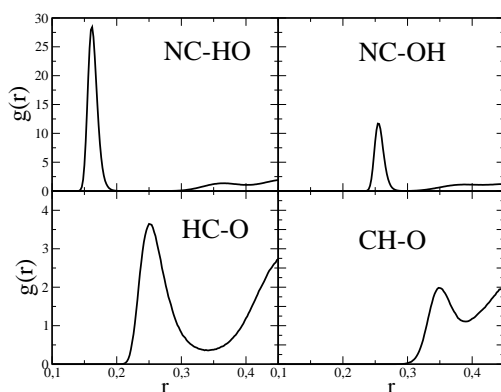


Figura 3.11: Función de distribución radial de pares de los átomos que forman los enlaces de hidrógeno en el sistema ácido fórmico/piridina.

Con la ley de los cosenos se determino los ángulos a partir de los átomos involucrados en la formación del enlace de hidrógeno, en la fig. 3.12 el átomo i y j están enlazados covalentemente que corresponde a la distancia (r_{ij}), los átomos que interactúan por medio del enlace de hidrógeno denotados por (r_{jk}) y por último la distancia interatómica (r_{ik}).

Los resultados de simulación obtenidos en este trabajo para las distancias y ángulos se dan en la tabla 3.5 para los tres conjuntos de parámetros que tienen la misma información de difracción de rayos X y que son etiquetados como: DM P1, DM P2 y para el original del campo de fuerza de OPLS/AA fue etiquetado como DM original, DM hace referencia a dinámica molecular. Los resultados obtenidos de la simulación se comparan con los valores experimentales correspondientes. La diferencia máxima entre la simulación y los resultados experimentales en las distancias y ángulos es menor al 7%.

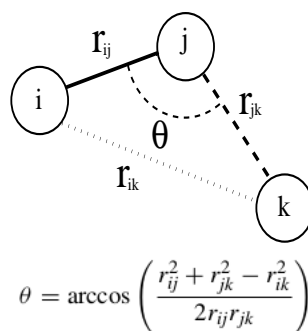


Figura 3.12: Aquí se muestra los ángulos formados por la posición de tres átomos, i y j están enlazados covalentemente y en el átomo k de otra molécula interactúa por medio de enlace de hidrógeno con el átomo j , i y k son las distancias interatómicas.

D-H...A	D-H[Å]	D-A[Å]	H-A[Å]	D-H-A[°]	
OH-HO...NC	0.977	2.663	1.691	172.7	Exp.
	0.980	2.50	1.52	180	DM P1
	0.980	2.58	1.60	180	DM P2
	0.980	2.68	1.72	165.5	DM original
CH-HC...O	0.977	3.306	2.372	159.7	Exp.
	0.980	3.36	2.50	146.2	DM P1
	0.980	3.47	2.60	149.3	DM P2
	0.980	3.42	2.52	152.6	DM original

Tabla 3.5: Resultados de las distancias entre átomos en las diferentes moléculas que interactúan por enlaces de hidrógeno y ángulos que forma el cocrystal de ácido fórmico/piridina. Los resultados experimentales fueron obtenidos de difracción de rayos-X. [0]

Se realizó una distribución de ángulos para el cocrystal; las moléculas del modelo DM P1 del ácido fórmico se mantuvieron planas durante toda la simulación y para el modelo etiquetado como DM P2, con los átomos HO-OH-COH-HCO que conforman el ángulo diedro permanecieron con la configuración trans. La temperatura impuesta reportada por el experimento fue de 183 K y permite que la energía cinética de los átomos del cocrystal no sea lo suficiente grande para cruzar la barrera de energía potencial de RB, la conformación se mantiene inalterada. Las longitudes y ángulos promedio de la celda triclinica se encuentran en la tabla 3.6.

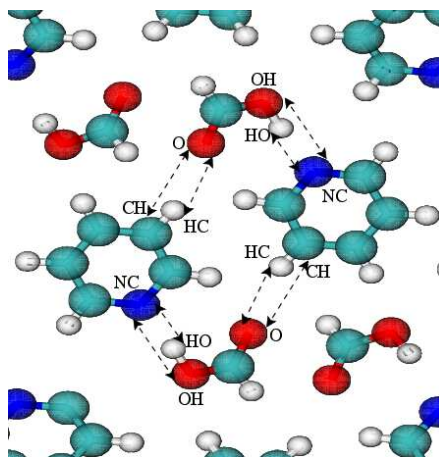


Figura 3.13: Foto de la simulación del heterosintón supramolecular que muestra las distancias y ángulos de la estructura del cocrystal de ácido fórmico/piridina.

Sistema Cocrystalino	Parametro	Exp.	Trabajo	%Error
Ácido fórmico/Piridina (P1)	a	1.095	1.104	0.82
	b	0.382	0.383	0.30
	c	1.584	1.542	2.65
	α	90.0	90.0	0.0
	β	104.96	104.96	0.0
	γ	90.0	90.0	0.0
Ácido fórmico/Piridina (P2)	a	1.095	1.103	0.73
	b	0.382	0.383	0.3
	c	1.584	1.541	2.71
	α	90.0	90.0	0.0
	β	104.96	104.96	0.0
	γ	90.0	90.0	0.0
Isonicotinamida/Formamida	a	1.058	1.043	1.42
	b	0.375	0.369	1.60
	c	2.000	1.966	1.70
	α	90.0	90.0	0.0
	β	94.58	94.58	0.0
	γ	90.0	90.0	0.0

Tabla 3.6: Comparación de los parámetros de la celda unitaria de cocrystal obtenido con la información de experimentos de rayos-X contra los resultados obtenidos en la simulación, las diferencias se expresan con el error relativo [0].

También se calculó la densidad del cocrystal fue de 1260 kg/m^3 en comparación con el dato experimental de 1299 kg/m^3 . La forma de la celda triclinica se mantuvo durante la simulación. Se determinaron las longitudes y ángulos promedios de la celda de simulación, ver la tabla 3.6 en comparación con los valores experimentales correspondientes.

3.5.4 Conclusiones

El objetivo principal de éste trabajo era obtener la formación de los cocrystal por medio de simulaciones moleculares por diversos métodos como: annealing, variando la temperatura de los sistemas, simulaciones con tiempos de computo relativamente grandes hasta llegar a los μ s; sin embargo, los resultados obtenidos sugieren la formación de un sólido amorfo. Los tiempos característicos para observar la formación de un cocrystal tal vez sean alrededor de segundos, tiempos exageradamente grandes de simulación para observar patrones de repetición que se extienden en las tres direcciones del espacio. Por lo tanto, se recurrió a la base de cristalografía de rayos X para extraer las posiciones de los átomos. Con el conjunto de parámetros de los dos sistemas cristalinos mencionados estudiamos las distancias de enlaces de hidrógeno y concuerdan con el valor experimental.

Es posible estabilizar a los cocrystal con los parámetros de campo de fuerza desarrollados para simular líquidos. La constante dieléctrica de los componentes, que es importante para simular sistemas polares, juega un papel importante en la simulación de cocrystal ya que en estudios preliminares de Alexandre *et al.* han demostrado que el punto de fusión de sistemas cristalinos parametrizados son mayores con respecto al original de OPLS/AA, también la ventaja que ofrecen los nuevos parámetros de campos de fuerza que reproducen la constante dieléctrica relacionada con la solubilidad, ésta es una propiedad física importante que predice la miscibilidad o inmiscibilidad de acuerdo con la polaridad de las moléculas, por lo tanto, se verá reflejado en las simulaciones de cocrystal de interés farmacéutico cuando estén contacto con disolventes polares líquidos, que es el caso de varios medicamentos, que se preparan como cocrystal y luego se mezcla con un disolvente tales como agua.

Capítulo 4

Nifedipina

En la primera parte de esta sección se hace una descripción del problema de solubilidad en fármacos, después se indican los detalles de la simulación y se discuten los resultados la de solubilidad de la nifedipina en una solución de agua-formamida, finalmente se presentan las conclusiones. Los resultados presentados en esta sección son otra parte importante de este trabajo y serán enviados a publicar a una revista indizada de circulación internacional.

La nifedipina, un derivado de 1,4-dihidropiridina de segunda generación, es una antagonista de calcio que bloquea la entrada de iones calcio (Ca^{2+}) hacia el interior de la célula dando lugar, principalmente, a efectos vasodilatadores periféricos y coronarios.

La nifedipina se usa para tratar la presión arterial alta y controlar la angina pecho. La nifedipina pertenece a una clase de medicamentos llamados bloqueadores de los canales de calcio. Disminuye la presión arterial al relajar los vasos sanguíneos, de modo que el corazón no tenga que bombear con tanta fuerza. Controla el dolor del pecho al aumentar el flujo sanguíneo y la oxigenación del corazón.

La hipertensión arterial es una condición común y cuando no se trata, puede causar daños en el cerebro, el corazón, los vasos sanguíneos, los riñones y otras partes del cuerpo. El daño a estos órganos puede causar enfermedades del corazón, un infarto, insuficiencia cardíaca, apoplejía, insuficiencia renal, pérdida de la visión y otros problemas [0], ver fig. 4.1.

4.1 Propiedades físico-químicas

El nombre de la nifedipina en la IUPAC es 3,5-dimetil-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato. Es un polvo cristalino de color amarillo con una masa molecular de 346.34 g/mol y su punto de fusión está entre 444.15 y 448.15 K. Es prácticamente insoluble en agua (5-6 $\mu\text{g/ml}$ ó 1.675×10^{-5} mol/L a temperatura ambiente) y es un fármaco de la clase II

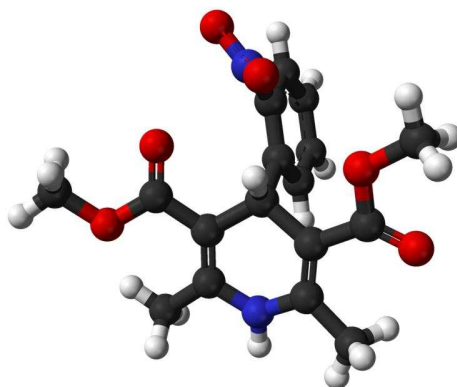


Figura 4.1: Molécula de nifedipina es un IFA que sirve para el tratamiento de la hipertensión.

según el sistema de clasificación biofarmacéutica. Está restringida por su baja solubilidad, lo que lleva a problemas difíciles en la formulación del principio activo. Por otra parte, tiene una alta permeabilidad debido a que se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal (aproximadamente 90%) del fármaco en humanos. Es ligeramente soluble en alcohol absoluto, metanol y muy soluble en acetona, cloroformo y etil-acetato. La nifedipina es fotosensible y en función de su irradiación por la luz del día o la luz ultravioleta, a determinadas longitudes de onda, se origina un derivado de nitrofenilpiridina. Sus soluciones se deben preparar protegidas de la luz y en recipientes herméticamente cerrados

4.2 Solubilidad de nifedipina en solventes polares

En la referencia [0] se encuentran estudios experimentales del cocrystal de nifedipina-formamida, se espera que la solubilidad del ingrediente farmacéutico mejore debido a que la formamida es altamente soluble en agua e interacciona con los grupos funcionales del fármaco por los siguientes puntos:

- Los hidrógenos de la formamida actúan como donador de protones en el grupo amino formando enlaces de hidrógeno con grupos nitrofenilo de la nifedipina.
- El éster carbonílico del IFA actúa como un aceptor de enlaces de hidrógeno de la amina de la formamida.
- La amina secundaria que se encuentra en el anillo de la dihidropiridina puede formar un enlace de hidrógeno con el grupo carbonilo de la formamida.

En la base de datos de Cambridge Structure Database se muestra los sin-tones moleculares más exitosos usados que se asocian con el IFA de nifedipina para formar al cocrystal farmacéutico, entre ellos resalta a la molécula

de formamida, debido a que tiene sitios de unión por medio de enlaces de hidrógeno, ver fig. 4.2 [0, 0, 0, 0].

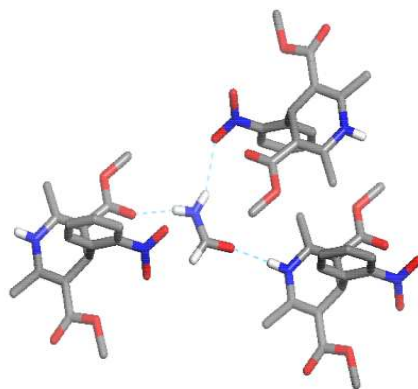


Figura 4.2: *Sintón supramolecular de la nifedipina-formamida y los grupos funcionales que interactúan por enlaces de hidrógeno.*

La simulación del cocrystal en presencia de agua nos permitiría evaluar la solubilidad de nifedipina en agua; sin embargo, no fue posible en este trabajo formar el cocrystal iniciando con una distribución aleatoria de moléculas, tampoco fue posible construir el cocrystal usando información de cristalografía debido a que no están reportados los archivos CIF. Por tanto haremos el estudio de forma indirecta, es decir, en lugar de usar el cocrystal usaremos una mezcla de agua y formamida en fase líquida en contacto con nifedipina un sólido amorfo.

4.2.1 Detalles de la simulación molecular

Se hicieron tres tipos de simulaciones; uno para estudiar a la nifedipina como componente puro a condiciones temperatura y presión similares a las de un experimento para obtener la densidad del bulto, con 256 moléculas y con un tiempo de 100 ns de simulación en el colectivo NPT isotrópico con un paso de tiempo de integración de 2 femtosegundos.

Para estudiar el sistema en el equilibrio sólido-líquido consiste en dos cajas de simulación separadas, en una de ellas se encuentran las moléculas de nifedipina con 256 moléculas, la segunda caja de simulación contiene 4000 moléculas de agua (TIP4P/ ϵ) [0]. Para generar la celda de simulación que contenga ambos sistemas fue gracias a la ayuda de un programa que permitió acoplar el sistema sólido-líquido en una misma celda de simulación alargada en el eje Z. Se utilizó el colectivo NPT semiisotrópico, con dimensiones de la celda rectangular de lados $L_x = L_y = 4.55$ nm y $L_z = 11.58$ nm, el tiempo de simulación fue de 300 ns para garantizar que las moléculas de nifedipina son insolubles en agua.

El tercer sistema sólido-líquido, contiene 256 moléculas de nifedipina y una mezcla binaria con los solventes polares de agua-formamida, que contienen 3750 de agua (TIP4P/ ϵ) y 250 de formamida con las dimensiones de la celda de simulación $L_x=L_y$ de 4.55 nm, y en $L_z=12$ nm. Después de construir el sistema las dos fases se pusieron en contacto y el sistema alcanzó el equilibrio después de 100 ns de tiempo de simulación y los perfiles de densidad promedio se obtuvieron después de ese tiempo; sin embargo, el sistema evolucionó hasta alcanzar los 2 μ s de tiempo de simulación.

Inicialmente se trabajó con el campo de fuerzas GROMOS 54A7 para nifedipina y debido a que los parámetros no describen la naturaleza de inmiscibilidad en agua fue necesario hacer una reparametrización de los grupos funcionales presentes en la nifedipina y que se encuentran en la página de virtualchemistry.org. En todas las simulaciones el campo de fuerzas para el agua fue el TIP4P/ ϵ [0, 0] y el de formamida fue el reportado por Pérez de la Luz *et al.* [0], ambos potenciales han sido parametrizados en el grupo del Dr. Alexandre.

4.2.2 Reparametrización de la nifedipina

Generalmente los campos de fuerza que incluyen a GAFF [0], AMBER [0], CHARMM [0] y OPLS/AA [0] han sido desarrollados para el estudio de proteínas o simulaciones de ácidos nucleicos, aminoácidos y líquidos; sin embargo, hay poca información acerca de potenciales de interacción para el estudio de sólidos. Este campo de fuerza fue parametrizado para la simulación de proteínas y tiene parámetros para los 20 aminoácidos esenciales [0], entre ellos se encuentran fármacos.

Como punto de partida usamos los parámetros de GROMOS-54A7 para simular nifedipina a 298.15 K y 1 bar. La densidad calculada es 1255.3 kg/ m^3 en comparación con el valor experimental de 1270.1 kg/ m^3 . Sin embargo, al poner en contacto a la nifedipina en fase sólida con agua líquida se encuentra que el fármaco es muy soluble como se muestra en el perfil de densidad de la mezcla nifedipina-agua, la línea negra representa al fármaco el cual debe estar en ceros en el eje de las X en donde se encuentra el perfil de densidad del agua, ver la fig. 4.3, ya que este fármaco es prácticamente insoluble.

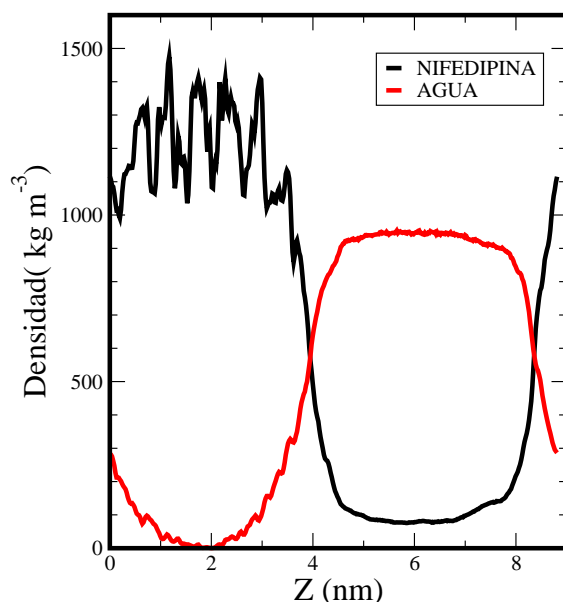


Figura 4.3: A) Perfil de densidad de la mezcla binaria compuesta por nifedipina en agua usando el campo de fuerzas GROMOS 54A7 y TIP4P/ε, respectivamente.

En estudios previos Pérez de la Luz *et al.*, mostró que la formamida y la hexan-2-ona se mezclan si se usan los parámetros del potencial OPLS/AA cuando experimentalmente se conoce que no son miscibles. En ese trabajo reparametrizaron a la formamida para reproducir la constante dieléctrica, la tensión superficial y la densidad. Encontraron que con los nuevos parámetros reproducen el carácter polar de la formamida y que las contribuciones intermoleculares en la formamida son más atractivas y que la constante dieléctrica está directamente relacionada con la miscibilidad de una sustancia con otra. Este sistema se escoge porque la formamida es prácticamente inmisible en casi todos los hidrocarburos alifáticos, aromáticos, clorados y éteres [0].

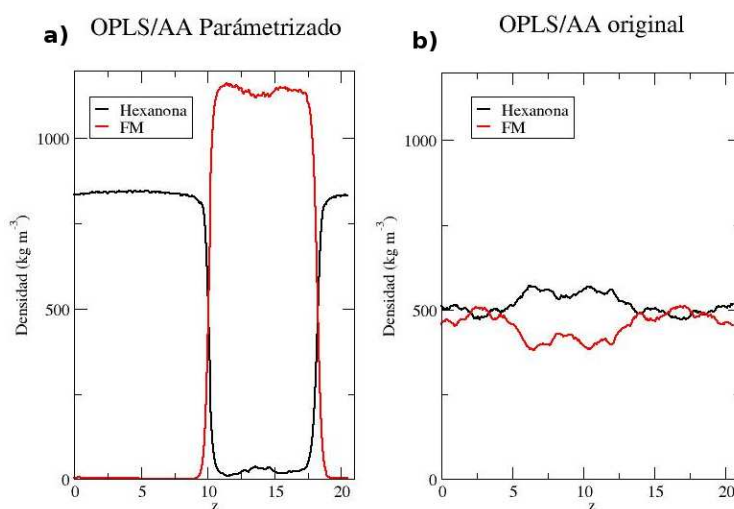


Figura 4.4: A) Perfil de densidad de la mezcla binaria compuesta por formamida parametrizada con hexan-2-ona y en B) la mezcla con los parámetros originales del campo de fuerza de OPLS/AA.

Debido al resultado inesperado de solubilidad de la nifedipina en agua, surgió

la idea de utilizar moléculas del campo de fuerza de OPLS/AA que tienen parecido a los grupos funcionales presentes en la nifedipina, ver fig. 4.5. El primer paso fue hacer la valoración de las campos de fuerza de OPLS/AA del nitrobenzono y metil-acetato. El nitrobenzono necesitó ser reparametrizado para reproducir propiedades objetivo; sin embargo, la molécula de 2,4,6-trimetilpiridina y metil-acetato el valor de sus propiedades termodinámicas están en buen acuerdo con el experimento [0].

El metil-acetato y el nitrobenzono reproducen la constante dieléctrica y ahora estas dos moléculas tienen un carácter hidrofóbico frente al agua. Los resultados del perfil de densidad demuestran que en efecto son inmiscibles con el agua, ver fig. 4.6, aquí se observa claramente que cada fase contiene un sólo un componente.

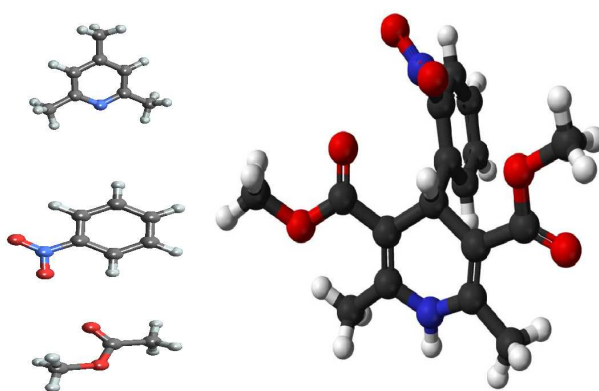


Figura 4.5: A) Reparametrización de la nifedipina a partir de la transferibilidad de parámetros del metil-acetato, nitrobenzono y 2,4,6-trimetilpiridina.

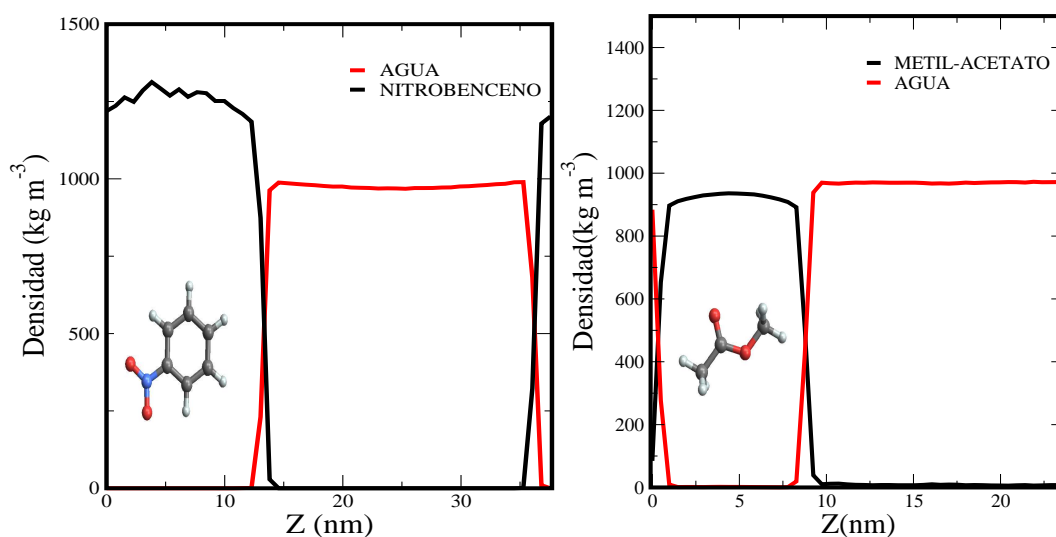


Figura 4.6: Perfil de densidad de mezclas binarias. Nitrobenzono en agua (lado izquierdo) y metil-acetato en agua (lado derecho).

Para reproducir la naturaleza intrínseca de la molécula de nifedipina en agua se desarrolló un potencial de interacción, tomando en cuenta los parámetros de OPLS/AA de metil-acetato, 2,4,6-trimetilpiridina y nitroben-

ceno reparametrizado. Usando el concepto de transferabilidad de parámetros del potencial se construyó el campo de fuerza de la nifedipina y como se muestran en la fig. 4.5. Con el nuevo parámetros del IFA y haciendo uso de una simulación en el colectivo NPT isotrópico y utilizando 256 moléculas, la densidad calculada fue de 1245 kg/m^3 en comparación con el valor experimental de 1270.1 kg/m^3 .

Posteriormente se procedió a hacer la mezcla binaria de la nifedipina-agua, ver fig. 4.7; el perfil de densidad de la nifedipina (línea negra) y al agua (línea en rojo) muestran que el fármaco es insoluble en agua puesto que no hay moléculas debajo del perfil de densidad del solvente, es decir, la línea en negro está en ceros en el eje X por debajo de la línea en rojo. Ahora la molécula reproduce la naturaleza hidrofóbica, aunque la molécula es un sólido amorfo que carecen de una estructura ordenada y definida. Por lo tanto, se observan moléculas de agua sobre su superficie que interactúan con los grupos funcionales polares de la nifedipina y concuerda con lo que se conoce experimentalmente como higroscopicidad.

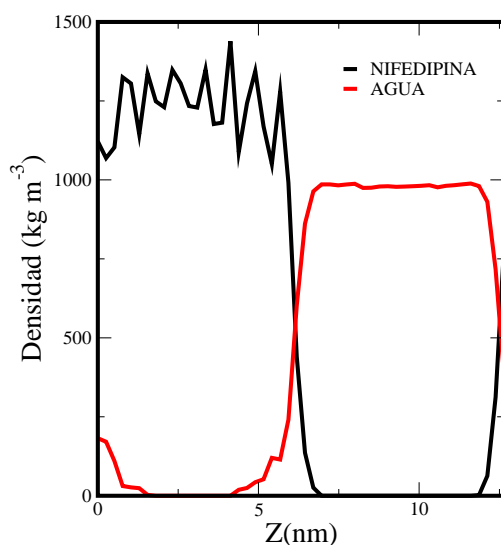


Figura 4.7: Perfil de densidad de nifedipina y agua a 298.15 K y 1 bar.

4.2.3 Mezcla ternaria de nifedipina-formamida-agua

En la figura 4.8 se muestran los perfiles de densidad de los tres componentes a condiciones de temperatura y presión normales, se observa claramente que gracias a la formamida ha aumentado la solubilidad de la nifedipina en agua. Las propiedades de una solución dependen de la composición y la naturaleza de cada uno de sus componentes [0, 0, 0]. Su composición puede describirse cuantitativamente especificando la concentración de cada componente. Una de las expresiones más útiles para expresar la concentración o solubilidad de

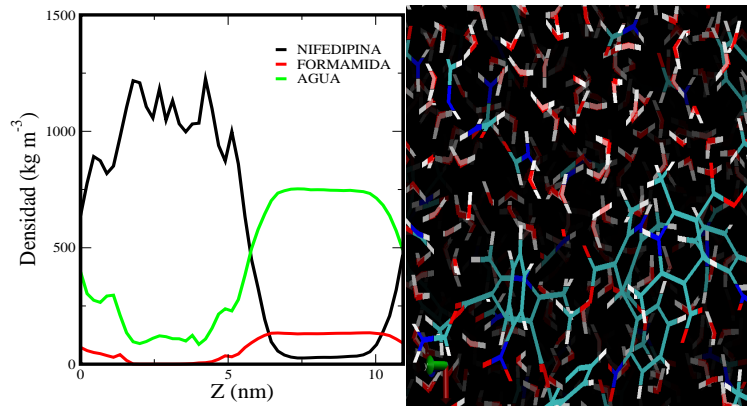


Figura 4.8: Perfiles de densidad de nifedipina, formamida y agua a 298.15 K y 1 bar.

un componente A en una solución es la molalidad m_A . En nuestra simulación se puede determinar a través perfil densidad

$$m_A(z) = \frac{\rho_A(z)}{\rho_B(z) * M.M_B} \quad (4.1)$$

Cuando el sistema se encuentra en equilibrio y esto se puede verificar cuando las componentes de la presión en P_x y P_y son iguales. La densidad del soluto(nifedipina) fue de $21.96 \frac{kg}{m^3}$, la densidad del disolvente (agua) es $832.90 \frac{kg}{m^3}$ y la masa molecular del agua es $0.018 \frac{kg}{mol}$.

$$m_A(z) = \frac{21.96 \frac{kg}{m^3}}{832.90 \frac{kg}{m^3} * 0.018 \frac{kg}{mol}} = 1.464 \frac{mol}{kg}$$

La solubilidad expresada en términos de la molalidad de la nifedipina en la mezcla de formamida-agua fue $1.464 \frac{mol}{kg}$, la nifedipina mejoró sustancialmente con la adición de la formamida debido a que ésta molécula interactúa por medio de fuerzas intermoleculares con los grupos funcionales polares de la nifedipina $[0, 0, 0]$.

4.2.4 Conclusiones

Las cargas atómicas juegan un papel importante en la descripción de la solubilidad y está directamente relacionada con la constante dieléctrica, reproducir esta propiedad en mezclas encontramos que reproduce la naturaleza de inmiscibilidad o miscibilidad dependiendo de la polaridad entre las mezclas. Hemos demostrado también que la formamida favorece la solubilidad de nifedipina en agua. Es necesario hacer un esfuerzo en mejorar los campos de fuerza de la base de datos de Virtual Chemistry para que cumplan con ciertas propiedades objetivo, y desarrollar cofomadores para que interactúen con los grupos funcionales polares de la nifedipina.

Capítulo 5

Conclusiones generales

En esta tesis se desarrollo una estrategia para obtener los parámetros óptimos del campo de fuerza que reproduzcan propiedades objetivo (ϵ, γ, ρ y T_c). El momento dipolar de una molecula puede ser fijado para reproducir el valor experimental de la constante dieléctrica. Las cargas obtenidas de un cálculo *ab initio* de alta precisión pueden ser usados los valores iniciales de las cargas en el procedimiento de parametrización, pero después ser escalados empíricamente. El cambio del momento dipolar puede ser visto como una adición de una polaridad efectiva para tomar en cuenta el campo eléctrico de una molécula que esta rodeada por otras moléculas como en los líquidos. Reproducir los valores experimentales de la tensión superficial en la interfase líquido-vapor y de la densidad del líquido es posible modificando los parámetros (σ_{LJ} y ϵ_{LJ}) de Lennard-Jones. Por otra parte, la mejora de la constante dieléctrica del ácido fórmico se logró modicando la posición de los átomos, es decir, modificando su geometría a través del ángulo de torsión y el otro procedimiento modificando las constantes de Ryckaert-Bellemans que controlan las barreras rotacionales del ángulo diedro, con éstos dos métodos diferentes se ha logrando resultados similares y comparables al experimento. Por otra parte, es posible estabilizar a los cocristales con los parámetros de campos de fuerza de OPLS/AA que han sido desarrollados para líquidos y con las cargas de las moléculas parametrizadas. La solubilidad es una propiedad física que se relaciona directamente con la polaridad de las moléculas, la importancia de los efectos polares se logra a través de reproducir la constante dieléctrica, para el estudio de la miscibilidad entre dos sustancias y que reproduzcan la naturaleza intrínseca de las sustancias. La ventaja de los nuevos conjuntos de parámetros del campo de fuerza de los sistemas moleculares que reproducen la constante dieléctrica y que conforman a los cocristales, en mezclas con solventes polares líquidos tiene ventajas sobre el no reparametrizado ya que reproducirá la naturaleza física polar o no polar de una molécula, que se verá reflejado en la solubilidad de un componente en solución acuosa. La nifedipina mejoró sustancialmente su solubilidad en presencia de la mezcla

de formamida-agua, debido a que el IFA tiene tres grupos funcionales que tienen donadores y aceptores de puentes de hidrógeno que interactúan con la molécula de formamida.

Capítulo 6

Perspectivas

Aplicar el método de reparametrización para mejorar los parámetros de interacción de fármacos, coformadores y solventes. Mejorar la solubilidad de otros sistemas farmacéuticos a través de agentes de cocrystalización y donde exista información experimental y que se evalúe en soluciones acuosas. Complementar el estudio de cocrystalales con espectros de infrarrojo y el patrón de difracción de rayos X. Usar el campo de fuerzas de nifedipina para estudiar la difusión del calcio en una membrana biológica. Desarrollar una membrana biológica embebida en una capa de fosfolípidos y evaluar la acción bloqueante de la nifedipina sobre el canal de calcio.

Bibliografía

- [1] Amidon G. L., et al.,(1995) *Pharm. Res*,**12**, 413-420.
- [2] Prasanna A., et al., (2012) *International research journal of pharmacy*,**3**, 117-120.
- [3] Fahr A., et al., (2013) *Drug Delivery Strategies for poorly water-soluble drugs*. Ed. John Wiley and Sons, Ltd.
- [4] Desiraju G R. (2003) *Cryst Eng Comm*,**5**, 466-467.
- [5] Good D., et al., (2009) *Crystal Growth and Design*,**9**, 2252-2264.
- [6] Walsh R.D.B., et al., (2003) *Chem Commun*,**21**, 186-187.
- [7] Center for Drugs Evaluations and Research. (2013) *Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-crystal*. United States Food and Drug Administration.
- [8] Huang N.C., (2011) *Engineering cocrystal solubility and stability via ionization and micellar solubilization*, PhD Thesis from University of Michiga, USA.
- [9] Desiraju G.R., (1989) *Crystal Engineering-The Design of Organic solids*; Elsevier: Amsterdam.
- [10] Stahl P.H., et al., (2002) *Handbook of pharmaceutical salts: properties, selection and use*. Nueva York: Wiley-VCH/VCHA.
- [11] Lehn, J.M., (1995) *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*; VCH: Weinheim, Germany.
- [12] Lipinski C.A., (2002) *Americal Pharmaceutical Review*,**5**, 82.
- [13] Serajuddin A.T.M., (2007) *Advanced Drug Delivery Reviews*,**59**, 603.
- [14] Jorgensen W.L., (1996) *J. Am. Chem. Soc*, **45**, 11225-11236.
- [15] Jorgensen W.L., (1988) *J. Am. Chem. Soc*, **6**, 1657-1666.
- [16] Salas F.J., et al., (2015) *J. Chem. Theory Comput*,**11**, 683-693.
- [17] Perez de la Luz A., et al., (2015)*J. Chem. Theory Comput.*,**11** , 2792-2800

- [18] Caleman C., et al., (2012) *J. Chem. Theory Comput*; **8** (1), 61-74.
- [19] Jorgensen, W. L., et al., (1998) *J. Mol. Struc. (Theochem)*, **424**, 145-155.
- [20] Roszak S., et al., (2005) *J. Chem. Phys*, **123**, 144702-10.
- [21] Jedlovszky P., et al., (1997) *J. Phys. Chem. A*, **101**, 2662-2665.
- [22] Mináry P., et al., (2000) *J. Phys. Chem. B*, **104**, 8287-8294.
- [23] Cornell W.D., et al., (1995) *J. Am. Chem. Soc*, **117**, 5179-5197.
- [24] Duan Y., et al., (2003) *J. Comput. Chem*, **16**, 1999-2012.
- [25] Abascal J.L.F., (2005) *J. Chem. Phys*, **123**, 234-505.
- [26] Alexandre J., et al., (2011) *Phys. Chem. Chem. Phys*, **13**, 19728-40.
- [27] Fuentes R., et al., (2014) *Journal of Physical Chemistry B*, **118**, 1263-1272.
- [28] Salas F.J., et al., (2017) *Theor. Chem. Acc*, **17**, 1-12.
- [29] Aakeroy C. B., et al., (2007) *J. Am. Chem. Soc*, **129**, 13772-13773.
- [30] Vishweshwar P., et al., (2006) *J. Pharm. Sci*, **95**, 499-516.
- [31] Scott G. F., et al., (2003) *Crystal Growth Design*, **3**, 909-919
- [32] Chang R., (2007) *Química (10a ed. edición)*. México: McGraw-Hill. p. 494.
- [33] Masterton W.L., et al., (2003) *Química: Principios y reacciones*, Thomson Paraninfo, España.
- [34] Hildebrand J.H., et al., (1964) *The Solubility of Nonelectrolytes*. 3 ed. Dover, New York.
- [35] Atkins P. W., (1992) *Química General; Ediciones Omega*, Barcelona.
- [36] Frenkel D. y Smit B., (1996) *Understanding Molecular Simulation: from algorithms to applications*, Academic Press, Amsterdam.
- [37] M. P. Allen y D. J. Tildesley., (1989) *Computer Simulation of Liquids*. Oxford University Press.
- [38] Haile J. M., (1997) *Molecular Dynamics Simulation : Elementary Methods*. Wiley-Interscience.
- [39] Tuckerman M., (2005) *Generating equilibrium ensembles via molecular dynamics (Handbook of Materials Modelling*. Springer, :Printed in the Netherland.

- [40] Rappaport D. E., (1996) *The Art of Molecular Dynamics Simulation*, Cambridge Univ. Press.
- [41] Mark Abraham, Berk Hess, David van der Spoel, and Erik Lindahl (2015) *Gromacs(GROningen MACHine for Chemical Simulations), User Manual Version 5.0.7*
- [42] Jorgensen, W. L., (1998) *J. Mol. Struct. Theochem*,**424**, 145155.
- [43] Gould H. y Tobochnik J., (2006) *An Introduction to Computer Simulation Methods: Applications to Physical Systems*, second edition, Addison-Wesley, Reading MA.
- [44] Pearlman D.A., et al., (1995) *Computer. Physics. Communications*, **91**, 1-41.
- [45] Wang, J., et al., (2004) *J. Comput. Chem*,**25**, 1157-1174.
- [46] Bernard, R. B., et al., (1983) *J. Comput. Chem*,**4**, 187-217.
- [47] Salas F.J., et al., (2015) *J. Chem. Theory Comput*,**11**, 683-693.
- [48] Salas F.J., et al., (2017) *Theor. Chem Acc*, **17**, 136.
- [49] Verlet L., et al., (1967) *Phys. Rev.*, **159**, 98 .
- [50] Verlet L., et al., (1967) *Phys. Rev.*, **165**, 201.
- [51] P. Ewald., (1921) *Ann. phys.*, **64**, 253.
- [52] Hoover, W. G., (1985) *Canonical dynamics-equilibrium phase-space distributions. Phys. Rev. A*, **31**, 1695.
- [53] McQuarrie D., (1976) *Statistical Mechanics, First Edition*, Harper-Row, London.
- [54] Tuckerman M. E., et al., (2006) *J. Phys. A: Math. Gen*,**39**, 5629-5651.
- [55] R. López-Rendón., (2007) *Simulación con dinámica molecular de soluciones acuosas de etanolaminas en presencia de gases ácidos. (Tesis, Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa.*
- [56] Trotter H. F., (1959) *Proc. Am. Math. Soc*,**10**, 545
- [57] Hoover, W. G., (1985) *Phys. Rev. A*,**31**, 1695.
- [58] Tuckerman M.E., et al., (1992) *J. Chem. Phys*,**97**,2635.
- [59] Tuckerman M.E., et al., (2006) *J. Phys. Math. Gen*,**39**, 5629.
- [60] Tuckerman M.E., (2010) *Statistical Mechanics: Theory and Molecular Simulations*, Oxford University Press Inc., New York.

- [61] Ryckaert J. P., et al., (1997) *J. Comp. Phys*, **23**, 327–341.
- [62] Miyamoto S., et al., (1992) *J. Comp. Chem*, **13**, 952–962.
- [63] Sadus R. J., (1999) *Molecular Simulation of Fluids: Theory, Algorithms and Object-Oriented*. Elsevier Science.
- [64] Chang R., (2002) *Química General, Séptima edición*, McGraw-Hill.
- [65] M. Neumann., et al., (1983) *Molec. Phys*, **50**, 841.
- [66] López-Lemus J., et al., (2002) *Molec. Phys*, **100**, 2983.
- [67] Nosé S., (1984) *Mol. Phys*, **52**, 255.
- [68] Nosé S., (1991) *Theor. Phys. Suppl*, **103**, 1.
- [69] Alejandro J., et al., (1995) *J. Chem. Phys*, **102**, 457.
- [70] Alejandro J., et al., (2011) *Phys. Chem. Chem. Phys.* **13**, 19728–19740.
- [71] Fuentes R., et al., (2014) *Journal of Physical Chemistry B*, **118**, 1263–1272.
- [72] Pérez de la Luz A., et al., (2015) *J. Chem. Theory Comput*, **11**, 2792.
- [73] Caleman C., et al., (2012) *J. Chem. Theory Comput*, **8**, 61–74.
- [74] Salas F.J., et al., (2015) *J. Chem. Theory Comput*, **11**, 683–693.
- [75] Aguilar-Pineda J. A., et al., (2015) *J. Molecular Physics*, **113**, 2716.
- [76] <http://www.virtualchemistry.org>.
- [77] Hoover, W. G. (1985) *Phys. Rev. A*, **31**, 1695.
- [78] Nosé S., (1984) *Mol. Phys*, **52**, 255.
- [79] Nosé S., (1991) *Theor. Phys. Suppl*, **103**, 1.
- [80] Mark Abraham, Berk Hess, David van der Spoel, and Erik Lindahl (2015) *Gromacs (Groningen Machine for Chemical Simulations), User Manual Version 5.0.7*
- [81] Brown D., et al., *Molec. Phys.*, **577**, 1995.
- [82] López-Lemus J., et al., (2002) *J. Mol. Phys.*, **100**, 2983–2992.
- [83] Alejandro J., et al., (1995) *J. Chem. Phys.*, **102**, 4574–4583.
- [84] Essmann, U., et al., (1995) *J. Chem. Phys.*, **103**, 8577–8593.
- [85] Toukmaji A. Y, et al., (1996) *Computer Physics Communications*, **95**, 73–92.

- [86] Zubillaga, R. A., et al., (2013) *J. Chem. Theory Comput*, **9**, 1611-1615.
- [87] Lide D.R., (2009) *CRC Handbook of Chemistry and Physics 90th edition*, CRC Press: Cleveland, Ohio.
- [88] Chirico, R. D., et al., (1996) *J. Chem. Thermodynamics.*, **28**, 797-818.
- [89] McDonald, N. A., et al., (1998) *J. Phys. Chem. B*, **102**, 8049-8059.
- [90] Jorgensen, W. L., et al., (1998) *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **424**, 145-155.
- [91] Ryckaert J. P., et al., (1978) *Molecular Dynamics of Liquid Alkanes*, **66**, 95-106.
- [92] Roszak S., et al., (2005) *J. Chem. Phys*, **123**, 144702-10.
- [93] Jedlovszky P., et al., (1997) *J. Phys. Chem. A*, **101**, 2662-2665.
- [94] Mináry P., et al., (2000) *J. Phys. Chem. B*, **104**, 8287-8294.
- [95] Schnabel T., et al., (2007) *Chem. Phys. Letter*, **435**, 268-272.
- [96] Gaussian 09, Frisch M. J., et al., (2010) *Gaussian Inc., Wallingford CT*.
- [97] Zhao Y., et al., (2008) *Theor. Chem. Account*, **120**, 215-241.
- [98] Walker M., et al., (2013) *J. Phys. Chem. A*, **117**, 12590-12600.
- [99] Salas F.J., et al., (2017) *Theor. Chem. Acc.*, **17**, 1-12.
- [100] Wiechert D., et al., (1999) *Angew. Chem. Int. Ed.* **38**:1974.
- [101] Oswald I.D.H., et al., (2005) *Acta Cryst. E* **61**:o3161.
- [102] Hall S.R., et al., (1991) *Acta Crystallogr. Sec. A.*, **47**, 655-685.
- [103] Allen F.H., et al., (1979) *Acta Crystallogr. Sec. B.*, **35**, 2331-2339.
- [104] Goodman Gilman (2015) *Las bases farmacológicas de la terapéutica. Edición Mc Graw Hill*.
- [105] Morales A. L., (2009) *Crystal Engineering of Binary Compounds Containing Pharmaceutical Molecules. Master of Science Department of Chemistry College of Arts and Sciences. University of South Florida*.
- [106] Hall S.R., et al., (1991) *Acta Crystallogr. Sec. A.*, **47**, 655-685.
- [107] Allen F.H., et al., (1979) *Acta Crystallogr. Sec. B.*, **35**, 2331-2339.
- [108] Lehn, J.M., (1995) *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*; VCH: Weinheim, Germany.

- [109] Fuentes R., et al., (2014) *Journal of Physical Chemistry B*, **118**, 1263-1272.
- [110] Alejandro J., et al., (2011) *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **44**, 19728–19740.
- [111] Pérez de la Luz A., et al., (2015) *J. Chem. Theory Comput*, **11**, 2792.
- [112] Wang, J., et al., (2004) *J. Comput. Chem*, **25**, 1157-1174.
- [113] Pearlman D.A., et al., (1995) *Computer. Physics. Communications*, **91**, 1-41.
- [114] Bernard, R. B., et al., (1983) *J. Comput. Chem*, **4**, 187-217.
- [115] Jorgensen W.L., (1988) *J. Am. Chem. Soc*, **110**, 1657-1666.
- [116] Christen M., et al., (2005) *J Comput Chem*, **26**, 1719–1751.
- [117] David van der Spoel., et al., (2012) *GROMACS Molecule Liquid Database, Bioinformatics* **28**, 752-753.
- [118] Stahl P.H., Nakano M., (2002) *Handbook of pharmaceutical salts: properties, selection and use. Nueva York: Wiley-VCH/VCHA.*
- [119] Desiraju G.R., (2007) *Angew. Chem. Int*, **46**, 8.342-8.356.
- [120] Desiraju G.R., (2003) *Cryst. Eng. Comm.*, **5**, 466-467.
- [121] Desiraju G.R., (1989) *Crystal Engineering-The Design of Organic solids; Elsevier: Amsterdam.*
- [122] Stahl P.H., et. al., (2002) *Handbook of pharmaceutical salts: properties, selection and use. Nueva York: Wiley-VCH/VCHA.*
- [123] Aakeröy C.B., et al., (2001) *Angew Chem Int*, **40**, 3.240-3.242.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE DISERTACIÓN PÚBLICA

No. 00131

Matrícula: 2113803108

ESTUDIO COMPUTACIONAL DE
COCRISTALES DE INTERÉS
FARMACÉUTICO

En la Ciudad de México, se presentaron a las 12:00 horas del día 13 del mes de marzo del año 2017 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. RAFAEL ARTURO ZUBILLAGA LUNA
DR. JOSE ANTONIO MORENO RAZO
DR. JORGE HERNANDEZ COBOS
DR. HERBERT HÖPFL BACHNER
DR. JOEL IRETA MORENO

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretario el último, se reunieron a la presentación de la Disertación Pública cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

DOCTOR EN CIENCIAS (QUIMICA)

DE: FRANK JOSE SALAS SANCHEZ

y de acuerdo con el artículo 78 fracción IV del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:



FRANK JOSE SALAS SANCHEZ
ALUMNO

REVISÓ

LIC. JULIO CÉSAR DE LARA ISASSI
DIRECTOR DE SISTEMAS ESCOLARES

Aprobar

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

DR. JOSE GILBERTO CORDOBA HERRERA

PRESIDENTE

DR. RAFAEL ARTURO ZUBILLAGA LUNA

VOCAL

DR. JOSE ANTONIO MORENO RAZO

VOCAL

DR. JORGE HERNANDEZ COBOS

VOCAL

CANCELADO

DR. HERBERT HÖPFL BACHNER

SECRETARIO

DR. JOEL IRETA MORENO