



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

Predicción de la Energía de Gibbs de micelización de tensoactivos no iónicos vía simulaciones moleculares

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. en C. DAVID JONATÁN NAVARRO AQUINO

Dr. MILTON THADEU GARCIA MEDEIROS DE OLIVEIRA  
FACULTAD DE QUÍMICA

Una firma manuscrita en tinta negra, que parece ser la del Dr. Milton Thadeu Garcia Medeiros de Oliveira.

FACULTAD DE QUÍMICA, NOVIEMBRE 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**Predicción de la Energía de Gibbs de micelización de tensoactivos no iónicos  
vía simulaciones moleculares**

**T E S I S**

**PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**DOCTOR EN CIENCIAS**

**P R E S E N T A**

**M. en C. DAVID JONATÁN NAVARRO AQUINO**



Ciudad de México, noviembre 2023

Agradecimientos:

A la Universidad Nacional Autónoma de México por brindar los recursos para llevar a cabo esta investigación.

Al Dr. Milton Medeiros por permitirme formar parte de su proyecto y brindarme su apoyo y amistad.

Al CONACYT por otorgar la beca del periodo 2019-2 a 2023-1 nombre de David Jonatán Navarro Aquino con CVU: 770744.

A los miembros del jurado por dedicar su tiempo y sus valiosos comentarios:

Dr. Fernando del Río Haza,

Dra. Jacqueline Quintana Hinojosa,

Dr. Héctor Domínguez Castro,

Dr. Ernesto Carrillo Nava,

Dra. Laura Domínguez Dueñas.

Dedicatoria:

A Dios por todo lo que me ha dado. A mis padres, mi hermana y mi pareja por todo el apoyo y amor que me han dado. A mis amigos por el apoyo que me han brindado. A Escanor Navarro por acompañarme.

Lugar donde se realizó el trabajo:

Cubículo 325, Edificio F, Departamento de Fisicoquímica, Facultad de Química, UNAM.

Artículo publicado:

David Navarro-Aquino, Milton Medeiros, Molecular simulation of pentaethylene glycol monoethyl ether micelles in water. Prediction of the micellization Gibbs energy, Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, Volume 640, 2022, 128406, ISSN 0927-7757, <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.128406>.

## Contenido

Contenido	6
Resumen	8
Abstract	9
Objetivo	10
Originalidad.	10
Hipótesis	10
1. Introducción	11
Referencias	16
2. Marco teórico	19
2.1 Modelo termodinámico para la micelización	19
2.2 Micelas mixtas binarias	23
2.3 Calorimetría de titulación isotérmica (CTI)	25
2.4 Tensiones superficiales aire-líquido	27
2.5 Dinámica molecular	29
2.5.1 Ecuaciones de movimiento	30
2.5.2 Algoritmo salto de rana	31
2.5.3 Condiciones de frontera	33
2.5.4 Interacciones Coulómbicas	34
2.6 Funciones potenciales	36
2.6.1 Potencial para modelar agua	37
2.6.2 Potencial para compuestos tensoactivos	38
2.7 Termostatos en simulaciones NVT	39
2.7.1 Termostato Berendsen	40
2.7.2 Termostato Nose-Hoover	40
2.8 Baróstatos en simulaciones NPT	41
2.8.1 Baróstato de Berendsen	41

2.8.2 Baróstato de Parrinello-Rahman	42
2.9 Cálculo de energías libres	42
Referencias	47
3. Metodología	49
3.1 Detalles de la simulación.	49
Referencias	55
4. Resultados y discusión	57
4.1 C8E5	57
4.2 C8G1	63
4.3 Mezclas binarias de C8E5 y C8G1	69
Referencias	76
Conclusiones	77
<b>Simbología</b>	79
<b>Abreviaturas y acrónimos.</b>	81
A. Apéndice A. Parámetros de campo de fuerza OPLS-AA	82
B. Apéndice B. Ejemplo de script para cálculos a diferentes $\lambda$	85
C. Apéndice C. Script en Perl generador de incrementos de $\lambda$	88
D. Apéndice D. Ejemplo de hoja de cálculo de Mathcad	89



## Resumen

Se llevaron a cabo simulaciones de dinámica molecular (DM) a corto plazo en micelas preformadas de diferentes tamaños, utilizando el pentaetilenglicol monoocil éter ( $C_8E_5$ ) y el n-octil  $\beta$ -d-monoglucósido ( $C_8G_1$ ) a una temperatura de 298.15 K. Durante estas simulaciones, se investigaron los cambios en la energía de Gibbs de las especies monoméricas y de las que se agregan en las micelas. Estos cambios se analizaron mediante el método de integración termodinámica.

Desde una perspectiva macroscópica, se modeló la formación y el crecimiento de las micelas utilizando un enfoque de equilibrio químico múltiple. Se asumió que las micelas evolucionan desde una forma esférica hacia una forma esferocilíndrica, y este fenómeno se describió termodinámicamente mediante tres parámetros. Estos parámetros incluyen las contribuciones a la energía de Gibbs molar y a la entalpía de la micela de los anfifilos ubicados en las partes esféricas y cilíndricas. Los resultados obtenidos en este estudio son coherentes con investigaciones previas basadas en un modelo fenomenológico. Este modelo permite predecir la concentración micelar crítica, que es el punto en el cual comienza la formación de los agregados en las micelas. Además, los resultados estructurales, como el número de agregación, el radio promedio y la sección transversal de las micelas, se encuentran dentro del rango de error de los resultados experimentales obtenidos en investigaciones previas.

En resumen, hemos logrado una comprensión más profunda de cómo cambia la energía de Gibbs en función de las condiciones y tamaños de las micelas. Esto representa un avance importante en nuestra comprensión de las propiedades de las micelas y contribuye al conocimiento general en este campo. Además, hemos confirmado que el modelo fenomenológico utilizado previamente es efectivo para predecir propiedades clave de las micelas, lo que fortalece su utilidad en futuras investigaciones. En resumen, este trabajo ha contribuido a consolidar y validar conceptos fundamentales en el estudio de micelas, generando nuevo conocimiento sobre su comportamiento termodinámico y estructural. Estos hallazgos mejoran nuestra comprensión general de estos sistemas y proporcionan información valiosa sobre su comportamiento en diferentes condiciones y composiciones de mezcla binaria.

## Abstract

Short-term molecular dynamics (MD) simulations were conducted on preformed micelles of varying sizes, employing pentaethylene glycol monoethyl ether (C8E5) and n-octyl  $\beta$ -D-monoglucoside (C8G1) at a temperature of 298.15 K. During these simulations, changes in the Gibbs free energy of both monomeric and aggregated species within the micelles were investigated. These changes were analyzed using the thermodynamic integration method.

From a macroscopic perspective, the formation and growth of micelles were modeled using a multiple chemical equilibrium approach. It was assumed that micelles evolve from a spherical to a spherocylindrical shape, and this phenomenon was thermodynamically described by three parameters. These parameters encompass contributions to the molar Gibbs free energy and enthalpy of the micelle from amphiphiles located in the spherical and cylindrical portions. The results obtained in this study are consistent with previous investigations based on a phenomenological model. This model enables the prediction of the critical micellar concentration, the point at which the formation of aggregates in micelles begins. Additionally, structural results such as the aggregation number, average radius, and cross-sectional area of the micelles fall within the error range of experimental findings from previous research.

In summary, a deeper understanding of how Gibbs free energy changes with micelle conditions and sizes has been achieved. This represents a significant advancement in our comprehension of micelle properties and contributes to the general knowledge in this field. Furthermore, we have confirmed the effectiveness of the previously employed phenomenological model in predicting key properties of micelles, enhancing its utility in future investigations. In conclusion, this work has contributed to consolidating and validating fundamental concepts in micelle studies, generating new insights into their thermodynamic and structural behavior. These findings enhance our overall understanding of these systems and provide valuable information on their behavior under different conditions and binary mixture compositions.

## **Objetivo**

Desarrollar y aplicar una metodología basada en dinámica molecular para estimar los parámetros que describen la energía de Gibbs de micelización y como consecuencia la distribución de tamaños de micelas en función de la concentración total de anfifilos. Utilizando estos parámetros, validar el modelo mediante la predicción de propiedades superficiales y/o calorimétricas de sistemas micelares seleccionados, en comparación con resultados experimentales.

## **Originalidad.**

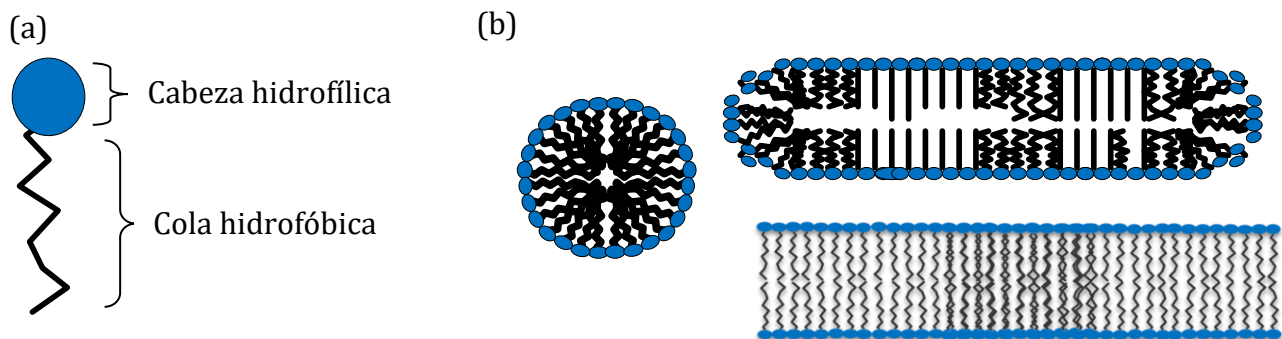
En este trabajo se presenta una innovadora aplicación de la dinámica molecular para determinar los parámetros de un modelo fenomenológico, que ha demostrado ser exitoso en la correlación de datos experimentales de propiedades superficiales y calorimétricas de sistemas micelares. A diferencia de enfoques previos basados en experimentos de calorimetría y tensiometría, esta investigación propone una metodología alternativa y original para el cálculo de los parámetros del modelo, utilizando la dinámica molecular. Esta aproximación no solo amplía nuestro conocimiento sobre la micelización, sino que también proporciona una herramienta más versátil y eficiente para predecir y caracterizar las propiedades de los sistemas micelares. Después de una amplia revisión bibliográfica, no se encontraron publicaciones al respecto por lo que este trabajo es original y fue publicado.

## **Hipótesis**

Los parámetros de un modelo termodinámico macroscópico para el cálculo de la energía de Gibbs de micelización pueden determinarse a través de las técnicas de obtención de energías libres en simulaciones de dinámica molecular. Estos parámetros son esenciales para comprender y predecir el comportamiento de las micelas en solución. Si bien es cierto que existen modelos previos con objetivos similares, nuestra contribución radica en la utilización de técnicas de obtención de energías libres en simulaciones de dinámica molecular para determinar estos parámetros. Estos parámetros son: (i) energía de Gibbs de un anfifilo libre en solución acuosa; (ii) energía de Gibbs de un anfifilo en un agregado esférico y (iii) energía de Gibbs de un anfifilo en el cuerpo cilíndrico de una micela esferocilíndrica.

## 1. Introducción

Los tensoactivos son moléculas que pueden reducir la tensión superficial o interfacial debido a su estructura dual hidrofóbica/hidrofílica. La Figura 1.1 a ilustra este tipo de moléculas. Las moléculas anfifílicas por su naturaleza se ensamblan en ambientes acuosos para formar una variedad de estructuras microscópicas que van desde simples agregados esféricos, bicapas planas, micelas cilíndricas, vesículas o parecidas a gusanos en concentraciones bajas de surfactante hasta mesofases complejas, como fases hexagonales o lamelares, en concentraciones altas [1-3]. Algunas de estas estructuras se muestran en la Figura 1.1 b).



**Figura 1.1** –La ilustración muestra a) la estructura dual hidrofóbica/hidrofílica de un tensoactivo y b) las diferentes formas de agregados que pueden formar estos compuestos.

En las micelas esféricas, las cabezas polares se hidratan en la superficie micelar mientras se las colas hidrofóbicas forman un núcleo aceitoso para evitar el contacto con el agua. Estas micelas tienen varias aplicaciones en muchos dominios, entre los que la detergencia es la más conocida. Su núcleo no polar es capaz de solubilizar compuestos hidrófobos dentro de la micela, haciendo que se puedan lavar fácilmente con agua. Se utilizan procesos similares en campos como la administración de fármacos [4] o la solubilización de proteínas de membrana [5].

Comprender las importantes relaciones entre el autoensamblaje del tensoactivo, sus propiedades anfifílicas y las propiedades de las soluciones acuosas en escalas de longitud molecular a macroscópica tiene relevancia directa para los procesos de autoensamblaje biológico, así como para muchas aplicaciones industriales [6-9].

Se han investigado ampliamente propiedades como la concentración micelar críticas (CMC) [10], el número de agregación [11], el diámetro [12] y la forma [13] de las micelas formadas por anfifilos.

Las propiedades de los agregados en solución se han estudiado utilizando teoría y simulación en varios niveles de detalle: modelos de campo medio y modelos reticulares [14-16], modelos de perlas y resortes [17] y modelos de grano grueso [18, 19], así como se han empleado simulaciones de dinámica molecular de todos los átomos [20-22]. Los métodos experimentales convencionales para el estudio de las micelas incluyen la dispersión de luz dinámica [23], la dispersión de ángulo pequeño (rayos X o neutrones) [12] y los métodos de extinción de la fluorescencia [11] las cuales se utilizan para determinar propiedades de las micelas como el tamaño, la forma y la distribución del tamaño de las micelas, así como su comportamiento dinámico y la movilidad de las cabezas polares y colas hidrofóbicas de los tensoactivos. Además, estas técnicas pueden proporcionar información sobre la estructura interna de las micelas y los cambios en la estructura en respuesta a diferentes condiciones, como la concentración de tensoactivo, la temperatura y el pH.

Otros trabajos se centraron en cuestiones energéticas de la formación de micelas, dando una visión más teórica del tema como lo presenta Tanford [24]. A partir de estas consideraciones teóricas basadas en la termodinámica, algunos autores como Nagarajan y Puvvada han construido modelos para la predicción de las propiedades de las micelas que incluyen la concentración micelar crítica, la distribución del tamaño micelar, la concentración crítica de surfactante para el inicio de la separación de fases, y otras propiedades termodinámicas como la compresibilidad osmótica [25-27]. El enfoque común se basa en la estimación del cambio de energía libre asociado con la micelización. Este cambio en la energía libre se calcula como la suma de las contribuciones de energía libre que provienen de varios factores, que incluyen el efecto de la temperatura, la organización estructural, el tamaño, la forma y la compresibilidad osmótica. Una vez que se estima el cambio de energía libre asociado con la micelización [28], es posible predecir varias propiedades del agregado, como la CMC, la forma micelar y el número de agregación.

En un principio, los datos de entrada se restringían a parámetros obtenidos de estructuras moleculares y resultados experimentales [27]. Sin embargo, un enfoque más reciente, empleó la

dinámica molecular (DM) para mejorar los modelos termodinámicos moleculares (TM) para tensoactivos para los que las regiones hidrófilas e hidrófobas son difíciles de distinguir [29, 30].

Debido a su capacidad para simular fenómenos a escala atómica en períodos de tiempo muy cortos, la DM se ha convertido en una forma ampliamente utilizada para estudiar el fenómeno de micelización. Además de su combinación con los modelos de TM para predecir las propiedades micelares, la mayoría de los estudios de DM sobre las micelas son descriptivos. Sin embargo, sería importante resaltar que estos estudios descriptivos no son necesariamente predictivos en términos de ofrecer predicciones cuantitativas precisas sobre las propiedades micelares. Aunque la DM proporciona una comprensión detallada de la estructura y dinámica de las micelas, la capacidad de predecir de manera precisa y cuantitativa las propiedades micelares aún presenta desafíos. Parte de esos estudios se centran en la estructura de las micelas preformadas para calcular una serie de propiedades físicas de un tensoactivo para el que ya se conoce el número de agregación [31-33]. Las micelas se simulan con una estructura inicial lo más cercana posible a su forma esperada. Al usar DM, su estructura atómica se vuelve accesible y se puede estudiar la organización en diferentes condiciones. Por ejemplo, Bruce y colaboradores [31], construyeron una micela hecha de 60 moléculas de dodecil sulfato de sodio (SDS) y lo usaron como una estructura inicial para su simulación de DM.

Otro tipo de trabajos tiene como objetivo estudiar el fenómeno de la formación de micelas a partir de los monómeros en solución. Por lo general, la simulación parte de una solución dispersa de moléculas tensoactivas para analizar la dinámica de agregación [34-37]. Es complicado y computacionalmente costoso establecer las condiciones iniciales adecuadas con respecto a las dimensiones de la caja y el tiempo de simulación que deben ser lo suficientemente grandes y lo suficientemente largos, respectivamente. Además, podría ser difícil determinar cuándo el sistema alcanzó un equilibrio. Como ejemplo, Sammalkorpi et al. [35] realizaron simulaciones de 200 ns a partir de cajas que contenían 200 moléculas de SDS dispersas al azar, 200 iones de  $\text{Na}^+$  y llenas de moléculas de agua. Estudiaron el autoensamblaje de los monómeros de SDS y su cinética, así como la estructura de los agregados que se formaron. Sus simulaciones brindaron una visión interesante del proceso de micelización, pero estaban restringidos por el costo computacional que requieren

las simulaciones de autoensamblaje. La ventana de tiempo utilizada resultó demasiado corta para predecir con precisión el tamaño definido de las micelas, y no tuvieron la capacidad de realizar simulaciones relevantes de sistemas diluidos.

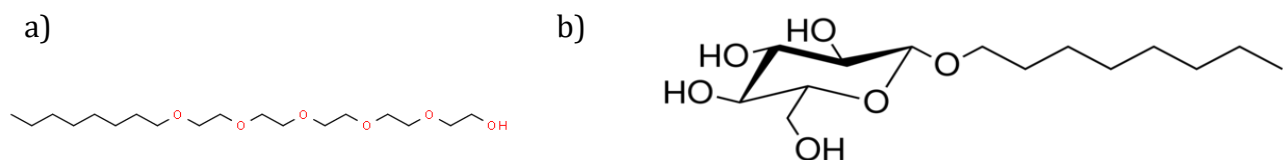
Al realizar simulaciones de DM cortas de micelas SDS preformadas de varios tamaños, Yoshii et al. [38] pudieron estudiar la estabilidad estructural de las micelas SDS en función de su tamaño a un costo computacional relativamente bajo. Cada caja de simulación contenía un número diferente de moléculas de SDS que formaban una micela esférica rodeada de agua como estructura de partida.

En el presente trabajo, estudiamos micelas de tensoactivo con diferentes estructuras y propiedades, de manera sistemática, similar a la metodología de Yoshii et al. Los tensoactivos no iónicos son moléculas interesantes de estudiar, ya que estas solubilizan proteínas de membrana suavemente y (en gran medida) preservando su función fisiológica mediante la interacción con las regiones hidrofóbicas de las membranas de células. Los tensoactivos  $C_8E_5$  y  $C_8G_1$  son dos compuestos tensoactivos que han sido ampliamente estudiados debido a su importancia en diversas aplicaciones industriales y biológicas. El  $C_8E_5$ , dentro del estudio de las membranas biológicas y la biología celular, para la formación de vesículas. Por otro lado, el  $C_8G_1$ , se usa para el análisis de la actividad biológica de las proteínas de membrana, a menudo es necesario reconstituir las proteínas en las bicapas lipídicas de los liposomas.

En la Facultad de química, se han realizado mediciones experimentales de tensión superficial y calorimetría para estos dos compuestos, lo que ha permitido obtener datos importantes sobre sus propiedades termodinámicas y su comportamiento en solución [39]. Estos datos experimentales son esenciales para validar modelos teóricos y simulaciones numéricas que buscan entender el comportamiento de estos compuestos en diferentes condiciones de temperatura, presión y concentración.

En resumen, la importancia y los empleos del  $C_8E_5$  y  $C_8G_1$  son amplios y su estudio es crucial para comprender su comportamiento en diferentes aplicaciones industriales y biológicas. Los datos experimentales obtenidos en la Facultad son una herramienta valiosa para validar modelos teóricos y simulaciones numéricas.

En este trabajo, presentamos los resultados de simulaciones a gran escala de dinámica molecular (DM) de todos los átomos de tres tipos de sistemas, anfifilos libres en solución, micelas esféricas y micelas esferocilíndricas. Empezamos con una molécula de  $C_8E_5$  (ver Figura 1.2 a) libre en solución con 5000 moléculas de agua. Una micela que comprende 80 moléculas de tensoactivo  $C_8E_5$  [ $CH_3(CH_2)_7(OCH_2CH_2)_5OH$ ] no iónicos en 17000 moléculas de agua explícitas. Una segunda micela que comprende 200 moléculas de tensoactivo  $C_8E_5$  en 33000 moléculas de agua. Un anfifilo de  $C_8G_1$  (ver Figura 1.2 b) libre en solución de 869 moléculas de agua, Una micela esférica de 40 anfifilos en 5250 moléculas de agua, y finalmente una micela cilíndrica de 150 anfifilos en 15750 moléculas de agua.



**Figura 1.2** –La ilustración de a) pentaetilenglicol monoocil éter ( $C_8E_5$ ) y b) del n-octil β-d-monoglucósido ( $C_8G_1$ ).

Adicionalmente se usaron los sistemas micelares anteriormente mencionados intercambiando moléculas de  $C_8E_5$  y  $C_8G_1$  además de crear dos micelas una de 60 anfifilos y una de 180 anfifilos, para simular las micelas mixtas esféricas y esferocilíndricas respectivamente las cuales tenían una composición 50-50 de  $C_8E_5$  y  $C_8G_1$  con la finalidad de calcular propiedad de micelas mixtas. Al hacerlo, queríamos explorar el comportamiento de varias micelas de tensoactivo en función de su tamaño y determinar el cambio en la energía libre para poder predecir detalles en el proceso de micelización, como lo es la distribución micelar estudiada en fenómenos macroscópicos en el trabajo de Medeiros et al. [39]. Los resultados además proporcionan detalles de las características estructurales generales del agregado: tamaño y forma de la micela. Se observó un gran potencial para obtener parámetros con un significado físico a través de simulaciones moleculares para aplicarlas a un modelo fenomenológico exitoso. Además algunas mediciones de dispersión de neutrones de ángulo pequeño, Glatter et al. [40] mostraron que  $C_8E_5$  presenta una transición de esfera a esferocilindro, por lo que el modelo fenomenológico es aplicable a este surfactante.



## Referencias

1. Israelachvili, J., (1992), *Intermolecular and Surface Forces*, 2nd Edn, Academic Press (London), 1-450.
2. Evans DF, Wennerstrom H. 1994. *The Colloidal Domain, Where Physics, Chemistry, Biology, And Technology Meet*. New York: Wiley-Vch.
3. Hiemenz PC, Rajgopalan R. 1997. *Principles Of Colloid And Surface Chemistry*. New York: Marcel Dekker.
4. Lukyanov AN, Torchilin VP. 2004. Micelles from lipid derivatives of water-soluble polymers as delivery systems for poorly soluble drugs, *Adv. Adv Drug Deliv Rev.* 56:1273–1289.
5. Parker, W., y Song, P.S. 1992. Protein structures in SDS micelle-protein complexes, *Biophys. J.* 61 (5), 1435–1439.
6. Tanford C. 1973. *The Hydrophobic Effect; Formation of Micelles and Biological Membranes*, Wiley. New York: Wiley.
7. *Micelles and Biological Membranes*. National Academy of Science Panel Report on Biomolecular Self-assembling Materials, 1996, available from: [www.nationalacademies.org/bpa/reports/bmm/bmm.html](http://www.nationalacademies.org/bpa/reports/bmm/bmm.html).
8. Russel, W. B., Saville, D. A., And Schowalter, W. R. 1999. *Colloidal Dispersions*. Cambridge University Press).
9. Hunter, R. J., 1993 *Introduction to Modern Colloid Science* (Oxford University Press).
10. Zdziennicka, A., Szymczyk, K., Krawczyk, J., y Janczuk, B. 2012. Critical micelle concentration of some surfactants and thermodynamic parameters of their micellization, *Fluid Phase Equilib.* 322–323 , 126–134.
11. Tummino, P. J., y A. Gafni. “Determination of the Aggregation Number of Detergent Micelles Using Steady-State Fluorescence Quenching”. *Biophysical Journal*, vol. 64, núm. 5, 1993, pp. 1580–1587.
12. Hayter, J. B., y J. Penfold. “Determination of micelle structure and charge by neutron small-angle scattering, *Colloids Polym*”. *Colloids Polym*.

13. Lipfert, Jan, et al. "Size and Shape of Detergent Micelles Determined by Small-Angle X-Ray Scattering". *The Journal of Physical Chemistry. B*, vol. 111, núm. 43, 2007, pp. 12427–12438.
14. Haan, S. W., And Pratt, L. R., 1981, *Chem. Phys. Lett.*, 79, 436.
15. Wijmans, C. M., And Linse, P., 1996, *J. Phys. Chem.*, 100, 12583.
16. Floriano, M. A., Caponetti, E., And Panagiotopoulos, A. Z., 1999, *Langmuir*, 15, 3143.
17. Milchev, A., Bhattacharya, A., And Binder, K., 2001, *Macromolecules*, 34, 1881.
18. Groot, R. D., 2000, *Langmuir*, 16, 7493.
19. Von Gottberg, F. K., Smith, K. A., And Hatton, T. A., 1997, *J. Chem. Phys.*, 106, 9850.
20. Salaniwal, S., Cui, S. T., Cochran, H. D., And Cummings, P. T., 2001, *Langmuir*, 17, 1773
21. Faeder, J., And Ladanyi, B. M., 2000, *J. Phys. Chem. B*, 104, 1033
22. Allen, R., Bandyopadhyay, S., And Klein, M. L., 2000, *Langmuir*, 16, 10547
23. Micellar sphere-to-Rod transition in an aqueous triblock copolymer system, *Macromolecules*.
24. Tanford C. 1980. *The Hydrophobic Effect: Formation of Micelles and Biological Membranes*. Wiley.
25. Nagarajan R, Ruckenstein E. 1977. Critical micelle concentration: A transition point for micellar size distribution. *J Colloid Interface Sci.* 60(2):221–231.
26. Puvvada S, Blankschtein D. 1990. Molecular-thermodynamic approach to predict micellization, phase behavior and phase separation of micellar solutions. I. Application to nonionic surfactants. *J Chem Phys.* 92(6):3710–3724.
27. Nagarajan R. 1991. Theory of surfactant self -Assembly: a predictive molecular thermodynamic approach. *Langmuir.* 7:2934–2969.
28. Goldsipe, D. Blankschtein, Modeling counterion binding in ionic-Nonionic and ionic-Zwitterionic binary surfactant mixtures, *Langmuir* 21 (2005) 9850–9865.
29. Stephenson BC, Beers K, Blankschtein D. 2006. Complementary use of simulations and molecular-thermodynamic theory to model micellization. *Langmuir.* 22(4):1500–1513.

30. Stephenson BC, Goldsipe A, Beers KJ, Blankschtein D. 2007. Quantifying the hydrophobic effect. 2. A computer simulation-molecular-thermodynamic model for the micellization of nonionic surfactants in aqueous solution. *J Phys Chem B*. 111(5):1045–1062.
31. Bruce, C.D. Berkowitz, M.L. Perera, L. M.D.E. 2002. Forbes, Molecular dynamics simulation of sodium dodecyl sulfate micelle in water: micellar structural characteristics and counterion distribution, *J. Phys. Chem. B*. 106.
32. A.R. Rakitin, G.R. Pack, Molecular dynamics simulations of ionic interactions with dodecyl sulfate micelles, *J. Phys. Chem. B* 108 (2004) 2712–2716.
33. S. Abel, F.-Y. Dupradeau, E.P. Raman, A.D.J. MacKerell, M. Marchi, Molecular simulations of Dodecyl-B-maltoside micelles in water: influence of the headgroup conformation and force field parameters, *J. Phys. Chem. B* 115 (2012) 487–499.
34. C.D. Bruce, S. Senapati, M.L. Berkowitz, L. Perera, M.D.E. Forbes, Molecular dynamics simulations of sodium dodecyl sulfate micelle in water: the behavior of water, *J. Phys. Chem. B* 106 (2002) 10902–10907.
35. M. Sammalkorpi, M. Karttunen, M. Haataja, Structural properties of ionic detergent aggregates: a large-scale molecular dynamics study of sodium dodecyl sulfate, *J. Phys. Chem. B* 111 (2007) 11722–11733,
36. (2011) 1403–1410, <http://dx.doi.org/10.1021/jp109882r>. [32] B.G. Levine, D.N. LeBard, R. DeVane, W. Shinoda, A. Kohlmeyer, M.L. Klein, Micellization studied by GPU-accelerated coarse-grained molecular dynamics, *J. Chem. Theory Comput.* 7 (2011) 4135–4145.
37. S.A. Sanders, M. Sammalkorpi, A.Z. Panagiotopoulos, Atomistic simulations of micellization of sodium hexyl, heptyl, octyl, and nonyl sulfates, *J. Phys. Chem. B* 116 (2012) 2430–2437.
38. N. Yoshii, S. Okazaki, A molecular dynamics study of structural stability of spherical SDS micelle as a function of its size, *Chem. Phys. Lett.* 425 (2006) 58–61.
39. M. Medeiros et al, Micellization and adsorption modeling of single and mixed nonionic surfactants, *Colloids and Surfaces A* 556 (2018) 81–92.
40. O. Glatter, G. Fritz, H. Lindner, J. Brunner-Popela, R. Mittelbach, R. Strey et al., Nonionic Micelles near the Critical Point: Micellar Growth and Attractive Interaction, *Langmuir*. 16 (2000) 8692–8701.

## 2. Marco teórico

En este capítulo se presentan los fundamentos teóricos ocupados para la realización de este trabajo, desde el planteamiento del modelo macroscópico para la formación y el crecimiento de micelas que se basa en múltiples equilibrios químicos entre monómeros y agregados. Es decir, un modelo polidisperso con agregados de diferentes tamaños. En este trabajo, utilizaremos el tamaño de micela ( $s$ ) como equivalente al número de agregación. De hecho, casi todas las referencias en el campo de la modelización de la distribución del tamaño de las micelas utilizan la palabra "tamaño" para referirse al número de anfifilos en las micelas. Si bien existen varias formas de medir el tamaño de las micelas, como su longitud u otras dimensiones, hemos optado por emplear el número de agregación como una representación cuantitativa que nos permitirá analizar y comparar de manera efectiva las propiedades y el comportamiento de estas estructuras en nuestros sistemas de estudio. Posteriormente, se presenta la extensión para un sistema binario de dos tensoactivos disueltos en agua. Enseguida se muestra el modelado de la isoterma de adsorción aire-líquido y de los experimentos de calorimetría de titulación isotérmica. Finalmente, se presentan los fundamentos de la dinámica molecular, así como los campos de fuerza utilizados y una breve explicación de los parámetros usados en las simulaciones.

### 2.1 Modelo termodinámico para la micelización

El siguiente desarrollo se basó en el trabajo de Medeiros et al. [1]. Este enfoque tiene como fundamento el equilibrio químico múltiple entre monómeros y agregados para modelar la formación y el crecimiento de micelas. Esto es equivalente a la termodinámica estadística de la teoría del ensamblaje de anfifilos descrita por Ben-Shaul y Gelbart [2]. En este enfoque, las micelas de tamaño  $s$  ( $M_s$ ) y los anfifilos libres en solución ( $S_A$ ) están en equilibrio químico descrito por la ec. 2.1



donde  $S_A$  es el tensoactivo  $A$  en forma monomérica y  $M_s$  representa agregados que contienen  $s$  anfifilos. La condición de equilibrio químico que cumplen los anfifilos libres en solución y las micelas de tamaño  $s$  se escriben como

$$K_s = \frac{x_s^{1/s}}{x_A} = \exp\left(-\frac{\Delta g_s^0}{RT}\right) \quad 2.2$$

donde  $x_A$  es la fracción mol de los monómeros libres del anfifilo  $A$  en solución, y  $x_s$  es la fracción molar de la micela con número de agregación  $s$ ,  $\Delta g_s^0$  es la energía de Gibbs de micelización, etc. En la ec. 2.2 se asume que la solución formada de monómeros y micelas es ideal de acuerdo con la ley de Henry y, por lo tanto, las actividades de las especies son numéricamente iguales a sus concentraciones.

Es importante resaltar que esta hipótesis de idealidad limita el modelo a concentraciones bajas de anfifilos en solución, y solo es adecuada para situaciones cuando las interacciones intermoleculares micela-micela y micela monómero son despreciables. Para la determinación de la concentración de monómeros libres en solución  $x_A$  se deben evaluar las constantes de equilibrio de las reacciones correspondientes a la formación de las micelas de tamaño  $s$ ,  $K_s$ . La energía de Gibbs de micelización de acuerdo con la estequiometría de la reacción de micelización está definida por:

$$\Delta g_s^0 = \frac{g_s^0}{s} - g_A^0 \quad 2.3$$

donde  $g_s^0$  y  $g_A^0$  son las energías de Gibbs de la micela de tamaño  $s$  y del monómero libre en solución, respectivamente. El superíndice 0 indica el estado de referencia de la ley de Henry. Aquí se asume que las micelas crecen de esferas a esfero-cilindros y  $g_s^0$  tiene dos contribuciones principales, a saber: (i) contribución de los anfifilos en los extremos hemisféricos ( $g_{sp}$ ) y (ii) contribución de los anfifilos en el cuerpo cilíndrico ( $g_{cyl}$ ). De acuerdo con Ben-Shaul y Gelbart [2], la energía de Gibbs de la micela  $M_s$  puede ser aproximada por una combinación lineal de estas dos contribuciones

$$\frac{g_s^0}{s} = g_{cyl} + \frac{m}{s}(g_{sp} - g_{cyl}) \quad 2.4$$

donde  $m$  es el número de anfifilos en las tapas hemisféricas. Esta aproximación es un caso particular de micelas con múltiples microambientes, como lo describen Ben-Shaul y Gelbar. Finalmente, combinando las ecs. 2.3 y 2.4 se llega a la energía de Gibbs de micelización

$$\Delta g_s^0 = (g_{cyl} - g_A^0) + \frac{m}{s}(g_{sp} - g_{cyl}) = g_a + \frac{g_b}{s} \quad 2.5$$

donde

$$g_a = g_{cyl} - g_A^0 \quad 2.6$$

$$g_b = m(g_{sp} - g_{cyl}) \quad 2.7$$

Los parámetros de la micelización  $g_a$  y  $g_b$ , usualmente, son determinados a través de ajustes del modelo a datos medidos de calorimetría y tensiometría [1].

En este trabajo se propone su determinación a partir de primeros principios y de métodos de simulación molecular. Estas constantes no tienen en si mismo un significado físico, pero provienen de parámetros que sí tienen, como son  $g_{sp}$ ,  $g_{cyl}$ ,  $g_A^0$ , número de anfifilos en las porciones semiesféricas  $m$  y el tamaño de micela  $s$ ; en principio, estas magnitudes pueden determinarse mediante las técnicas de simulación molecular, que es el objetivo principal de este trabajo.

Con la disponibilidad de los parámetros  $g_a$  y  $g_b$  es posible el cálculo de monómeros libres en solución como función de la concentración total de anfifilos y la CMC. Recordando que en el equilibrio la constante está dada por la ec. 2.8

$$K_s = \exp\left(-\frac{\Delta g_s^0}{RT}\right) \quad 2.8$$

La contante de equilibrio puede ser representada en dos contribuciones conforme a las ecuaciones 2.5 y 2.8 como:

$$K_s = K_a K_b^{1/s} \quad 2.9$$

donde

$$K_a = \exp\left(-\frac{g_a}{RT}\right) \quad 2.10$$

y

$$K_b = \exp\left(-\frac{g_b}{RT}\right) \quad 2.11$$

Asumiendo soluciones diluidas, cuando las cantidades de anfifilos en solución es mucho menor que la cantidad de disolvente, la concentración total de anfifilo  $z$  está relacionada con la concentración de monómero como

$$z = x_A + \sum_{s=2}^{\infty} s(K_s x_A)^s \quad 2.12$$

Usando la ecuación 2.9, esta relación puede reescribirse como

$$z = \frac{y}{K_a} + K_b \sum_{s=2}^{\infty} s y^s \quad 2.13$$

donde  $y = K_a x_A$ . En la ec. 2.12 la suma del lado derecho es la serie aritmético-geométrica sin el primer término, que es convergente para  $y < 1$ :

$$\sum_{s=2}^{\infty} s y^s = \frac{y}{(1-y)^2} - y \quad 2.14$$

La desigualdad  $K_a x_A < 1$  debe cumplirse porque según la ec. 2.5  $\Delta g_s^0 = g_a$  cuando  $s \rightarrow \infty$ , y por consecuencia según la constante de equilibrio definida en la ec. 2.2  $y^s = x_s$  es decir, la concentración de micelas de tamaño infinito debe ser menor que la unidad.

Sustituyendo 2.14 en 2.13, se llega la siguiente ecuación cúbica que proporciona la concentración de monómero libre en equilibrio con micelas polidispersas

$$y^3 - \left(\frac{z}{K} + 2\right)y^2 + \left(1 + \frac{K_b + 2z}{K}\right)y + \frac{z}{K} = 0 \quad 2.15$$

donde  $K = 1/(K_a - K_b)$ .

Para la comparación con resultados medidos de la concentración micelar crítica (CMC) a través de diversas técnicas experimentales, es necesario definir esta concentración a partir de la cantidad de monómeros libres.

La CMC se define como la concentración mínima de un tensoactivo en una solución en la cual se forman micelas. Sin embargo, es importante destacar que, en la práctica, podemos emplear una definición operacional, que especifica la CMC como la concentración a la que la fracción de monómeros libres con respecto al total de anfifilos en solución asume algún valor arbitrario entre 0.99 y 0.90 [1]. Aquí, para poder comparar con datos calculados con un modelo fenomenológico empleamos 0.95. Así, la ec. 2.15 permite el cálculo de la  $cmc_{95}$  asumiendo que  $x_A/z=0.95$ . Una observación importante en el contexto de este trabajo es que la determinación a primeros principios de  $g_a$  y  $g_b$  permite la determinación de la CMC que es medible a partir de diversas técnicas.

## 2.2 Micelas mixtas binarias

Aquí, presentamos la extensión del modelo de micelización para mezclas binarias de los tensoactivos  $A$  y  $B$  disueltos en agua. La extensión para mezclas multicomponente es inmediata. A partir de las constantes de los tensoactivos individuales  $g_a$  y  $g_b$ , se requieren reglas de mezcla y combinación para predecir la formación y el crecimiento de micelas mixtas. En este caso, los equilibrios químicos se describen mediante las siguientes reacciones entre los anfifilos  $A$  y  $B$ .



donde  $\beta$  representa micelas con número de agregación  $s$  y fracción molar  $\beta$  del anfifilo  $A$ . Las condiciones de equilibrios químicos correspondientes son

$$K_{s\beta} = \frac{x_{s\beta}^{1/s}}{x_A^\beta x_B^{1-\beta}} \quad 2.17$$

dónde  $x_A$  y  $x_B$  son las fracciones molares de los monómeros libres de los anfifilos  $A$  y  $B$  en solución, respectivamente, y  $x_{s\beta}$  es la fracción molar de la micela con número de agregación  $s$  y fracción  $\beta$  de anfifilos de tipo  $A$ .



La energía de Gibbs de la micelización y las constantes de equilibrio están dadas por

$$\Delta g_{s\beta}^0 = \frac{g_{s\beta}^0}{s} - \beta g_A^0 - (1 - \beta) g_B^0 \quad 2.18$$

$$K_{s\beta} = \exp\left(-\frac{\Delta g_{s\beta}^0}{RT}\right) \quad 2.19$$

donde  $g^0_s$  se refieren a la energía de Gibbs de las especies en el estado de referencia de la ley de Henry; los subíndices  $A$  y  $B$  corresponden a monómeros libres y  $s\beta$  a micelas.

Para los anfifilos en las micelas mixtas, proponemos que sus energías de Gibbs tienen la misma dependencia del microambiente (tapas finales hemisféricas o cuerpo cilíndrico) con un término entrópico adicional

$$\frac{g_{s\beta}^0}{s} = g_{cyl}(\beta) + \frac{m(\beta)}{s} [g_{sp}(\beta) - g_{cyl}(\beta)] + RT [\beta \ln \beta + (1 - \beta) \ln(1 - \beta)] \quad 2.20$$

Para los tensoactivos con una longitud de cola hidrofóbica similar, se esperaba que no hubiera exceso de energía porque la principal contribución a la energía de micelización es la transferencia de la cola hidrofóbica de la solución acuosa al núcleo de la micela.

A diferencia del trabajo de Medeiros et al. [1] en el cual, para las contribuciones esféricas y cilíndricas a la energía de Gibbs, se emplea una relación lineal con la composición, aquí se propone calcular dichas contribuciones obteniendo la energía directamente a partir de simulaciones. La idea consiste en calcular el cambio en la energía de Gibbs de una micela con fracción molar  $\beta$  del anfifilo  $A$  al ausentar una molécula de anfifilo  $A$  o una molécula de anfifilo  $B$ , y posteriormente ponderarlas de acuerdo con la composición de la micela. Sustituyendo la ec. 2.20 en la 2.18 obtenemos:

$$\Delta g_{s\beta}^0 = g_{cyl}(\beta) - \beta g_A^0 - (1 - \beta) g_B^0 + \frac{m(\beta)}{s} [g_{sp}(\beta) - g_{cyl}(\beta)] \quad 2.21$$

Para obtener una forma similar a la ecuación 2.5, la ec. 2.21 se puede reescribir como

$$\Delta g_{s\beta}^0 = g_A^0(\beta) + \frac{g_B^0(\beta)}{s} + RT [\beta \ln \beta + (1 - \beta) \ln(1 - \beta)] \quad 2.22$$

Dónde

$$g_A^0(\beta) = g_{cyl}(\beta) - \beta g_A^0 - (1 - \beta) g_B^0 \quad 2.23$$

$$g_B^0(s) = m(\beta) [g_{sp}(\beta) - g_{cyl}(\beta)] \quad 2.24$$

Además, asumiendo que las tapas de los extremos hemisféricos tienen la misma composición que la de la micela y el tamaño de los extremos también es una combinación lineal de los tamaños de tapa hemisféricos individuales.

$$m(\beta) = \beta m_A + (1 - \beta) m_B \quad 2.25$$

El tamaño de las tapas finales  $m_i$ , para los tensoactivos individuales se asume que es igual al número de agregación en la cmc<sub>95</sub>. Luego, para mezclas binarias, los monómeros libres en solución se determinaron mediante la solución simultánea de las ecuaciones de equilibrio molar.

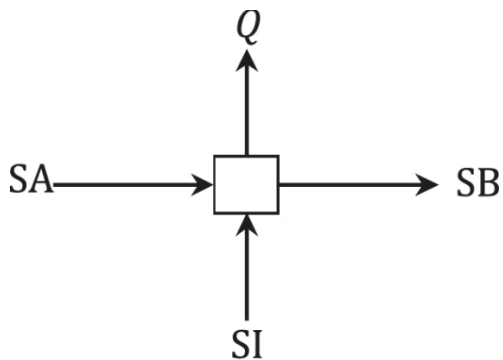
$$x_A = \alpha z - \sum_{s=2}^{\infty} \sum_{r=0}^s s \beta (K_{s\beta} x_A^\beta x_B^{1-\beta})^s \quad \beta = \frac{r}{s} \quad 2.26$$

$$x_B = (1 - \alpha) z - \sum_{s=2}^{\infty} \sum_{r=0}^s s (1 - \beta) (K_{s\beta} x_A^\beta x_B^{1-\beta})^s \quad \beta = \frac{r}{s} \quad 2.27$$

donde  $z$  es la fracción molar total de anfifilos en la solución y  $\alpha$  es la fracción molar en el bulto del surfactante A. La solución simultánea de Eqs. 2.26 y 2.27 proporciona las fracciones  $x_A$  y  $x_B$  de los monómeros libres en solución.

### 2.3 Calorimetría de titulación isotérmica (CTI)

La técnica del CTI registra la cantidad de calor liberado o absorbido durante la combinación de una solución concentrada de valorante que contiene micelas con una solución diluida. Esta mezcla se representa en un diagrama esquemático del proceso en la Figura 2.1



**Figura 2.1** - Calorimetría de titulación isotérmica, en este caso SA, SB y SI hacen referencia a las soluciones en la celda de la ITC antes de la mezcla, después de la mezcla e inyección del titulante, respectivamente y Q es el calor liberado.

Las ecuaciones que describen el equilibrio molar y térmico en soluciones de tensoactivos y agua durante una inyección en calorimetría de titulación isotérmica (CTI) para los anfífilos A y B son

$$\begin{cases} (N_w)_{SA} + (N_w)_{SI} - (N_w)_{SB} = 0 \\ (N_w \alpha z)_{SA} + (N_w \alpha z)_{SI} - (N_w \alpha z)_{SB} = 0 \\ [N_w (1 - \alpha) z]_{SA} + [N_w (1 - \alpha) z]_{SI} - [N_w (1 - \alpha) z]_{SB} = 0 \end{cases} \quad 2.28$$

$$Q = H_{SA} + H_{SI} - H_{SB} \quad 2.29$$

donde Q es el calor liberado y H es la entalpía de la solución ideal,  $\alpha$  es la fracción molar en el bulto del surfactante A. Para una solución ideal muy diluida de una mezcla binaria de tensoactivos (con fracción mol  $x_w \approx 1$ ), esta entalpía viene dada por

$$H = N_w \left( h_w^0 + x_A h_A^0 + x_B h_B^0 + \sum_{s=2}^{\infty} \sum_{r=0}^s x_{s\beta} h_{s\beta}^0 \right) \quad 2.30$$

Las entalpías molares parciales y totales de las especies en solución se calculan para diferentes agregados de tensoactivos, y se utiliza la relación Gibbs-Helmholtz para derivar la entalpía de solución mixta de tensoactivos.

El calor absorbido o liberado se puede calcular resolviendo las ecuaciones de balance de masa y sustituyendo las concentraciones en la ecuación de balance térmico. Para consultar el desarrollo

completo revisar la referencia 1, finalmente la ecuación proporciona el calor absorbido/liberado en cada valoración CTI.

$$Q = \left[ N_w (-x_A \Delta h_A^0 - x_B \Delta h_B^0) \right]_{SA} + \left[ N_w (-x_A \Delta h_A^0 - x_B \Delta h_B^0) \right]_{SI} - \left[ N_w (-x_A \Delta h_A^0 - x_B \Delta h_B^0) \right]_{SB} \quad 2.31$$

En el caso de mezclas binarias de tensoactivos, se deben resolver las ecuaciones para las concentraciones de ambos monómeros antes de calcular el calor liberado o absorbido.

## 2.4 Tensiones superficiales aire-líquido

Para modelar la monocapa adsorbida en una superficie, se utiliza el enfoque de gas bidimensional, que considera que el surfactante está rodeado por un continuo y que las interacciones solvente-anfifilio están incluidas en los parámetros del modelo. La relación entre los potenciales químicos de los tensoactivos y el área superficial se describe por la ecuación fundamental para el exceso de energía superficial de Helmholtz.

$$dF^\sigma = -S^\sigma dT + \gamma dA + \sum_i \mu_i d\eta_i \quad 2.32$$

donde el superíndice  $\sigma$  se refiere al exceso de superficie,  $F$  es la energía de Helmholtz,  $S$  es la entropía,  $\gamma$  es la tensión superficial,  $A$  es el área superficial,  $\mu_i$  es el potencial químico de la sustancia  $i$  y  $\eta_i$  es el exceso de superficie molar de la sustancia  $i$ . A temperatura constante  $T$  y excesos superficiales molares  $\eta=(\eta_1, \eta_2, \dots)$

$$d\mu_i = - \left( \frac{\partial \Pi}{\partial \eta_i} \right)_{T, A, \eta_{i \neq j}} dA \quad 2.33$$

donde  $\Pi = \gamma_w - \gamma$  es la presión superficial y  $\gamma_w$  es la tensión superficial del agua pura. La ec. 2.33 se puede integrar dada una ecuación 2D del estado  $\Pi \equiv \Pi(\eta, A, T)$ . En este trabajo empleamos la ecuación de estado superficial de Volmer que no es más que la forma explícita de área de la ecuación de estado superficial del virial 2D truncada en el segundo término,

$$A = \frac{\eta RT}{\Pi} + \eta b \quad 2.34$$

donde  $b(T, \xi)$  es el segundo coeficiente virial 2D,  $\eta = \sum \eta_i$  y  $\xi$  es el vector que contiene las fracciones molares superficiales de los anfifilos ( $\xi_i = \eta_i / \eta$ ). Para mezclas de tensoactivos, el segundo coeficiente está determinado por la regla de mezcla cuadrática virial.

$$b = \sum_{i,j} \xi_i \xi_j b_{ij} \quad 2.35$$

integrando la ec. 2.33 y bajo el supuesto de la ley de Henry para la solución líquida, cuyo desarrollo del procedimiento matemático puede verse en la referencia [1], la expresión que describe la isoterma de adsorción es:

$$\ln x_i = \ln \frac{\Pi}{\Pi^\infty} + \frac{b'_i}{RT} (\Pi - \Pi^\infty) + \ln (\xi_i x_i^\infty) \quad 2.36$$

donde el subíndice  $\infty$  se refiere a un estado de referencia suficientemente diluido en el que la superficie puede considerarse ideal ( $A^\infty = \eta RT / \Pi^\infty$ ).  $\Pi^\infty$  se puede ajustar para que sea igual a la precisión de las mediciones de tensión superficial (0.01 mN.m<sup>-1</sup> en el presente trabajo). El subíndice  $i=A, B$  se refiere a los tensoactivos y

$$b'_i = \left( \frac{\partial}{\partial \eta_i} \eta b \right)_{T, \eta_{j \neq i}} \quad 2.37$$

Para tensoactivos individuales  $b'_i = b_{ii} = b_i$  y para mezclas

$$b'_i = 2 \sum_j \xi_j b_{ij} - b \quad 2.38$$

dónde  $x_i$  es la concentración de tensoactivo  $i$  en el bulto líquido y  $\xi_i x_i^\infty$  corresponde a las concentraciones cuando la presión superficial es  $\Pi^\infty$ . Una superficie con presión  $\Pi^\infty$  se supone que es ideal, y esto proporciona una relación entre y una sola propiedad de surfactante.  $x_i^\infty$  puede determinarse a partir de datos tensión superficial de surfactante puro. Es importante tener en cuenta que  $x_i^\infty$  está directamente relacionado con la energía de adsorción de Gibbs, es decir, con la diferencia entre los potenciales químicos de los anfifilos en el estado de referencia de la ley de Henry y adsorbidos en una superficie ideal con presión  $\Pi^\infty$ .

## 2.5 Dinámica molecular

La dinámica molecular permite calcular de manera numérica las propiedades mecánicas promedio de un sistema dinámico, formado por  $N$  partículas que siguen las leyes de la mecánica clásica. A través de la información generada a nivel microscópico, se pueden obtener propiedades macroscópicas mediante la mecánica estadística. La teoría detrás de la dinámica molecular (DM) es resultado del trabajo de importantes figuras en el campo de la mecánica analítica, como Euler, Hamilton, Lagrange y Newton.

El estado dinámico de un sistema se puede especificar detallando la información mecánica del sistema en un determinado punto en un espacio de  $2n$  dimensiones (como la posición y el momento) de un sistema con  $n$  grados de libertad. A esta construcción matemática se le denomina espacio de fase [3]. La DM requiere el conocimiento de la posición y momento de una partícula para determinar su evolución en el tiempo (trayectoria), que es descrita por la segunda ley de Newton.

El valor instantáneo de cualquier propiedad termodinámica  $X$ , está determinado por el estado dinámico del sistema  $X(q,p)$ , donde  $p$  y  $q$  son las coordenadas de posición y momento generalizadas para cada partícula. Debido a que el sistema evoluciona con el tiempo,  $p$  y  $q$  lo hacen al igual que  $X(p,q)$ , por lo tanto es razonable asumir que la propiedad macroscópica observable  $X(p,q)$  en realidad es un promedio temporal en un intervalo amplio de tiempo [3].

$$X = \langle X \rangle = \left\langle X(q(t), p(t)) \right\rangle = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^t X(q(t), p(t)) dt \quad 2.39$$

Para fines prácticos no resulta viable resolver la ec. 2.39 para un tiempo infinito, así que ésta se resuelve para tiempos finitos, por lo que los promedios son por intervalos de tiempo finito. La DM resuelve numéricamente las ecuaciones de movimiento por intervalos de tiempo, paso a paso, de manera que

$$X = \langle X \rangle = \frac{1}{\tau} \sum_1^{\tau} X(q(t), p(t)) \quad 2.40$$

Gibbs sugirió reemplazar el promedio temporal por el promedio de colectivo por la complejidad que representa el cálculo de las propiedades  $G(p,q)$  para un gran número de moléculas [4], asumiendo la hipótesis ergódica. El colectivo es una colección de puntos  $p$  y  $q$  en el espacio fásico distribuidos de acuerdo a una densidad de probabilidad  $\rho=\rho(p,q)$ . Esta función se determina al fijar un juego de parámetros macroscópicos ( $NPT, NVT$ ).

### 2.5.1 Ecuaciones de movimiento

Las simulaciones de DM parten de la integración numérica de las ecuaciones de movimiento de Newton para un sistema compuesto de  $N$ -partículas interactuantes:

$$\mathbf{F}_i = m_i \frac{\partial^2 \mathbf{r}_i}{\partial t^2} \quad 2.41$$

donde  $m_i$  es la masa de la partícula  $i$ ,  $\mathbf{r}_i$  el vector de posición y  $\mathbf{F}_i$  la fuerza que el resto de las partículas ejercen sobre en la partícula  $i$ , la cual está dada por:

$$\mathbf{F}_i = -\nabla_{\mathbf{r}_i} U(\mathbf{r}^N) \quad 2.42$$

donde  $U$  es la energía potencial del sistema. La función potencial, en su forma más sencilla, se puede aproximar como una suma de interacciones por pares:

$$U(\mathbf{r}^N) = \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N u(r_{ij}) \quad 2.43$$

donde  $u$  es el potencial por pares  $i-j$ ,  $r_{ij}$  es la distancia de separación entre dos partículas definida como  $r_{ij}=|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|$ .

Existen varios métodos numéricos para resolver las ecuaciones de movimiento de manera paso a paso. Sin embargo, debido al gran número de partículas presentes en la simulación, el tiempo necesario para obtener muestras de las propiedades y la complejidad del método, se prefiere utilizar métodos simples que conserven la energía y reproduzcan ciertas correlaciones de tiempo y espacio. El algoritmo de salto de rana es el más comúnmente utilizado debido a su simplicidad y se describe a continuación.

### 2.5.2 Algoritmo salto de rana

Los algoritmos de salto de rana [5] son métodos de integración numérica que evalúan las velocidades a la mitad del intervalo de tiempo propuesto y con estas evalúan la nueva posición.

Este método tiene la ventaja de ser un método de fácil programación, los requerimientos de almacenamiento son mínimos, tienen una precisión del orden de magnitud  $\sim O(\Delta t^3)$  y preservan mejor cualquier cantidad conservada (energía, momento angular) al ser reversibles.

A continuación, se describe el algoritmo del método de Verlet que se puede reescribir de forma intuitiva para obtener el método de salto de rana. La serie de Taylor de la variable de coordenada  $x(t)$  truncada en el tercer término es

$$x(t+h) = x(t) + h\dot{x}(t) + \frac{h^2}{2}\ddot{x}(t) + O(h^3) \quad 2.44$$

donde  $t$  es el tiempo actual y  $h=\Delta t$  es el intervalo de tiempo transcurrido. La notación punto se refiere al componente velocidad y aceleración ( $\dot{x}$  y  $\ddot{x}$ , respectivamente) en función de  $t$ , aunque,  $\ddot{x}$  es una función conocida que depende de las coordenadas en el tiempo  $t$ . Sumando la expresión que corresponde a un paso inverso  $x(t-h)$  a la ec. 2.44, obtenemos:

$$x(t+h) = 2x(t) - x(t-h) + \frac{h^2}{2}\ddot{x}(t) + O(h^4) \quad 2.45$$

Lo cual cambia el error de truncamiento a  $O(h^4)$  por la cancelación del término  $h^3$ . La velocidad se obtiene usando el método de punto-medio.

$$\dot{x}(t) = \frac{x(t+h) - x(t-h)}{2h} + O(h^2) \quad 2.46$$

Reescribiendo la ec. 2.44

$$x(t+h) = x(t) + h \left[ \dot{x}(t) + \frac{h}{2}\ddot{x}(t) \right] + O(h^3) \quad 2.47$$

y la derivada



$$\dot{x}\left(t + \frac{h}{2}\right) = \dot{x}(t) + \frac{h}{2}\ddot{x}(t) \quad 2.48$$

Restando a la ec. 2.48 la velocidad evaluada en  $t - h/2$  se obtiene

$$\dot{x}\left(t + \frac{h}{2}\right) - \dot{x}\left(t - \frac{h}{2}\right) = h\ddot{x}(t) \quad 2.49$$

Sustituyendo la ec. 2.48 en la 2.47

$$x(t+h) = x(t) + h\dot{x}\left(t + \frac{h}{2}\right) \quad 2.50$$

Que representan las ecuaciones del algoritmo de salto de rana. Reescribiendo las ecuaciones correspondientes para la posición y velocidad en el instante  $t$  en forma vectorial:

$$\mathbf{r}_i(t + \Delta t) = \mathbf{r}_i(t) + \Delta t \mathbf{v}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) \quad 2.51$$

y la velocidad

$$\mathbf{v}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) = \mathbf{v}_i\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) + \Delta t \mathbf{a}_i(t) \quad 2.52$$

donde  $\mathbf{r}$  es el vector posición,  $\mathbf{v}$  es el vector velocidad y  $\mathbf{a}$  el vector aceleración de la partícula  $i$ , con un intervalo de tiempo equivalente a la mitad del intervalo de tiempo  $\Delta t$ . Este método requiere calcular la velocidad en el tiempo actual

$$\mathbf{v}_i(t) = \frac{1}{2} \left[ \mathbf{v}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) + \mathbf{v}_i\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) \right] \quad 2.53$$

Esta velocidad es necesaria para el cálculo de la energía total del sistema. Una vez evaluadas las propiedades de interés la posición actual se usa para calcular la nueva posición de la partícula al tiempo  $t+\Delta t$ .

### 2.5.3 Condiciones de frontera

Establecer el tamaño de la caja de simulación es una tarea difícil, ya que un sistema grande producirá resultados más fieles a sistemas de tamaño infinito; sin embargo, esto traerá como consecuencia que el tiempo de simulación sea mucho mayor. Por otro lado, el fijar paredes rígidas en la caja de simulación para evitar que las partículas salgan, provoca una perturbación en las proximidades a la frontera, cambiando el comportamiento en la cercanía del bulto de la fase fluida. A menos que se desee estudiar la interacción de partículas con una interfase sólida es mejor eliminar las paredes.

Las condiciones de frontera periódicas (CFP) es una forma de eliminar las barreras físicas impuestas a un sistema y considerar que la caja de simulación tiene un tamaño “infinito”, al realizar copias idénticas en todas direcciones de la caja de simulación. Las consecuencias por implementar las CFP son:

- Al salir una partícula de la caja de simulación, una copia entra por el lado opuesto de la caja.
- Una partícula es capaz de interactuar con partículas dentro de la caja de simulación y sus respectivas copias dentro de una esfera virtual con un radio, radio de corte  $r_c$ .
- Durante la evolución temporal del sistema, es necesario considerar el efecto de las CFP después de cada paso de integración, por lo que se debe verificar si las partículas salieron de la caja de simulación y de ser así ingresarlas por el extremo en dirección opuesta. De igual manera, al realizar el análisis de la trayectoria de la simulación, se debe considerar el efecto de las CFP.

Para considerar las interacciones de las partículas con otras que se encuentran fuera del radio de corte es necesario realizar correcciones a las interacciones de largo alcance a la energía y presión. La contribución por dichas correcciones a la energía y presión del sistema son

$$U_{\text{la}} = 2\pi N \rho \int_{r_c}^{\infty} r^2 u(r) g(r) dr \quad 2.54$$

$$\Xi_{\text{la}} = 2\pi N \rho \int_{r_c}^{\infty} r^2 \xi(r) dr \quad 2.55$$

donde  $U_{\text{la}}$  es la corrección a la energía potencial de largo alcance,  $\rho$  es el número de densidad promedio y  $\Xi_{\text{la}}$  es la corrección al término del virial de largo alcance [6].

#### 2.5.4 Interacciones Coulómbicas

Un sistema compuesto por  $N$  cargas localizadas en  $\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{r}_3, \dots, \mathbf{r}_N$  su energía potencial Coulómbica es

$$U = \sum_{i < j} \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_i q_j}{|\mathbf{r}_{ij}|} \quad 2.56$$

donde  $q_i$  es la carga de la partícula  $i$  y  $\epsilon_0$  es la permitividad del vacío. Suponiendo que las cargas están sujetas a condiciones de frontera periódica, CFP, descritas por vectores repetidos  $(\mathbf{c}_1, \mathbf{c}_2, \mathbf{c}_3)$  conformando una celda unitaria de mayores dimensiones, las cargas  $q_i$  también están repetidas ubicadas en  $\mathbf{r}_i + n_1\mathbf{c}_1 + n_2\mathbf{c}_2 + n_3\mathbf{c}_3$ , donde  $n_1, n_2$  y  $n_3$  son números enteros arbitrarios. Entonces la energía potencial de la supercelda es

$$U = \sum_{\mathbf{n}} \sum_{i < j} \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_i q_j}{|\mathbf{r}_{ij} + \mathbf{nL}|} \quad 2.57$$

donde para una supercelda cúbica  $L$  es la longitud de la supercelda con  $L=|\mathbf{c}_1|=|\mathbf{c}_2|=|\mathbf{c}_3|$  y los vectores  $\mathbf{n}$  representan la imagen periódica. La suma excluye al término  $j=i$  si y solo si  $\mathbf{n}=0$ .

La Ec.2.57 es una suma que converge lentamente y es condicionalmente convergente [7], lo cual implica que depende del orden de la suma. El método de Ewald [7, 8] evalúa la suma al transformarla en una suma que converge rápidamente y de manera absoluta, lo cual implica el separar la distribución de cargas en tres términos. Enseguida se resumen los puntos importantes de la técnica.

La clave para calcular de manera rápida las energías y fuerzas consiste en separar la suma de la siguiente forma

$$\frac{1}{r} = \frac{f(r)}{r} - \frac{1-f(r)}{r} \quad 2.58$$

donde  $f(r)$  es una función que decae rápidamente y corresponde a la función error complementaria. La idea básica consiste en separar la parte que varía rápidamente para valores pequeños de  $r$  de manera que decaigan rápido y su contribución más allá del radio de corte  $r_c$  sea despreciable y la parte suave para valores grandes de  $r$ , la cual se manipula en el espacio de Fourier [9]. Ewald sugiere elegir un factor de convergencia  $g(\mathbf{s}, \mathbf{n}) = e^{-s|\mathbf{n}|}$ , tal que la suma se convierte en

$$U = \frac{1}{2V} \sum_{k=0} \frac{4\pi}{k^2} |\rho(k)|^2 e^{-\frac{k^2}{4\alpha}} + \frac{1}{2} \sum_{i,j} \sum_{\mathbf{n}} \frac{q_i q_j \operatorname{erfc}(\sqrt{\alpha} |r_{ij} + \mathbf{n}L|)}{|r_{ij} + \mathbf{n}L|} - \sqrt{\frac{\alpha}{\pi}} \sum_i q_i^2 \quad 2.59$$

donde  $\alpha$  es denominado el parámetro de separación de Ewald que separa la parte real y recíproca. La elección de qué tan grande se desea la supercelda y la rapidez con que decrece la contribución de los términos de la suma es de acuerdo con la exactitud que se desee alcanzar.

### 2.5.5 El potencial Lennard-Jones (LJ):

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 (fuerzas 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). El potencial de Lennard-Jones es un modelo matemático sencillo para representar este comportamiento. El potencial de Lennard-Jones es de la forma:

$$U_{no-entlace} = \sum_{i < j} \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} + 4\epsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad 2.60$$

donde  $q$  es la carga coulombica,  $\epsilon_{ij}$  es la profundidad del potencial,  $\sigma_{ij}$  es la distancia a la que el potencial LJ entre los sitios  $i$  y  $j$  es cero, y  $r_{ij}$  es la distancia entre sitios. A diferencia de los sitios, los

parámetros cruzados  $\varepsilon_{ij}$  y  $\sigma_{ij}$  se determinan utilizando las reglas de combinación de Lorentz-Berthelot [13, 14], que corresponden a una media aritmética para  $\sigma$

$$\sigma_{ij} = \frac{\sigma_i + \sigma_j}{2} \quad 2.61$$

y una media geométrica para  $\varepsilon$

$$\varepsilon_{ij} = \sqrt{\varepsilon_i \varepsilon_j} \quad 2.62$$

Los parámetros del potencial se muestran en la Tabla 2.1.

## 2.6 Funciones potenciales

La energía potencial de un grupo de partículas se divide en dos contribuciones: externas que se originan por interacciones con partículas pertenecientes a otras moléculas y campos externos, e internas que son el resultado de interacciones entre partículas que pertenecen a la misma molécula. La energía externa se puede dividir en cuatro tipos de contribuciones:

$$U_{ext} = U_{el} + U_{pol} + U_{disp} + U_{rep} \quad 2.63$$

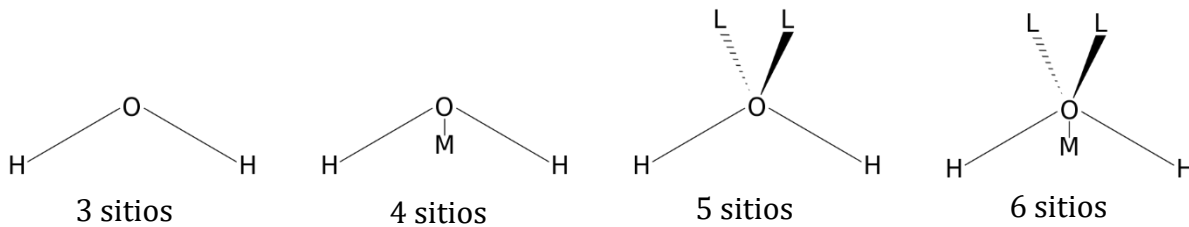
donde  $U_{el}$  es la energía potencial electrostática,  $U_{pol}$  la energía de polarización,  $U_{disp}$  es la energía de dispersión y  $U_{rep}$  la energía de repulsión. Por otro lado, la energía intramolecular se expresa como una suma de contribuciones intra-enlace, angular, diedro y no enlace

$$U_{intra} = U_{enlace} + U_{angular} + U_{diedro} + U_{no-enlace} \quad 2.64$$

donde  $U_{enlace}$  es la energía asociada a las variaciones de longitud de enlace,  $U_{angular}$  es la energía asociada a la variación del ángulo formado por dos enlaces sucesivos,  $U_{diedro}$  es la energía causada por la variación del ángulo diedro formado por cuatro partículas sucesivas y  $U_{no-enlace}$  es la energía resultante entre partículas pertenecientes a la misma molécula y separadas por más de tres enlaces.

### 2.6.1 Potencial para modelar agua

Existen numerosas funciones potenciales utilizadas para determinar las propiedades del agua, entre ellas se encuentran SPC [11], SPC/E[11], TIP3P y TIP4P[12] por mencionar algunos, los cuales suponen una estructura rígida del agua y diferente número de sitios de interacción tal como se ilustra en la Figura 2.2. El modelo SPC/E considera 3 sitios de interacción centrados en los átomos de hidrógeno y oxígeno.



**Figura 2.2** – Ilustración de como los diferentes modelos consideran distintos números de sitios de interacción centrados en los átomos de hidrógeno, oxígeno o átomos virtuales.

El potencial de los distintos modelos se basa en los potenciales de Coulomb y Lennard–Jones (LJ):

$$U_{no-enlace} = \sum_{i < j} \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} + 4\epsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad 2.65$$

donde  $q$  es la carga coulombica,  $\epsilon_{ij}$  es la profundidad del potencial,  $\sigma_{ij}$  es la distancia a la que el potencial LJ entre los sitios  $i$  y  $j$  es cero, y  $r_{ij}$  es la distancia entre sitios. Los parámetros del potencial se muestran en la Tabla 2.1.

**Tabla 2.1** - Parámetros de función potencial para molécula de agua.  $k_B$  es la constante de Boltzmann,  $r_{OH}$  es la distancia entre el átomo de oxígeno y el átomo de hidrógeno,  $\theta$  es el ángulo entre las especies HOH.

	$\sigma_O/\text{nm}$	$\epsilon_O/k_B, \text{K}$	$r_{OH}/\text{nm}$	$q_H/e^-$	$q_O/e^-$	$k_\theta$	$\theta/^\circ$
SPC/E	0.3166	78.18	0.10000	+0.4238	-0.8476	383	109.47

## 2.6.2 Potencial para compuestos tensoactivos

La función potencial “Potenciales Optimizados para Simulación de Líquidos”, en inglés OPLS, pertenece a una familia de funciones para la simulación de sustancias de naturaleza orgánica y sistemas bioquímicos en fase líquida, parametrizadas para reproducir propiedades termodinámicas y estructurales en el bulto de fases. Dentro de la familia de potenciales OPLS se pueden representar los sitios de interacción usando los enfoques de átomos unidos OPLS-UA [16] y de todos los átomos OPLS-AA [17].

$$U(\mathbf{r}^N) = U_{\text{enlace}} + U_{\text{angular}} + U_{\text{torsión}} + U_{\text{no-enlace}} \quad 2.66$$

En este trabajo se empleará el potencial OPLS-AA para los anfifilos. Las contribuciones intramoleculares a la energía de los anfifilos con este potencial son de tres tipos: flexión entre enlaces, estiramiento de enlaces y energías de torsión, que están dadas por

$$U_{\text{angular}} = \frac{k_{\theta}}{2}(\theta - \theta_0) \quad 2.67$$

$$U_{\text{enlace}} = \frac{k_r}{2}(r - r_0) \quad 2.68$$

$$U_{\text{torsión}} = \sum_{n=0}^5 C_n [1 + \cos(n\phi)] \quad 2.69$$

dónde  $\theta$  es el ángulo de enlace,  $k_{\theta}$  es la constante angular elástica,  $\theta_0$  es el ángulo de equilibrio,  $r$  es la distancia entre los sitios vinculados,  $k_r$  es la constante armónica de estiramiento,  $r_0$  es la distancia de equilibrio,  $\phi$  es el ángulo de torsión, y  $C_n$  son constantes de la energía potencial torsional.

Los parámetros de la contribución no enlazante de potencial OPLS se muestran en la Tabla 2.2. Al ser un campo más complejo con moléculas relativamente grandes el número de constantes empleadas es grande, pero puede consultarse en el Apéndice A.

**Tabla 2.2** - Parámetros de función potencial para las interacciones no enlazantes de los tensoactivos. El parámetro nombre corresponde a la nomenclatura que se le da en el programa GROMACS.

Atm	Nombre	$q/e$	$\sigma_0/nm$	$\epsilon_0/k_B, K$
H	opls_156	0.0400	0.3166	0.125520
C	opls_157	0.0400	0.3500	0.276144
O	opls_154	-0.6830	0.3120	0.71128
H	opls_155	0.4180	0	0
O	opls_158	-0.4000	0.2900	0.585760
H	opls_800	0.4133	0	0
O	opls_801	-0.6815	0.312	0.71128
C	opls_802	0.1207	0.35	0.276144
C	opls_803	0.0399	0.35	0.276144
H	opls_804	0.0930	0.25	0.12552
H	opls_806	0.1005	0.25	0.12552
O	opls_807	-0.3729	0.29	0.58576
C	opls_808	0.1016	0.35	0.276144
C	opls_809	0.2009	0.35	0.276144
H	opls_810	0.1531	0.25	0.12552
O	opls_811	-0.6593	0.312	0.71128
C	opls_812	0.1036	0.35	0.276144
H	opls_813	0.0821	0.25	0.12552
O	opls_814	-0.3397	0.29	0.58576
C	opls_815	0.1078	0.35	0.276144
H	opls_816	0.4096	0	0

## 2.7 Termostatos en simulaciones NVT

La simulación computacional con dinámica molecular resuelve las ecuaciones de movimiento de Newton para un sistema aislado, conservando su energía total sin fluctuación. Sin embargo, en la realidad, el sistema está rodeado de otros átomos con los que hay interacciones y, por lo tanto, intercambio energético, lo que produce variación en la energía total del sistema con fluctuación no nula. Para simular este efecto, se introducen restricciones al sistema, llamados termostatos, para mantener constante la temperatura del sistema simulado. Los termostatos se pueden clasificar como locales o globales y variantes o invariantes Galileanos. Los termostatos más utilizados hoy en día son el Termostato Andersen (local), el Termostato Berendsen (global) y el Termostato Nose-Hoover (global), todos ellos variantes Galileanos.



### 2.7.1 Termostato Berendsen

En este esquema, el sistema está débilmente acoplado a un baño de calor con algo de temperatura. El termostato suprime las fluctuaciones de la energía cinética del sistema y, por lo tanto, no puede producir trayectorias consistentes con el conjunto canónico [18]. La temperatura del sistema se corrige de tal manera que la desviación decae exponencialmente con alguna constante de tiempo.

$$\frac{dT}{dt} = \frac{T_0 - T}{\tau} \quad 2.70$$

Aunque el termostato no genera un conjunto canónico correcto (especialmente para sistemas pequeños), para sistemas grandes del orden de cientos o miles de átomos / moléculas, la aproximación produce resultados aproximadamente correctos para la mayoría de las propiedades calculadas. En muchos casos, los sistemas se equilibran inicialmente utilizando el esquema de Berendsen, mientras que las propiedades se calculan utilizando el ampliamente conocido termostato Nosé-Hoover, que genera correctamente trayectorias consistentes con un conjunto canónico.

### 2.7.2 Termostato Nose-Hoover

En el enfoque de Nosé- Hoover [19, 20], se introduce un hamiltoniano con un grado extra de libertad para el baño de calor,  $s$ ;

$$\mathcal{H}(P, R, p_s, s) = \sum_i \frac{\mathbf{p}_i^2}{2ms^2} + \frac{1}{2} \sum_{ij, i \neq j} U(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j) + \frac{p_s^2}{2Q} + gkT \ln(s) \quad 2.71$$

donde  $g$  es el número de grados de libertad de momento independiente del sistema,  $R$  y  $P$  representan todas las coordenadas  $\mathbf{r}_i$   $\mathbf{p}_i$  y  $Q$  es una masa imaginaria que debe elegirse cuidadosamente junto con los sistemas. Las coordenadas  $R$ ,  $P$  y  $t$  en este hamiltoniano son virtuales. Están relacionados con las coordenadas reales de la siguiente manera:

$$R' = R, \quad P' = \frac{P}{s}; \quad \text{y} \quad t' = \int \frac{d\tau}{s} \quad 2.72$$

donde las coordenadas con apóstrofo son las coordenadas reales. El promedio de conjuntos del hamiltoniano anterior en  $g=3N$  es igual a la media canónica del conjunto.

## 2.8 Baróstatos en simulaciones NPT

El sistema puede acoplarse a un baño de presión al igual que se hace con el acoplamiento de temperatura. El programa que usamos para realizar las simulaciones es compatible con el algoritmo Berendsen, que ajusta las coordenadas y vectores de la caja en cada paso, así como con el enfoque de ensamble extendido Parrinello-Rahman. Además, para las variantes de Verlet de velocidad, cuenta con la implementación de control de presión Martyna-Tuckerman-Tobias-Klein (MTTK). Se pueden combinar Parrinello-Rahman y Berendsen con cualquiera de los métodos de acoplamiento de temperatura mencionados anteriormente, mientras que MTTK solo se puede utilizar con control de temperatura Nosé-Hoover y sin restricciones

### 2.8.1 Baróstato de Berendsen

El algoritmo de Berendsen reescala las coordenadas y los vectores de caja cada paso, o cada  $n$  pasos, con una matriz  $\mu$ , que tiene el efecto de una relajación cinética de primer orden de la presión hacia una presión de referencia dada  $\mathbf{P}_0$ , según

$$\frac{d\mathbf{P}}{dt} = \frac{\mathbf{P}_0 - \mathbf{P}}{\tau_p}. \quad 2.73$$

La matriz de escalado  $\mu$  viene dado por

$$\mu_{ij} = \delta_{ij} - \frac{n_{pc}\Delta t}{3\tau_p} \beta_{ij} \{P_{0ij} - P_{ij}(t)\} \quad 2.74$$

Aquí  $\beta$  es la compresibilidad isotérmica del sistema. En la mayoría de los casos, esto será una matriz diagonal, con elementos iguales en el diagonal, cuyo valor generalmente no se conoce. Basta con tomar una estimación aproximada porque el valor de  $\beta$  solamente tiene influencia sobre la constante temporal no crítica de la relajación de la presión sin afectar el valor promedio de la presión en sí. El algoritmo de control de presión de Berendsen podría equilibrar el sistema rápidamente, pero suprime las fluctuaciones de volumen, por lo que no puede muestrear correctamente el conjunto NPT.

### 2.8.2 Baróstato de Parrinello-Rahman

El baróstato de Parrinello-Rahman introduce una variable adicional al hamiltoniano (similar al termostato de Nosé-Hoover), que sirve para mantener constante la presión del sistema (en promedio) [21]. Con el baróstato de Parrinello-Rahman, cada vector unitario de la celda unitaria podría variar independientemente para que tanto el volumen como la forma de la caja de simulación puedan cambiar:

$$\frac{d^2 r_i}{dt^2} = \frac{F_i}{m_i} - M \frac{dr_i}{dt} \quad 2.75$$

$$M = \mathbf{b}^{-1} \left[ b \frac{d\mathbf{b}'}{dt} + \frac{d\mathbf{b}}{dt} \mathbf{b}' \right] \mathbf{b}^{-1} \quad 2.76$$

$$\frac{db^2}{dt^2} = V \mathbf{W}^{-1} b'^{-1} (\mathbf{P} - \mathbf{P}_0) \quad 2.77$$

donde la matriz  $\mathbf{b}$  representa los vectores de caja,  $V$  es el volumen de la caja y  $\mathbf{W}$  es una matriz de parámetros de masa que determina la fuerza del acoplamiento. Las matrices  $\mathbf{P}$  y  $\mathbf{P}_0$  son las presiones de corriente y objetivo, respectivamente. El baróstato de Parrinello-Rahman podría muestrear un conjunto NPT correcto, pero puede producir grandes oscilaciones no físicas cuando el sistema se desvía lejos del equilibrio.

### 2.9 Cálculo de energías libres

El cálculo de energía libre es una herramienta fundamental para la simulación de sistemas termodinámicos y la predicción de propiedades termodinámicas. Hay varias formas de calcular la energía libre, incluyendo la integración termodinámica, el método de barra de restricción (BAR) y el método de múltiples barreras (MBAR).

La integración termodinámica se basa en la integración de la función de Gibbs o Helmholtz (dependiendo del conjunto NPT o NVT) a lo largo de un camino termodinámico que conecta dos estados diferentes del sistema. Este método requiere de múltiples simulaciones moleculares que se realizan en diferentes estados termodinámicos.

Partiendo de la identidad de la energía libre

$$A = -\beta^{-1} \ln Q \quad 2.78$$

donde A es la energía de Helmholtz y Q representa la función de partición canónica, la derivada con respecto a  $\lambda$  se obtiene

$$\frac{dA}{d\lambda} = -\beta^{-1} \frac{d}{d\lambda} \ln \int e^{-\beta U(\lambda, \vec{q})} d\vec{q} = -\beta^{-1} \frac{\frac{d}{d\lambda} \int e^{-\beta U(\lambda, \vec{q})} d\vec{q}}{Q} = \left\langle \frac{dU(\lambda, \vec{q})}{d\lambda} \right\rangle_{\lambda} \quad 2.79$$

Por último, se puede realizar la integración en todo el intervalo de  $\lambda$  para obtener la ecuación final de TI

$$\Delta A = \int_0^1 \left\langle \frac{dU(\lambda, \vec{q})}{d\lambda} \right\rangle_{\lambda} d\lambda \quad 2.80$$

donde  $\lambda$  es el parámetro de acoplamiento, consideramos que  $\lambda$  se refiere a la interacción de la molécula  $(n+1)$ -ésima añadida al sistema de  $n$  moléculas. De hecho, la energía libre se calcula estableciendo varios valores discretos e independientes de  $\lambda$  entre 0 y 1, los promedios de equilibrio se pueden usar para evaluar derivadas de la energía libre con respecto a  $\lambda$ .

El método BAR se basa en la simulación de sistemas donde se aplica una restricción artificial al sistema que modifica la energía potencial. A partir de las simulaciones con y sin restricción, se puede calcular la energía libre mediante la aplicación de la teoría de la probabilidad.

Esta derivación parte de una versión ligeramente modificada de la ecuación central de la energía libre. Tomando las propiedades de los valores de expectativa, podemos escribir la diferencia de energía libre como

$$\Delta A_{ij} = -k_B T \ln \frac{Q_j}{Q_i} = k_B T \ln \frac{\langle \alpha(\vec{q}) \exp[-\beta U_i(\vec{q})] \rangle_j}{\langle \alpha(\vec{q}) \exp[-\beta U_j(\vec{q})] \rangle_i} \quad 2.81$$

que es cierta para cualquier  $\alpha(\vec{q}) > 0$  para toda  $\vec{q}$ . Este fue el punto de partida de Bennett, que utilizó el cálculo variacional para seleccionar el valor  $\alpha(\vec{q})$  que minimiza la varianza de la energía

libre. El resultado final es una función implícita de la energía libre y el número de muestras en cada estado  $n_i$  y  $n_j$  y que es

$$\sum_{i=1}^{n_i} \frac{1}{1 + \exp(\ln(n_i / n_j) + \beta\Delta U_{ij} - \beta\Delta A))} - \sum_{j=1}^{n_j} \frac{1}{1 + \exp(\ln(n_j / n_i) - \beta\Delta U_{ji} + \beta\Delta A))} = 0 \quad 2.82$$

que debe resolverse numéricamente. Esta es la ecuación completa de BAR y su derivación completa se puede encontrar en el documento de Bennett [22]. Para obtener la ecuación anterior del documento de Bennett, se tiene que tomar el exponencial de ambos lados de su ecuación autoconsistente y un poco de álgebra para obtener el resultado final. Esta ecuación también se puede derivar de un enfoque de máxima verosimilitud [23]. Existen otras formas equivalentes de expresar esta ecuación implícita.

El método MBAR utiliza una estrategia de “reweighting” que permite la estimación de la energía libre a partir de una sola simulación. Este método se basa en la combinación de información de múltiples ventanas de simulación para estimar la distribución de probabilidad de los estados termodinámicos.

MBAR se deriva de un conjunto  $k \times k$  de funciones de ponderación,  $\alpha_{i,j}(\vec{q})$ , que minimizan la varianza durante la reponderación en todos los ámbitos. Partiendo de nuestra ecuación central de energía libre, tenemos

$$\Delta A_{ij} = -\beta^{-1} \ln \frac{Q_j}{Q_i} \quad 2.83$$

También podemos manipular la misma identidad que Bennett utilizó al comenzar su derivación [22] para llegar a la relación  $Q_i \langle \alpha_{ij} \exp(-\beta U_j) \rangle_i = Q_j \langle \alpha_{ij} \exp(-\beta U_i) \rangle_j$  esto nos permite escribir lo siguiente:

$$\sum_{j=1}^K \frac{Q_i}{N_i} \sum_{n=1}^{N_i} \alpha_{ij} \exp(-\beta U_j(\vec{q}_{i,n})) = \sum_{j=1}^K \frac{Q_j}{N_j} \sum_{n=1}^{N_j} \alpha_{ij} \exp(-\beta U_i(\vec{q}_{j,n})) \quad 2.84$$

suponiendo que utilizamos el estimador empírico para los valores de las expectativas de

$\langle g \rangle_i = N_i^{-1} \sum_{n=1}^{N_i} g(\vec{q}_{i,n})$ . La elección del óptimo  $\alpha_{ij}$  se puede hacer mirando a través de la literatura en el muestreo de puente extendido [24]. Después de hacer todas las sustituciones necesarias, podemos obtener una expresión para una energía libre estimada de:

$$A_i = -\beta^{-1} \ln \sum_{j=1}^K \sum_{n=1}^{N_j} \frac{\exp[-\beta U_i]}{\sum_{k=1}^K N_k \exp[\beta A_k - \beta U_k]} \quad 2.85$$

Una de las primeras cosas a notar es que tenemos una única energía libre, no una diferencia entre dos energías libres. Esto es correcto porque para un conjunto de estados dado, la energía libre solo se puede determinar de manera única hasta una constante aditiva. Por lo tanto, necesitamos elegir una energía libre como referencia y, en consecuencia, estamos calculando diferencias de energía libre nuevamente.

Para el caso de BAR y MBAR en nuestros sistemas los subíndices  $i$  y  $j$  corresponden a los estados de  $n$  moléculas y  $(n+1)$  moléculas añadidas al sistema. En resumen, la información necesaria y el método para calcular la energía libre con las diversas técnicas queda de la siguiente manera.

- TI necesita  $du/d\lambda$  y calcular el promedio en cada uno de los  $k$  estados. Dado que es más común tener estados discretos, tendrá que elegir un método de ponderación adecuado para calcular correctamente la energía libre de los datos no correlacionados.
- BAR requiere el  $\Delta U$  de dos estados. Se necesita una solución iterativa, a menudo numérica, para encontrar la energía libre, pero esto es relativamente sencillo y puede hacerse para cada par de estados. La varianza no tiene una relación tan simple como con TI. Existe una implementación en Python de BAR disponible con PyMBAR.
- MBAR también requiere  $\Delta U$ , pero lo necesita para toda combinación de estados. Una vez más, se necesita un conjunto iterativo de soluciones y se recomienda que se aproveche una implementación de Python disponible llamada PyMBAR. Las estimaciones de errores están disponibles directamente con MBAR.

En este capítulo se han expuesto los fundamentos teóricos de la tesis, abarcando el modelo macroscópico y los conceptos esenciales sobre las simulaciones de dinámica molecular. Se ha

profundizado en la descripción de la dinámica de partículas y se han detallado las diferentes técnicas y métodos utilizados en la simulación de sistemas moleculares. Todo lo anterior sirve de base para el desarrollo de la metodología de simulación, que será presentada en el próximo capítulo. En este nuevo capítulo, se describirán los detalles de las simulaciones, incluyendo los parámetros y condiciones de simulación. Con la implementación de esta metodología, se espera alcanzar los objetivos planteados en la presente investigación.

## Referencias

1. M. Medeiros et al, Micellization and adsorption modeling of single and mixed nonionic surfactants, *Colloids and Surfaces A* 556 (2018) 81–92.
2. A. Ben-Shaul, W.M. Gelbart, W.M. Gelbart, A. Ben-Shaul, D. Roux Editors (Eds.), *Micelles, Membranes, Microemulsions and Monolayers*, Springer-Verlag, New York, 1994, chapter 1.
3. Gibbs, J. W. (1878). ART. LII.--On the Equilibrium of Heterogeneous Substances. *American Journal of Science and Arts (1820-1879)*, 16(96), 441.
4. T. Hill. (1956). *Statistical Mechanics: Principles and Selected Applications*, McGraw-Hill Book Company, Inc., New York.
5. Baus, M., Rull, L. F., & Ryckaert, J. P. (Eds.). (2012). *Observation, prediction and simulation of phase transitions in complex fluids (Vol. 460)*. Springer Science & Business Media.
6. Frenkel, D., & Smit, B. (2002). *Understanding molecular simulations: from algorithms to applications (No. BOOK)*. Academic press.
7. Allen, M. P., & Tildesley, D. J. (1987). *Computer simulation of liquids*.
8. Ewald, P. P. (1921). Die Berechnung optischer und elektrostatischer Gitterpotentiale. *Annalen der physik*, 369(3), 253-287.
9. de Leeuw, S. W., Perram, J. W., & Smith, E. R. (1980). Simulation of electrostatic systems in periodic boundary conditions. I. Lattice sums and dielectric constants. *Proc. R. Soc. Lond. A*, 373(1752), 27-56.
10. Toukmaji, A. Y., & Board Jr, J. A. (1996). Ewald summation techniques in perspective: a survey. *Computer physics communications*, 95(2-3), 73-92.
11. H. J. C. Berendsen, J. P. M. Postma, W. F. van Gunsteren, and J. Hermans, In *Intermolecular Forces*, edited by B. Pullman (Reidel, Dordrecht, 1981), p. 331..
12. H. Berendsen, J. Grigera, T. Straatsma, The missing term in effective pair potentials, *J. Phys. Chem.* 91 (1987) 6269-6271.
13. Jorgensen WL, Chandrasekhar J, Madura JD, Impey RW, Klein ML (1983). "Comparison of simple potential functions for simulating liquid water". *The Journal of Chemical Physics.* 79 (2): 926–935.



14. H. Lorentz, Ueber die Anwendung des Satzes vom Virial in der kinetischen Theorie der Gase, *Ann. Phys.* 248 (1881) 127-136.
15. D. Berthelot, Sur le mélange des gaz, *Comptes Rendus Hebdomadaires Des Séances De L'Académie Des Sciences.* 126 (1898) 1703-1855.
16. Jorgensen, W. L. (1986). Optimized intermolecular potential functions for liquid alcohols. *The Journal of Physical Chemistry*, 90(7), 1276-1284.
17. W. Jorgensen, D. Maxwell, J. Tirado-Rives, Development and Testing of the OPLS All-Atom Force Field on Conformational Energetics and Properties of Organic Liquids, *J. Am. Chem. Soc.* 118 (1996) 11225-11236.
18. H. Berendsen, J. Postma, W. van Gunsteren, A. DiNola, J. Haak, Molecular dynamics with coupling to an external bath, *J. Chem. Phys.* 81 (1984) 3684-3690.
19. S. Nosé, A unified formulation of the constant temperature molecular dynamics methods, *J. Chem. Phys.* 81 (1984) 511-519.
20. W. Hoover, Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions, *Phys. Review. A.* 31 (1985) 1695-1697.
21. Parrinello, M., & Rahman, A. (1981). Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method. *Journal of Applied physics*, 52(12), 7182-7190.
22. Bennett, CH (1976) Estimación eficiente de las diferencias de energía libre de los datos de Monte Carlo. *J. Comput. Phys.* 22, 245-268.
23. Shirts, M. R., Bair, E., Hooker, G., y Pande, V. S. (2003) Energías libres de equilibrio de mediciones de no equilibrio utilizando métodos de máxima verosimilitud
24. Tan, Z. (2004). On a Likelihood Approach for Monte Carlo Integration. *J. Am. Stat. Assoc.*, 99(468), 1027-1036.

### **3. Metodología**

En este trabajo se realizaron simulaciones de dinámica molecular, descritas en el capítulo anterior, de micelas preformadas de diversos tamaños y se realizó el cálculo de las energías de Gibbs de los anfifilos libres en solución y en diferentes posiciones en las micelas mediante la técnica de integración termodinámica propuesto por Krikwood [1], técnica que es ampliamente empleada para calcular la energía libre de solvatación de solutos complejos. Se empleó el paquete de simulación GROMACS, y las instantáneas de la simulación son visualizadas por el software VMD, para la estimación de las energías libres se utilizó el paquete Alchemical y finalmente las propiedades macroscópicas fueron calculadas con el software MathCad 15.

#### **3.1 Detalles de la simulación.**

Las simulaciones de DM se llevaron a cabo con el paquete de simulación GROMACS [2]. Las configuraciones/conformaciones iniciales fueron generadas por el editor de moléculas PACKMOL [3]. El campo de fuerza para las interacciones intermoleculares contiene, para cada par de sitios, una contribución coulombica y una contribución dispersiva de la forma de Lennard-Jones (LJ).

El campo de fuerza Extended Simple Point Charge (SPC/E) [4] definió la posición de los sitios cargados y los parámetros LJ para las moléculas de agua. Para los anfifilos, las constantes para la contribución inter/intramolecular son las dadas por el campo de fuerza Optimizado de Potenciales para Simulaciones Líquidas de Todos los Átomos (OPLS-AA) [5]. Esta combinación de campos de fuerza ya se ha empleado anteriormente en simulaciones de micelas [6-8] y fue seleccionada por su simplicidad y por la factibilidad para realizar simulaciones en tiempos razonables. La confiabilidad de estos campos para la determinación de las propiedades de interés hará parte de la conclusión de este trabajo.

Para todas las simulaciones, las ecuaciones de movimiento se resolvieron con el algoritmo de salto de rana con un paso de tiempo de 0.002 ps y condiciones de contorno periódicas en los tres ejes. La parte LJ de las interacciones sin enlace tenía una distancia de corte esférica de 1.1 nm, y la interacción electrostática se evaluó utilizando el método PME acelerado por GPU (Fast Particle-Mesh Ewald) en el paquete GROMACS con un tamaño de malla de 0.12 nm.

Todas las simulaciones se dividieron en tres etapas, a saber, relajación, equilibrio y producción. En la etapa de relajación, la configuración inicial altamente improbable se relaja a un nivel de energía más bajo mediante el uso del algoritmo de descenso más pronunciado [9], el cual cambia la posición de las moléculas, buscando minimizar la energía del sistema, logrando que este se “relaje” de acuerdo con la ec. 3.1.

$$\mathbf{r}_{n+1} = \mathbf{r}_n + \frac{\mathbf{F}_n}{\max |\mathbf{F}_n|} h_n \quad 3.1$$

donde  $\mathbf{r}$  y  $\mathbf{F}$  son la posición y fuerza de las partículas, respectivamente,  $h_n$  es el intervalo de desplazamiento y los sufijos  $n$  y  $n+1$  indican el estado actual o la nueva posición calculada.

En este algoritmo las nuevas posiciones del sistema se calculan hasta que se alcance un número máximo de iteraciones o hasta que el valor absoluto de los componentes de la fuerza sea menor a un valor arbitrario especificado (en este caso  $1 \times 10^{-6}$ ), permitiendo que la energía disminuya.

Se llevaron a cabo dos pasos de equilibrio. En el primero, con simulaciones de 50 ps, las velocidades iniciales se generaron aleatoriamente siguiendo una distribución de Boltzmann. El termostato Berendsen [10], con el parámetro de acoplamiento  $\tau_T$  igual a 0.1 ps, se utilizó con el fin de acelerar el equilibrio de la temperatura. Luego, en el segundo paso de equilibrio de 400 ps, el termostato Nosé-Hoover [11, 12] se empleó con  $\tau_T = 1.0$  ps, lo que permitió que la temperatura fluctuara suavemente cerca de los valores de equilibrio. Finalmente, en las simulaciones de producción, se muestrearon las propiedades y se evaluaron sus promedios de conjunto para un período de 10 ns para la solución de anfifilo libre y 100 ns para las soluciones de micelas.

Se realizaron tres tipos diferentes de simulaciones para determinar los parámetros de micelización  $g^0$ ,  $g_{sp}$  y  $g_{cyl}$ , a saber: (i) simulaciones de una solución diluida infinita del surfactante, (ii) simulaciones de soluciones de micelas esféricas y (iii) simulación de una solución de micelas esferocilíndricas. Esto para ambos tensoactivos.

El primer conjunto de simulaciones *NVT* consistió en la solvatación de una molécula de  $C_8E_5$  en una caja cúbica con una longitud de 55 Å rodeada de 5000 moléculas de agua. La densidad corresponde al agua pura SPC/E a 298.15 K.

El segundo conjunto de simulaciones tiene una micela  $C_8E_5$  con 80 anfifilos rodeados por 17000 moléculas de agua en una caja principal cúbica con una longitud de 80 Å. Este tamaño para la micela esférica sigue el estudio experimental de Alami et al. [13]. Se generó una esfera con un radio de 28 Å con PACKMOL con la parte hidrofílica apuntando hacia afuera. Posteriormente, la micela fue rodeada de moléculas de agua hasta que la densidad correspondió a la del agua calculada con el campo SPE/E. La configuración inicial generada se muestra en la Figura 3.1 a. Como se mencionó anteriormente, el tiempo de producción fue de 100 ns. El cálculo de la energía libre, el lugar de crecimiento para el anfifilo adicional se seleccionó al azar ya que todas las posiciones son equivalentes.

Finalmente, se realizaron simulaciones de una solución de micelas con 200 anfifilos con 33000 moléculas de agua en una caja paralelepípeda de 80 Å en dos ejes y 160 Å en el otro. Con el programa PACKMOL, se creó un cilindro con un radio de 26 Å con la parte hidrofílica apuntando hacia afuera, y más tarde, el agregado fue rodeado por moléculas de agua (ver Figura 3.1b). El tiempo de producción también fue de 100 ns. El lugar de crecimiento para el cálculo de la energía libre se tomó al azar alrededor de la parte central de la micela.

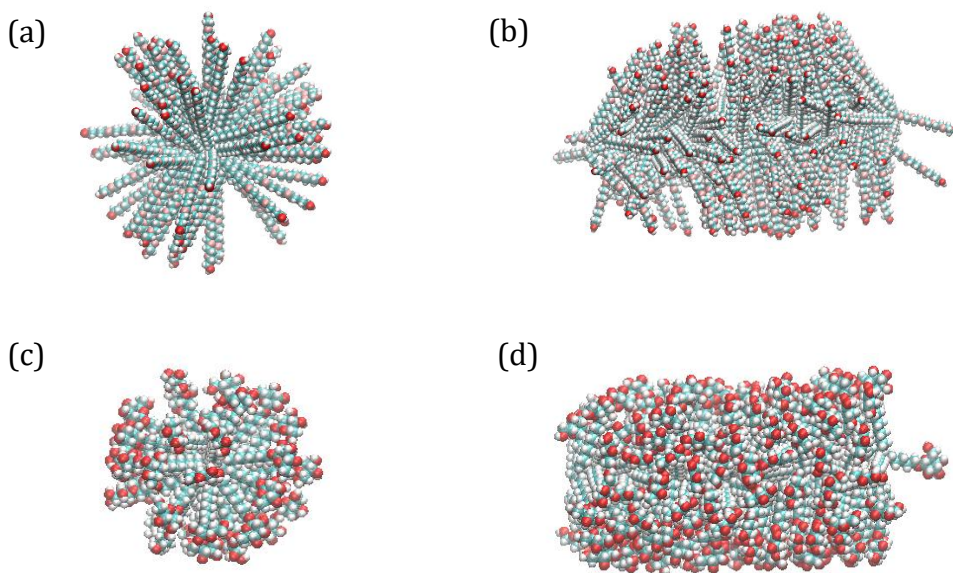
En ambas simulaciones de las micelas, las distancias intermicelares (las distancias a las imágenes periódicas) son lo suficientemente grandes como para descuidar las interacciones micela-micela.

Para el caso del tensoactivo  $C_8G_1$  los sistemas fueron, un anfifilo en 869 moléculas de agua en una caja cúbica de longitud igual a 30 Å, para los monómeros libres, 40 anfifilos en 5250 en una caja cúbica de longitud igual a 54 Å para las micelas esféricas (ver Figura 3.1c), y finalmente 150 anfifilos en 15750 en una caja paralelepípeda de 62 Å en dos ejes y 124 Å en el otro para las cilíndricas (ver Figura 3.1 d).

En el caso de las micelas mixtas se utilizaron las micelas prefabricadas que se mencionaron anteriormente, pero se cambió el tensoactivo con el cual se realizaría el cálculo de la energía de Gibbs. También se crearon adicionalmente una micela de 60 anfifilos y una de 180 anfifilos, para simular las micelas mixtas esféricas y cilíndricas respectivamente las cuales tenían una composición 50-50 de  $C_8E_5$  y  $C_8G_1$ .

La equilibración y el primer paso de equilibración se realizaron exactamente igual que para los sistemas de C<sub>8</sub>E<sub>5</sub>. Es decir, tienen los mismos parámetros  $\tau_T$  y los mismos tiempos de simulación. Sin embargo, para el segundo paso de equilibrio de 400 ps, se realizó en un ensamble NPT para ello se usó el termostato Nosé-Hoover con  $\tau_T = 1.0$  ps y el baróstato Parrinello-Rahman [14] con  $\tau_p = 1.0$  ps, lo que permitió que la temperatura y la presión fluctuaran suavemente cerca de los valores de equilibrio.

Las simulaciones de producción se realizaron en este último ensamble, en ellas igualmente se muestrearon las propiedades y se evaluaron sus promedios de conjunto para un período de 10 ns para la solución de anfifilo libre y 100 ns para las soluciones de micelas.



**Figura 3.1** - Instantánea de la conformación inicial de micela de (a) C<sub>8</sub>E<sub>5</sub> esférica de 80 anfifilos, (b) C<sub>8</sub>E<sub>5</sub> cilíndrica de 200 anfifilos, (c) C<sub>8</sub>G<sub>1</sub> esférica de 40 anfifilos, (d) C<sub>8</sub>G<sub>1</sub> cilíndrica de 150 anfifilos.

Los tres parámetros  $g_{cyl}$ ,  $g_{sp}$  y  $g^0$  se estimaron calculando el cambio en la energía libre [15, 16]. Aquí, los estados finales en el cálculo de estos parámetros fueron: (i) para  $g^0$ , agua pura y la solución con un anfifilo en la caja de simulación principal, que se suponía que era una solución diluida infinita; ii) para  $g_{sp}$ , las soluciones de micelas esféricas con 80 y 81 anfifilos para el C<sub>8</sub>E<sub>5</sub>, y 40 y 41 para el C<sub>8</sub>G<sub>1</sub>; y finalmente iii) para  $g_{cyl}$ , las soluciones de micelas cilíndricas con 200 y 201 anfifilos para el C<sub>8</sub>E<sub>5</sub>, y 150 y 151 para el C<sub>8</sub>E<sub>5</sub>.

Al realizar simulaciones de equilibrio con diferentes valores del parámetro de acoplamiento  $\lambda$ , se calculan los promedios del conjunto  $\langle \partial U(\lambda)/\partial \lambda \rangle$  y  $\Delta U(\lambda)$ , y las ecuaciones de cambio en la energía se puede resolver numéricamente. La diferencia de energía de Gibbs entre los estados finales está determinada por

$$\Delta G = \Delta F + \langle p \rangle V \quad 3.2$$

La ruta para las integraciones termodinámicas en este trabajo tenía parámetros de acoplamiento que iban de 0 a 1, y para verificar la histéresis, para el C<sub>8</sub>E<sub>5</sub> se utilizaron ambos estados finales como configuración inicial en una ruta de simulaciones hacia adelante y hacia atrás con intervalos de  $\Delta\lambda$  igual a 0.1, en los casos del C<sub>8</sub>G<sub>1</sub> y las mezclas se realizaron solo hacia adelante, pero se tomaron intervalos de  $\Delta\lambda$  igual a 0.05. Con el fin de facilitar el barrido de los valores de  $\lambda$  en el intervalo de 0 a 1, se programaron scripts que automatizan el proceso de simulación. Algunos de estos scripts son presentados en los Apéndices A y B del trabajo. Finalmente, los cálculos de las energías libres se realizaron a través del paquete Alchemical con estimador MBAR [17].

Además de la energía de Gibbs de la micelización, el modelo fenomenológico para describir los datos de calorimetría de titulación isotérmica necesita que la entalpía de micelización  $\Delta h^0$  sea una constante. Esta propiedad también es accesible mediante simulaciones DM. La herramienta GROMACS GMX\_Energy [17] permite estimar la entalpía a través de promedios de conjunto de la presión y la energía interna.

Las diferencias entre las entalpías en las simulaciones de  $n+1$  y  $n$  anfifilos proporcionan  $h_s^0$  para micelas con  $n=s$  y  $h^0$  para solvatación en el caso cuando  $n = 0$ . La entalpía de la micelización está determinada por

$$\Delta h^0 = \frac{h_s^0}{s} - h^0$$

3.3

En resumen, en este capítulo se describieron en detalle los protocolos y procedimientos empleados para llevar a cabo las simulaciones de dinámica molecular. Se explicaron las condiciones de simulación, los parámetros y los algoritmos utilizados para obtener los resultados.

El siguiente capítulo se centrará en la discusión y análisis de los resultados obtenidos a partir de las simulaciones. Se compararán y contrastarán los datos estructurales obtenidos con los datos experimentales y con otros modelos teóricos existentes. Además, se realizará una verificación de los resultados contra los datos experimentales de tensión y calorimetría.

La comparación de los resultados con datos experimentales y modelos teóricos permitió evaluar la validez de la metodología utilizada en este trabajo. Esta permitió obtener resultados altamente precisos y coherentes con datos experimentales previamente publicados en la literatura. Los resultados obtenidos confirman la validez del modelo propuesto y sientan las bases para futuras investigaciones en este campo.

## Referencias

1. Kirkwood, John G. (1935). "Statistical Mechanics of Fluid Mixtures". *The Journal of Chemical Physics*. 3 (5): 300–313.
2. M. Abraham, T. Murtola, R. Schulz, S. Páll, J. Smith, B. Hess et al., GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers, *Software*. 1-2 (2015) 19-25.
3. L. Martínez, R. Andrade, E. Birgin, J. Martínez, PACKMOL: A package for building initial configurations for molecular dynamics simulations, *J. Comput. Chem.* 30 (2009) 2157-2164.
4. H. Berendsen, J. Grigera, T. Straatsma, The missing term in effective pair potentials, *J. Phys. Chem.* 91 (1987) 6269-6271.
5. W. Jorgensen, D. Maxwell, J. Tirado-Rives, Development and Testing of the OPLS All-Atom Force Field on Conformational Energetics and Properties of Organic Liquids, *J. Am. Chem. Soc.* 118 (1996) 11225-11236.
6. M. Rezaeisadat, A. Bordbar, R. Omidyan, Molecular dynamics simulation study of curcumin interaction with nano-micelle of PNIPAAm-b-PEG co-polymer as a smart efficient drug delivery system, *J. Mol. Liq.* 332 (2021) 115862.
7. A. Srivastava, O. Yañez, P. Cantero-López, Mixed micellization of bile salts and transglycosylated stevia and enhanced binding and solubility of non-steroidal anti-inflammatory drugs using mixed micelle, *J. Mol. Liq.* 311 (2020) 113341.
8. H. Priyashantha, Å. Lundh, A. Höjer, G. Bernes, D. Nilsson, M. Hetta et al., Composition and properties of bovine milk: A study from dairy farms in northern Sweden; Part II. Effect of monthly variation, *J. Dairy. Sci.* 104 (2021) 8595-8609.
9. E. Lindahl, B. Hess, D. van der Spoel, M. Abraham, GROMACS User Manual version 2016, *J Mol Model.* (2018).
10. H. Berendsen, J. Postma, W. van Gunsteren, A. DiNola, J. Haak, Molecular dynamics with coupling to an external bath, *J. Chem. Phys.* 81 (1984) 3684-3690.
11. S. Nosé, A unified formulation of the constant temperature molecular dynamics methods, *J. Chem. Phys.* 81 (1984) 511-519.
12. W. Hoover, Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions, *Phys. Review. A.* 31 (1985) 1695-1697.
13. E. Alami, N. Kamenka, A. Raharimihamina, R. Zana, Investigation on the Microstructures in Mixtures of Water with the Nonionic Surfactants C8E5, C10E6, and C10E8 in the Whole Range of Composition, *J. Colloid. Interface. Sci.* 158 (1993) 342-350.
14. Parrinello, M., & Rahman, A. (1981). Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method. *Journal of Applied physics*, 52(12), 7182-7190.
15. J. Kirkwood, Statistical Mechanics of Fluid Mixtures, *J Chem. Phys.* 3 (1935) 300-313.



16. D. Frenkel, B. Smit, *Understanding molecular simulation*, Academic Press, San Diego, 2002.
17. P. Klimovich, M. Shirts, D. Mobley, Guidelines for the analysis of free energy calculations, *J. Comput. Aided. Mol. Des.* 29 (2015) 397-411.

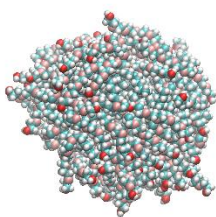
## 4. Resultados y discusión

En esta sección se presentarán los resultados y discusiones obtenidos para el C<sub>8</sub>E<sub>5</sub>, el C<sub>8</sub>G<sub>1</sub> y finalmente para la micela mixta formada por ambos tensoactivos. Se analizaron las propiedades termodinámicas, como la tensión superficial, así como las características estructurales, incluyendo el tamaño y la forma de las micelas. Además, se examinó la influencia de la temperatura y de la concentración de tensoactivo en las propiedades de las soluciones. Se compararon los resultados obtenidos para los tensoactivos individuales con los resultados para la micela mixta. En general, esta sección proporcionará una visión detallada y completa de los resultados experimentales y las discusiones sobre los tensoactivos C<sub>8</sub>E<sub>5</sub> y C<sub>8</sub>G<sub>1</sub>, así como su mezcla.

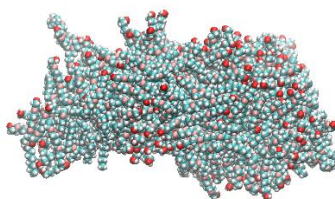
### 4.1 C<sub>8</sub>E<sub>5</sub>

El sistema micelar de 80 moléculas C<sub>8</sub>E<sub>5</sub> sufre una compactación significativa durante el equilibrio, lo que resulta en una micela globular que fue estable durante la producción. En la Figura 4.1 a se muestra una instantánea. El radio de la micela es de aproximadamente 23 Å, lo que concuerda con los valores de 22-25 Å observados en experimentos de dispersión de neutrones de ángulo pequeño [1, 2]. Para la micela cilíndrica que se muestra en la Figura 4.1 b, la dimensión de la sección transversal fue de 21 Å. La disminución en el diámetro de la micela en la estructura del esferocilindro también fue observada experimentalmente por Glatter et al. [1].

(a)

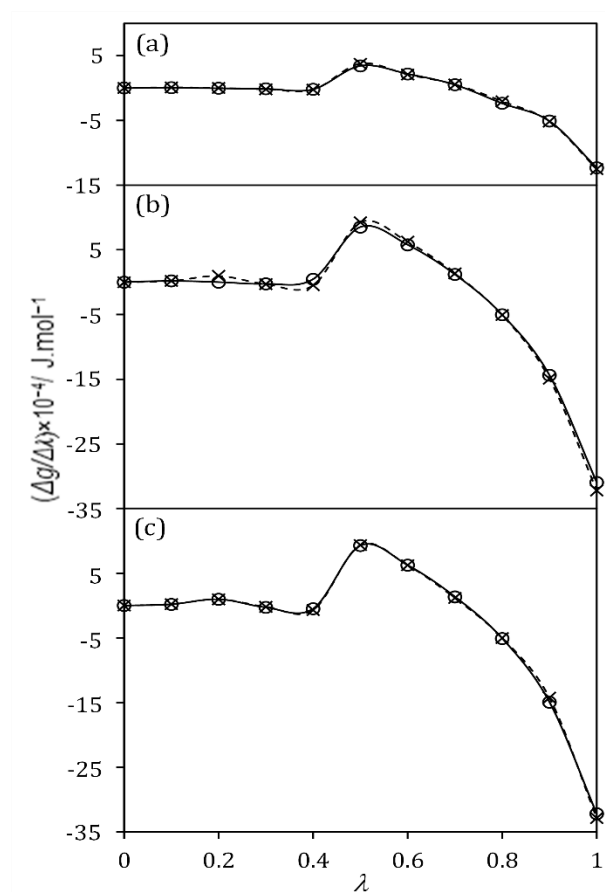


(b)



**Figura 4.1** - Instantánea de la conformación al equilibrio de la micela de C<sub>8</sub>E<sub>5</sub> (a) esférica de 80 anfifilos (b) cilíndrica de 200 anfifilos.

La Figura 4.2 muestra los resultados de los promedios en los tres conjuntos de simulaciones. En todos los casos, los estados finales ( $\lambda = 1$  y  $\lambda = 0$ ), corresponden a los sistemas con  $n+1$  y  $n$  anfífilos, respectivamente ( $n$  son 0, 80 y 200 para los monómeros libres, las micelas esféricas y cilíndricas, respectivamente). La trayectoria hacia adelante y hacia atrás con  $\Delta\lambda = 0.1$ , produjeron casi los mismos promedios; no se observó histéresis. Para los tres conjuntos, la contribución principal a las energías libres proviene de  $\lambda$  mayor que 0.4.



**Figura 4.2** -  $\Delta g/\Delta\lambda$  en función del parámetro de acoplamiento  $\lambda$ . a) Surfactante libre; b) micela con 80 anfífilos; c) micela con 200 anfífilos. Círculos: trayectoria hacia adelante  $\lambda = 0 \rightarrow \lambda = 1$ ; Cruces: camino hacia atrás  $\lambda = 1 \rightarrow \lambda = 0$ . Las líneas son solo guías para los ojos.

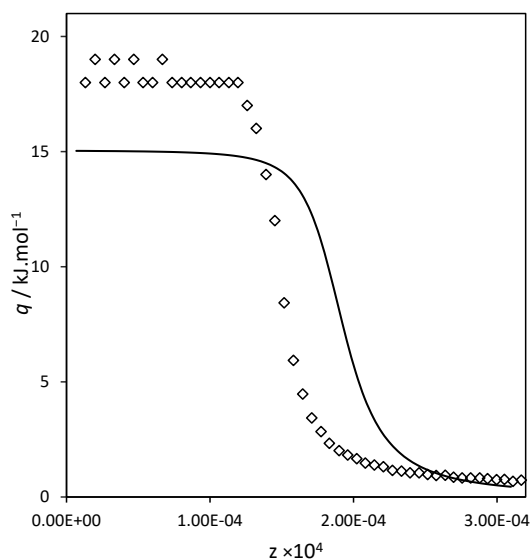
La evaluación numérica de las integrales para los tres conjuntos de simulaciones se muestra en la Tabla 4.1, para las trayectorias de integración hacia adelante y hacia atrás. La diferencia encontrada entre  $g_{sp}$  y  $g_{cyl}$ , como era de esperar, es pequeña ya que prácticamente se obtuvieron los mismos resultados en las vías de integración directa e inversa.

De sus definiciones (Ec 2.5), los parámetros resultantes  $g_a$  y  $g_b$  son  $-21,09$  y  $38,8$   $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , respectivamente, los cuales concuerdan con los valores de  $-21,92$  y  $40,0$   $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  obtenidos al ajustar el modelo a datos tensiométricos y calorimétricos [3].

**Tabla 4.1** – Resultados del cambio en la energía libre para trayectorias de integración hacia adelante y hacia atrás.

Path	$g^0 / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$g_{sp} / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$g_{cyl} / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
$\lambda=0 \rightarrow \lambda=1$	-13.863	-35.401	-34.921
$\lambda=1 \rightarrow \lambda=0$	-13.794	-35.412	-34.926
<b>Promedio</b>	<b>-13.83</b>	<b>-35.41</b>	<b>-34.92</b>

La entalpía de la micelización, sin embargo, fue subestimada. Para el surfactante libre  $h^0 = 46.9$   $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  y  $h_s^0/s$  es igual a  $61.3$  y  $62$   $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  para micelas esféricas y cilíndricas, respectivamente. De acuerdo con la ec. 3.3 y tomando el valor medio para  $h_s^0/s$ , la entalpía calculada de la micelización es de  $15,8$   $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , que es aproximadamente un 15 % inferior a los  $18.4$   $\text{kJ}/\text{mol}$  ajustados a partir de los datos calorimétricos medidos [3]. Los trabajos de A. Ohta et al. [4] exhiben una gran sensibilidad en la dependencia de la entalpía con respecto a la temperatura, donde un cambio de 5 grados en la temperatura produce una disminución del 11% en la entalpía. Debido a esta subestimación en la entalpía no se genera una curva calorimétrica que modele adecuadamente el fenómeno. Al no tener una buena estimación de la entalpía de micelización la comparación de datos estimados de nuestro modelo y datos medidos experimentalmente no son convergentes entre sí, ya que a dilución infinita de tensoactivo se observa que la entalpía de dilución converge a la entalpía de micelización correspondiente tal y como puede apreciarse en la Figura 4.3

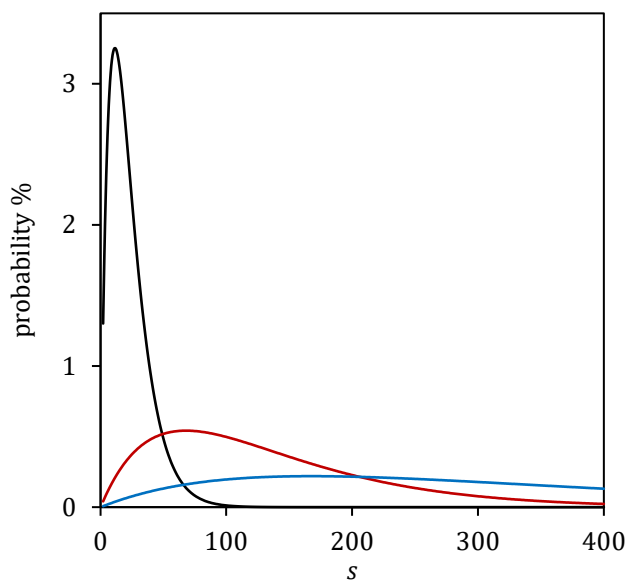


**Figura 4.3** - Entalpía de dilución ( $q$ ) del  $C_8E_5$  medida (símbolos) y estimadas (líneas) como función de la fracción molar total de los tensoactivos en la celda del calorímetro.

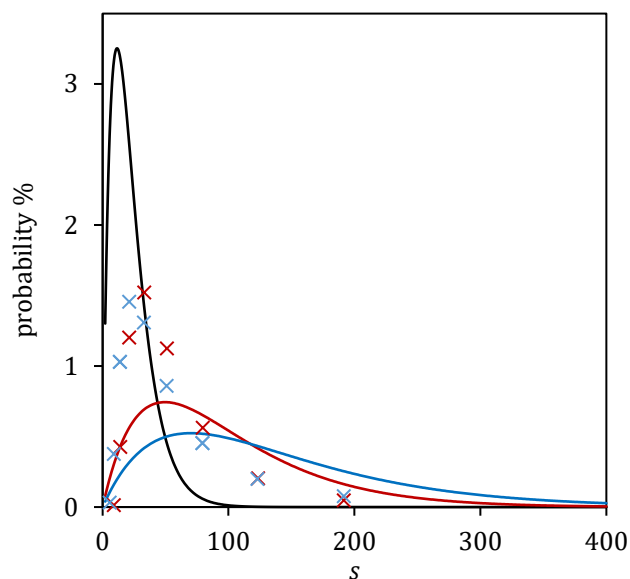
Las constantes calculadas se usaron para determinar  $cmc_{95}$  y generar distribuciones de tamaño de micelas en función de la concentración total de surfactante. La  $cmc_{95}$  obtenida, a partir de su definición y de la ec. 2.15, es de  $1.86 \times 10^{-4}$  que concuerda con los valores reportados de  $1.59 \times 10^{-4}$  a  $1.77 \times 10^{-4}$  de los datos calorimétricos [3]. Las distribuciones de tamaño de micela se muestran en la Figura 4.4 en tres concentraciones diferentes. En  $cmc_{95}$ , la distribución tiene un pico agudo alrededor de  $s = 13$ , y el tamaño micelar medio es 15.7 con una varianza de 11.

Los números de agregación reportados de la calorimetría son 19 [4] y 22–28 [6], que concuerdan con nuestro hallazgo. Para concentraciones de monómeros más altas es probable que ocurran las micelas simuladas ( $s = 80$  y  $200$ ), para estas concentraciones, las distribuciones son más planas con alta polidispersidad. A fracciones molares totales de  $5.87 \times 10^{-4}$  y  $9.85 \times 10^{-4}$ , los valores calculados de  $\langle s \rangle_w$  son 98.9 y 140.4 con varianzas de 70 y 99, respectivamente. Los datos reportados de  $\langle s \rangle_w$  de Swope et al. [6], a partir de experimentos de dispersión dinámica de luz (DDL), son 65 y 77 para estas dos concentraciones, respectivamente. La Figura 4.5 muestra sus distribuciones de tamaño reportadas, que son más estrechas que las nuestras. Las diferencias en la distribución de tamaño pueden originarse a partir de las suposiciones que los autores hicieron

para inferir la distribución a partir de los datos de DDL. Supusieron, en un primer momento, que las micelas eran esféricas, mientras que, en nuestro modelo, las micelas pueden crecer en esferocilindros. En el archivo de información complementaria de la referencia [6], los autores mencionan que diferentes hipótesis sobre la forma de las micelas pueden producir diferentes números de agregación a partir de los mismos datos medidos. Otra posible fuente de discrepancias es la hipótesis de la solución ideal que utilizamos; a concentraciones más altas, la expresión de acción de masas de la ecuación 2 debe corregirse con coeficientes de actividad debido a las interacciones entre las micelas; el modelo termodinámico utilizado aquí fue desarrollado para describir el régimen de solución diluida.



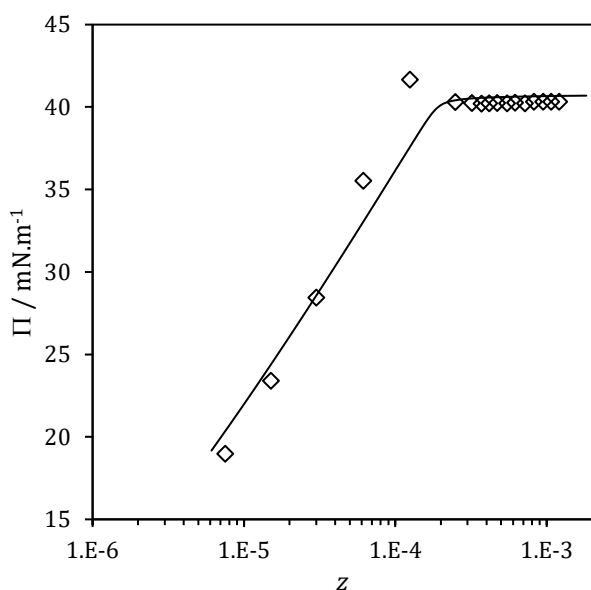
**Figura 4.4** - Distribución del tamaño de la micela, es decir, probabilidad de encontrar un anfífilo en una micela de tamaño  $s$ , en relación con el total de anfífilos micelizados en  $cmc_{95}$  (negro),  $5 \times cmc_{95}$  (rojo) y  $25 \times cmc_{95}$  (azul). La última concentración corresponde a simulaciones de la micela esférica.



**Figura 4.5** - Distribución del tamaño de las micelas, es decir, probabilidad de encontrar un anfífilo en una micela de tamaño  $s$ , en relación con el total de anfífilos micelizados en fracciones molares de anfífilos totales de  $1,86 \times 10^{-4}$  ( $cmc_{95}$ , negro),  $5,87 \times 10^{-4}$  (rojo) y  $9,85 \times 10^{-4}$  (azul). Líneas continuas: este trabajo. Cruces: referencia [6].

Finalmente, empleamos las constantes calculadas en la correlación de los datos medidos ST con la isoterma de adsorción de **Ec.2.36**. Los parámetros  $b$  y  $x^\infty$  se ajustaron minimizando la suma de las diferencias relativas al cuadrado entre los datos calculados y medidos.

La comparación entre la correlación y los experimentos se muestra en la Figura 4.6, y el comportamiento ST en función de la concentración del tensoactivo está muy bien descrito. Los parámetros  $b$  y  $x^\infty$  fueron  $3.15 \times 10^5 \text{ m}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$  y  $2.79 \times 10^{-10}$ , respectivamente, que son comparables a los obtenidos con cuatro parámetros regresivos,  $2.58 \times 10^5 \text{ m}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$  y  $5.24 \times 10^{-10}$  [3], respectivamente. Los parámetros calculados por DM fueron capaces de predecir la CMC, y el número de grados de libertad del ajuste del modelo para ST se redujo en dos.



**Figura 4.6** - Presiones superficiales medidas (símbolos) [3] y correlacionadas (línea) del C<sub>8</sub>E<sub>5</sub> a 298.15 K.

## 4.2 C<sub>8</sub>G<sub>1</sub>

Al llegar al equilibrio podemos ver que las micelas tomaron las formas presentadas en la Figura 4.7. En este caso el radio promedio que tiene la micela esférica es de aproximadamente 19.75 Å, el cual es superior al intervalo de radio de 15.05-15.2 Å calculado por S Bogusz et al. [7] con dinámica molecular, pero inferior al radio hidrodinámico de 26.6 obtenido a T = 25°C en el trabajo D'Aprano et al. [8] con mediciones de dispersión cuasi elástica de luz (DCEL) y dispersión de neutrones de ángulo pequeño (DNAP). Cabe mencionar que en el límite de baja concentración (cerca de la CMC) el valor calculado para el radio de giro es de 19 Å. En este mismo estudio se menciona que se espera el radio de giro sea inferior al radio hidrodinámico porque este último toma en cuenta los efectos de la hidratación.

En este trabajo se estudió el crecimiento de las micelas de C<sub>8</sub>G<sub>1</sub> con el objetivo de obtener una forma cilíndrica. Sin embargo, se observó que las micelas tendían a achatarse y adoptar una forma esférica rugosa. Para lograr la forma deseada, se aumentó gradualmente el número de agregación hasta alcanzar 150 anfifilos, momento en el cual se comenzó a observar la formación de micelas

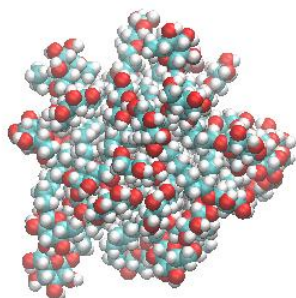


cilíndricas. S Bogusz y colaboradores realizaron simulaciones con DM de micelas de  $C_{8}G_{1}$  con números de agregación de 10 a 75. Ellos mencionan que, en lugar de tener una forma estática, cada una fluctúa entre la forma esférica y diversas formas aproximadamente elipsoidales. Obtuvieron una excentricidad media de  $\approx 0.6$  y una media de relaciones de los momentos de inercia de 1.1 a 1.7, los cuales no mostraron una fuerte dependencia del tamaño; concluyeron que las micelas no muestran señales de volverse más en forma de esferocilindro con el aumento del tamaño. Este resultado poco intuitivo se debe a que las micelas no son esferas estáticas y sus superficies son muy rugosas.

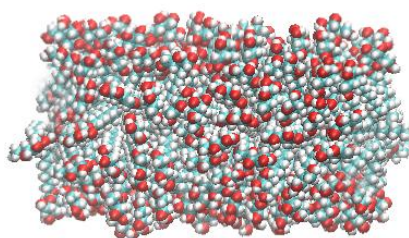
Adicionalmente A Möller et al. [9] mediante experimentos de dispersión de luz estática y dinámica, dispersión de rayos X de ángulo pequeño y dispersión de neutrones, muestran que las micelas no cambian de tamaño, aunque la masa molar aparente y el radio hidrodinámico aparente presentan una pronunciada dependencia de la concentración. Ellos añaden butanol a la solución con el fin de estimular el crecimiento de las micelas a lo largo de su eje mayor (semieje menor), mientras que el radio de la sección transversal (semieje mayor) se mantiene constante. Los resultados de estos estudios sugieren que el modelado de una micela de  $C_{8}G_{1}$  con crecimiento cilíndrico puede resultar difícil.

Para la micela cilíndrica que se muestra en la Figura 4.7b, la dimensión del radio fue de aproximadamente  $15 \text{ \AA}$ , ligeramente superior a los presentados por Lizhong et al. [10] que reportan un cilindro con radio de  $12.7 \text{ \AA}$  y longitud de  $96 \text{ \AA}$  mediante mediciones de dispersión de neutrones de ángulo pequeño (DNAP) y dispersión de rayos X de ángulo pequeño (SAXS). D'Aprano et al reportan que los valores obtenidos para el radio y la altura de los cilindros son aproximadamente de  $12 \text{ \AA}$  y  $60 \text{ \AA}$ , respectivamente.

(a)



(b)



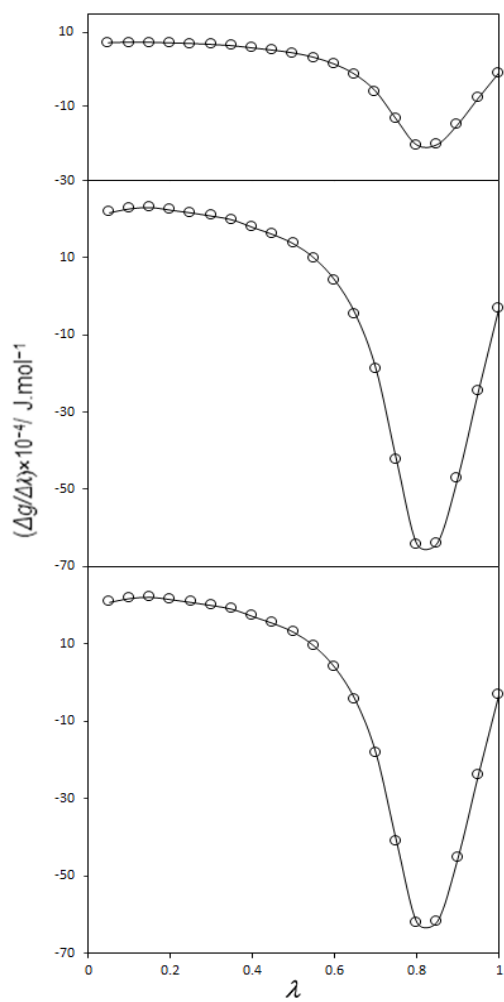
**Figura 4.7** - Instantánea de la conformación al equilibrio de la micela de C<sub>8</sub>G<sub>1</sub> (a) esférica de 40 (b) cilíndrica de 150 anfifilos.

En la determinación de la energía de Gibbs para el caso del C<sub>8</sub>G<sub>1</sub>, los estados finales ( $\lambda = 1$  y  $\lambda = 0$ ), corresponden a los sistemas con  $n+1$  y  $n$  anfifilos, respectivamente ( $n$  son 0, 40 y 150 para los monómeros libres, las micelas esféricas y cilíndricas, respectivamente). Para estos sistemas solo se realizó el camino hacia adelante, pero con un  $\Delta\lambda = 0.05$ , que nos brinda resultados más precisos. La Figura 4.8 nos muestra los resultados de los promedios.

Las integrales para los tres conjuntos de simulaciones se muestran en la Tabla 4.2 para la ruta de integración hacia adelante. De sus definiciones (Ec 2.5), los parámetros resultantes  $g_a$  y  $g_b$  son  $-19.25$  y  $38.8$  kJ.mol<sup>-1</sup>, respectivamente, que concuerdan con los valores de  $-19.48$  y  $39.9$  kJ mol<sup>-1</sup> obtenidos al ajustar el modelo a datos tensiométricos y calorimétricos [3].

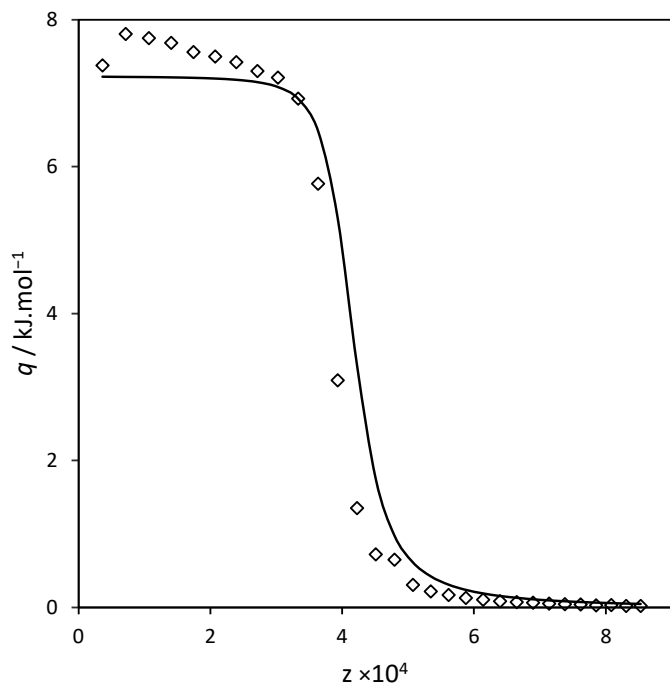
**Tabla 4.2** – Resultados del cambio en la energía libre para rutas de integración para el C<sub>8</sub>G<sub>1</sub>

Path	$g^0$ / kJ.mol <sup>-1</sup>	$g_{sp}$ / kJ.mol <sup>-1</sup>	$g_{cyl}$ / kJ.mol <sup>-1</sup>
$\lambda=0 \rightarrow \lambda=1$	-8.96	-27.24	-28.21



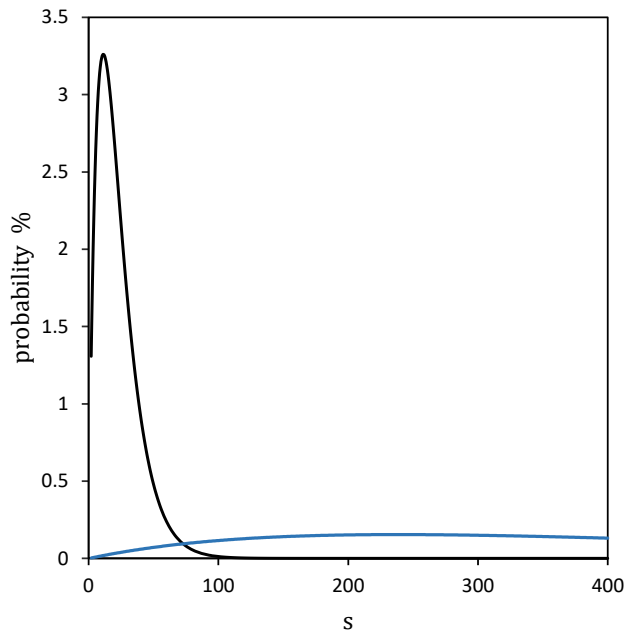
**Figura 4.8** –  $\Delta g/\Delta\lambda$  en función del parámetro de acoplamiento  $\lambda$ . a) Surfactante libre; b) micela con 40 anfílos; c) micela con 150 anfílos.

A diferencia del caso del C<sub>8</sub>E<sub>5</sub>, la entalpía de micelización, para este sistema sí fue determinada de acuerdo con los experimentos calorimétricos. En este caso la entalpía calculada de la micelización es de 8.1 kJ.mol<sup>-1</sup> contra un valor experimental de 8.59 kJ.mol<sup>-1</sup>[3]. Al tener una buena estimación de la entalpía de micelización fue posible comparar datos estimados a través nuestro modelo y datos medidos experimentalmente, los cuales se muestran en la Figura 4.9.

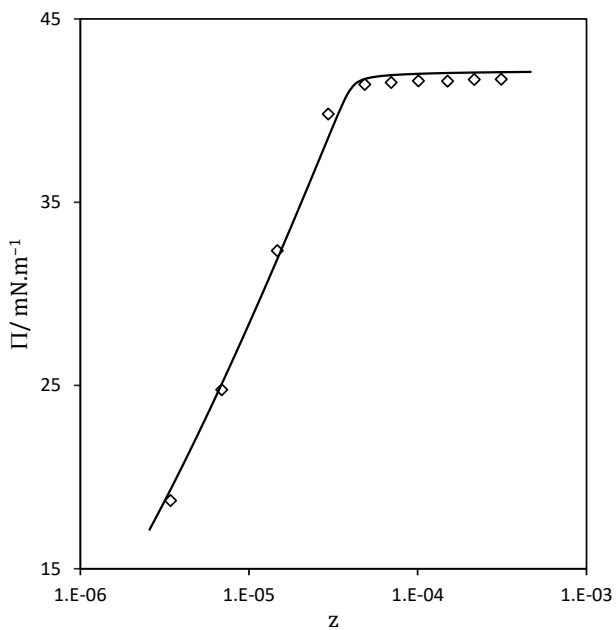


**Figura 4.9** – Entalpía de dilución ( $q$ ) medida (símbolos) y estimadas (líneas) como función de la fracción molar total de los tensoactivos en la celda del calorímetro.

La  $\text{cmc}_{95}$  obtenida es de  $4.08 \times 10^{-4}$  que concuerda con los valores reportados de  $4.09 \times 10^{-4}$  a  $4.90 \times 10^{-4}$  de los datos calorimétricos [3]. Las distribuciones de tamaño de micela se muestran en la Figura 4.10 en dos concentraciones diferentes. En la  $\text{cmc}_{95}$ , la distribución tiene un pico agudo alrededor de  $s = 11$ , y el tamaño micelar medio es 22.9 con una varianza de 16. Los números de agregación reportados de datos tensiométricos son 26 [9] y 40 [3], los primeros concuerdan con nuestro cálculo. Para concentraciones de monómeros más altas, las distribuciones son más planas y es probable que ocurran las micelas simuladas ( $s = 40$  y 150). Finalmente, la comparación entre la correlación y los experimentos de presión superficial se muestra en la Figura 4.11, y el comportamiento en función de la concentración de surfactante está muy bien descrito.

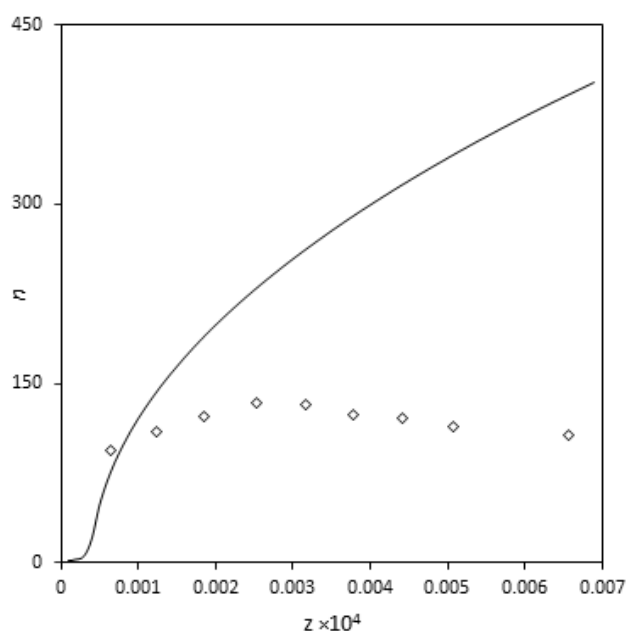


**Figura 4.10** - Distribución del tamaño de la micela, es decir, probabilidad de encontrar un anfífilo en una micela de tamaño  $s$ , en relación con el total de anfífilos micelizados en  $cmc_{95}$  (negro), y  $23 \times cmc_{95}$  (azul). La última concentración corresponde a simulaciones de la micela cilíndrica.



**Figura 4.11** - Presiones superficiales medidas (símbolos) [3] y correlacionadas (línea) del  $C_{8}G_{1}$  a 298.15 K.

No se encontraron reportes de distribuciones en el tamaño de micelas para el  $C_8G_1$  ya que la mayoría de los trabajos asumen una distribución monodispersa. Para tener una referencia aquí comparamos el número de agregación promedio a cierta concentración y comparamos con un estudio de ángulo pequeño y dispersión de la luz [9]; es necesario mencionar que lo que ellos reportan en función de la concentración es la masa molar aparente de la micela. Para obtener el número de agregación de las micelas se dividió la masa molar aparente de la micela entre la masa molar del  $C_8G_1$ , los resultados de presentan en la Figura 4.12



**Figura 4.12** – Numero de agregación como función de la concentración total de  $C_8G_1$ , línea predicha por el modelo, rombos DNAP.

### 4.3 Mezclas binarias de $C_8E_5$ y $C_8G_1$

Se realizaron cálculos de presiones superficiales para mezclas binarias de  $C_8E_5$  y  $C_8G_1$  a diferentes composiciones de las cuales se tenían datos experimentales para comparación. El cálculo de la energía de Gibbs de los anfifilos en el cilindro y en la esfera en micelas mixtas se hicieron, como se mencionó en la metodología, para poder extrapolar los valores de energía de Gibbs para los

valores de las diferentes composiciones se propuso una función que se ajustaba con los datos calculados de las simulaciones. Los valores calculados en las simulaciones se presentan en la Tabla 4.3 y la Tabla 4.4.

**Tabla 4.3** – Valores de  $g_{sp}$  y  $g_{cyl}$  para una micela con fracción molar  $\beta$  de  $C_8E_5$  al ausentar una molécula de  $C_8E_5$ .

$\beta$	$g_{sp}$	$g_{cyl}$
1	-35.41	-34.92
0.5	-30.89	-30.5
0.025	-29.84	
0.007		-28.28

**Tabla 4.4** – Valores de  $g_{sp}$  y  $g_{cyl}$  para una micela con fracción molar  $\beta$  de  $C_8E_5$  al ausentar una molécula de  $C_8G_1$ .

$\beta$	$g_{sp}$	$g_{cyl}$
0.995		-34.85
0.988	-35.32	
0.5	-30.69	-30.01
0	-29.18	-28.21

Con esos datos se ajustaron las siguientes funciones, las energías de Gibbs al ausentar una molécula de  $C_8E_5$ :

$$g_{sp}^{E_5}(\beta) = -6.9977\beta^2 + 1.4633\beta - 29.872 \quad 4.1$$

$$g_{cyl}^{E_5}(\beta) = -4.3709\beta^2 - 2.2854\beta - 28.265 \quad 4.2$$

las energías de Gibbs al ausentar una molécula de  $C_8G_1$ :

$$g_{sp}^{G_1}(\beta) = -6.5594\beta^2 + 0.2597\beta - 29.18 \quad 4.3$$

$$g_{cyl}^{G_1}(\beta) = -6.2088\beta^2 - 0.4956\beta - 28.21 \quad 4.4$$

Finalmente, para el cálculo final se pondero con la fracción molar de cada componente en la micela.

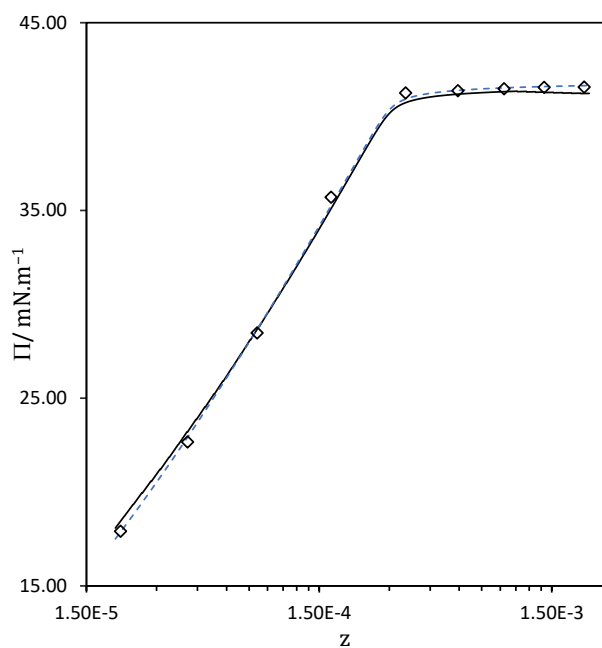
$$g_{sp}(\beta) = \beta g_{sp}^{E_5} + (1 - \beta) g_{sp}^{G_1} \quad 4.5$$

$$g_{cyl}(\beta) = \beta g_{cyl}^{E_5} + (1 - \beta) g_{cyl}^{G_1} \quad 4.6$$

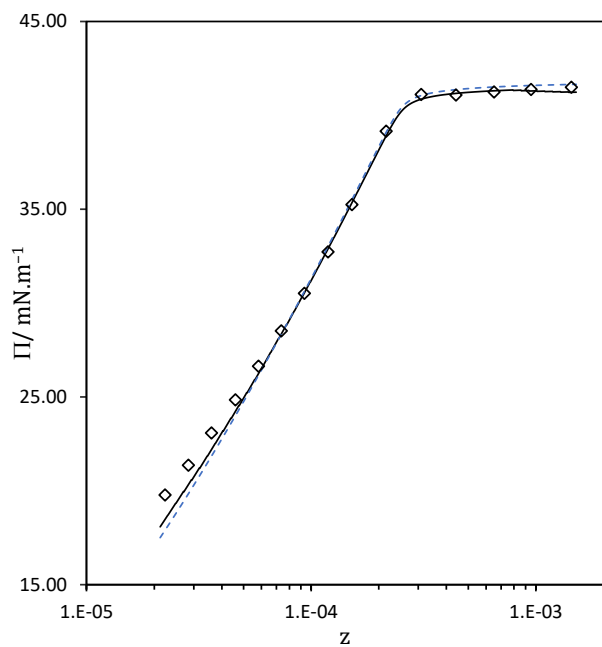
No es conveniente realizar una curva calorimétrica para determinar las propiedades termodinámicas de las soluciones, ya que, aunque se encontró que la entalpía de la solución de C<sub>8</sub>G<sub>1</sub> calculada por las simulaciones es consistente con los datos experimentales, para el C<sub>8</sub>E<sub>5</sub> se subestimó la entalpía. Esto sugiere que el modelo no sería capaz de representar adecuadamente la mezcla de estos dos compuestos, lo que significa que los resultados obtenidos a partir de una curva calorimétrica no serían fiables. Sin embargo, el hecho de que el modelo haya sido exitoso para representar las presiones superficiales de ambas soluciones permite construir la curva de presiones para la mezcla.

A continuación, se presentan gráficas de presiones superficiales con composiciones que van desde el 10% hasta el 90% de C<sub>8</sub>E<sub>5</sub>, mostradas de la Figura 4.13 a la Figura 4.20. Estas gráficas se utilizarán para comparar los resultados del modelo con datos experimentales [3]. La información obtenida de estas comparaciones es útil para evaluar la eficacia del modelo en la predicción de presiones superficiales de las soluciones de surfactante. A través del análisis de estas gráficas, se espera poder obtener una comprensión más completa de la relación entre la concentración del surfactante y la presión superficial en una solución de C<sub>8</sub>E<sub>5</sub>. Puede verse que el modelo utilizado para representar las presiones superficiales de las diferentes soluciones ha resultado ser altamente exitoso, ya que se acerca muy bien a los datos experimentales.

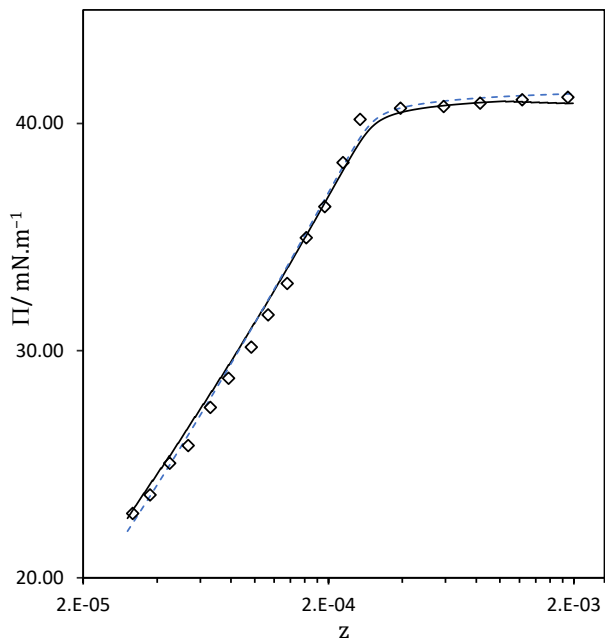




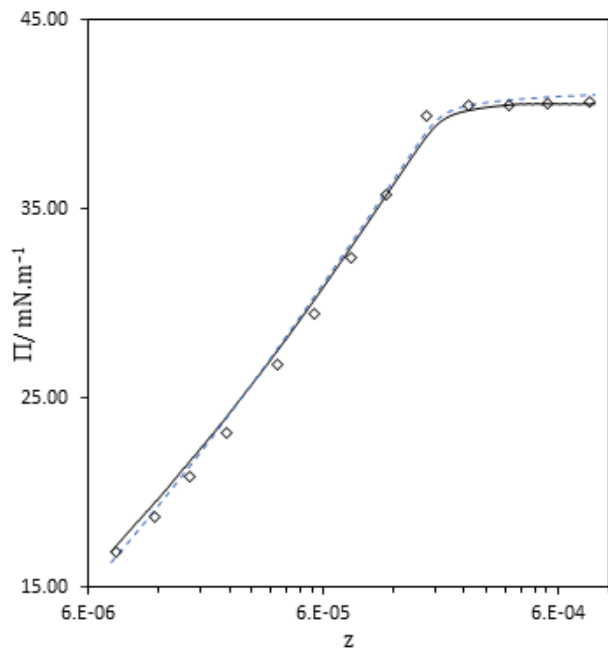
**Figura 4.13** - Presiones superficiales medidas (símbolos) [3] y correlacionadas con modelo macroscópico (línea punteada) con el modelo propuesto de simulaciones (línea continua) de 10% de  $\text{C}_8\text{E}_5$  a 298.15 K.



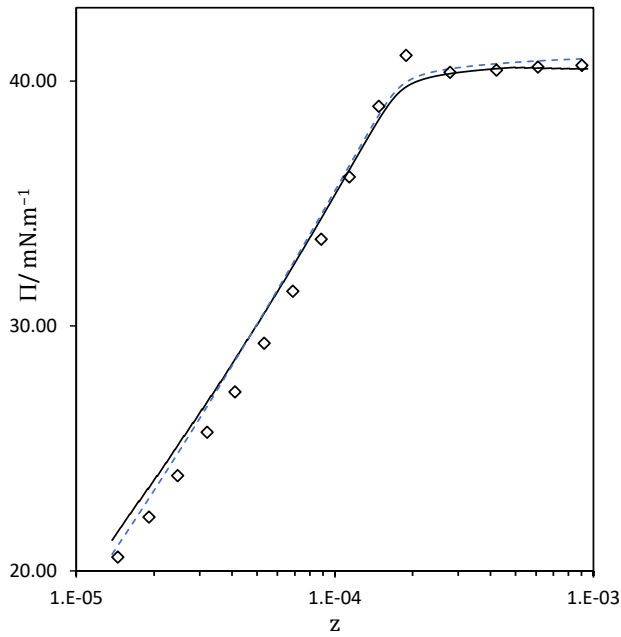
**Figura 4.14** - Presiones superficiales medidas (símbolos) [3] y correlacionadas con modelo macroscópico (línea punteada) con el modelo propuesto de simulaciones (línea continua) de 20% de  $\text{C}_8\text{E}_5$  a 298.15 K.



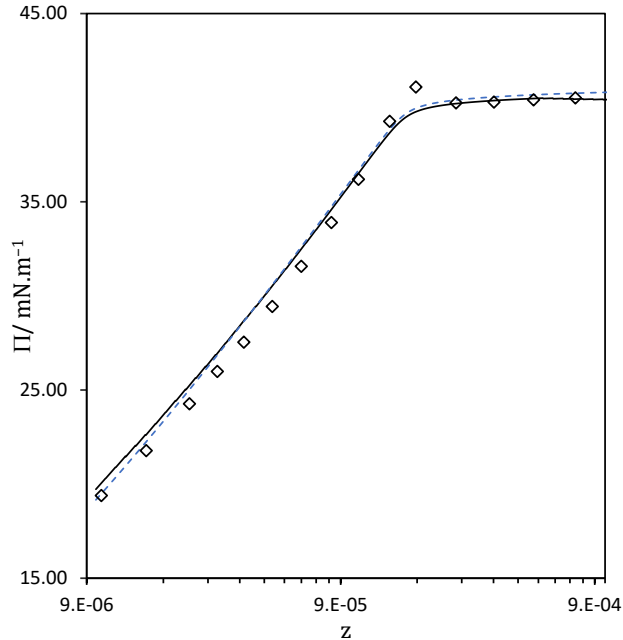
**Figura 4.15** - Presiones superficiales medidas (símbolos) [3] y correlacionadas con modelo macroscópico (línea punteada) con el modelo propuesto de simulaciones (línea continua) de 35% de  $\text{C}_8\text{E}_5$  a 298.15 K.



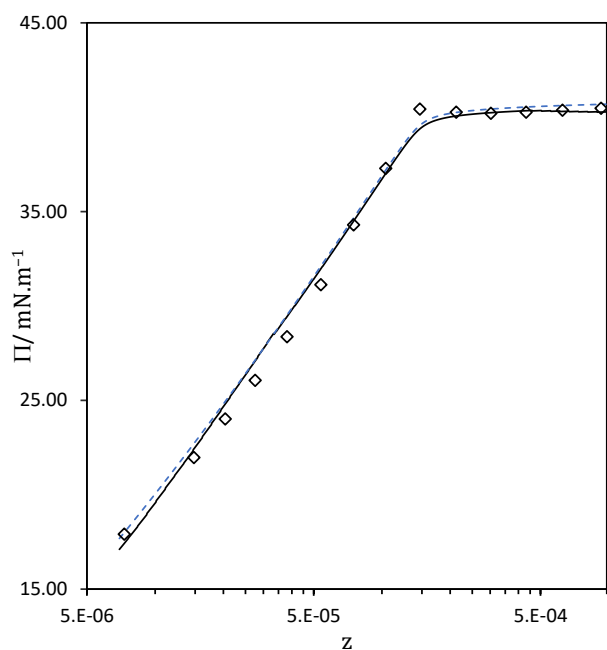
**Figura 4.16** - Presiones superficiales medidas (símbolos) [3] y correlacionadas con modelo macroscópico (línea punteada) con el modelo propuesto de simulaciones (línea continua) de 51% de  $\text{C}_8\text{E}_5$  a 298.15 K.



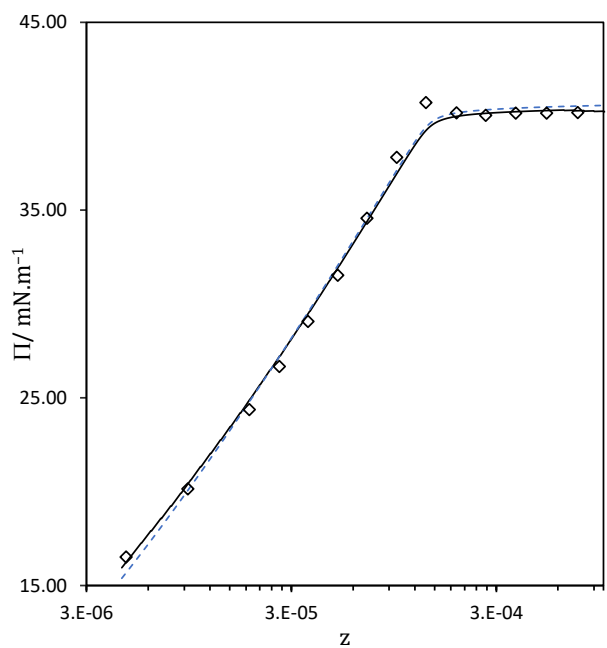
**Figura 4.17** - Presiones superficiales medidas (símbolos) [3] y correlacionadas con modelo macroscópico (línea punteada) con el modelo propuesto de simulaciones (línea continua) de 60% de  $\text{C}_8\text{E}_5$  a 298.15 K.



**Figura 4.18** - Presiones superficiales medidas (símbolos) [3] y correlacionadas con modelo macroscópico (línea punteada) con el modelo propuesto de simulaciones (línea continua) de 70% de  $\text{C}_8\text{E}_5$  a 298.15 K.



**Figura 4.19** - Presiones superficiales medidas (símbolos) [3] y correlacionadas con modelo macroscópico (línea punteada) con el modelo propuesto de simulaciones (línea continua) de 80% de  $\text{C}_8\text{E}_5$  a 298.15 K.



**Figura 4.20** - Presiones superficiales medidas (símbolos) [3] y correlacionadas con modelo macroscópico (línea punteada) con el modelo propuesto de simulaciones (línea continua) de 90% de  $\text{C}_8\text{E}_5$  a 298.15 K.

## Referencias

1. O. Glatter, G. Fritz, H. Lindner, J. Brunner-Popela, R. Mittelbach, R. Strey et al., Nonionic Micelles near the Critical Point: Micellar Growth and Attractive Interaction, *Langmuir*. 16 (2000) 8692-8701.
2. J. Hayter, M. Zulauf, Attractive interactions in critical scattering from non-ionic micelles, *Colloid. Polym. Sci.* 260 (1982) 1023-1028.
3. M. Medeiros et al, Micellization and adsorption modeling of single and mixed nonionic surfactants, *Colloids and Surfaces A* 556 (2018) 81-92.
4. A. Ohta, R. Murakami, T. Takiue, N. Ikeda, M. Aratono, Calorimetric Study of Micellar Solutions of Pentaethylene Glycol Monooctyl and Monodecyl Ethers, *J. Phys. Chem. B*. 104 (2000) 8592-8597.
5. B. Šarac, M. Bešter-Rogač, J. Lah, Thermodynamics of Micellization from Heat-Capacity Measurements, *ChemPhysChem*. 15 (2014) 1827-1833.
6. J. Lah, M. Bešter-Rogač, T. Perger, G. Vesnaver, Energetics in Correlation with Structural Features: The Case of Micellization, *J. Phys. Chem. B*. 110 (2006) 23279-23291.
7. W.C. Swope, M.A. Johnston, A.I. Duff, J.L. McDonagh, Challenge to reconcile experimental micellar properties of the CnEm nonionic surfactant family, *J. Phys. Chem. B* 123 (2019) 1696-1707.
8. Bogusz, R.M. Venable, R.W. Pastor, Molecular dynamics simulations of octyl glucoside micelles: Structural properties, *J. Phys. Chem. B* 104 (2000) 5462-5470.
9. A. D'Aprano, R. Giordano, M.P. Jannelli, S. Magazu, G. Maisano, B. Sesta, QELS and SANS studies of octyl- $\beta$ -glucoside micellar solutions, *J. Mol. Struct.* 383 (1996) 177-182.
10. A. Möller, P. Lang, G. H. Findenegg, & U. Keiderling. Micellar solutions of octyl monoglucoside in the presence of butanol: A small angle and light scattering study, *Ber. BunJenges. Phys. Chem* 101(8) (1997) 1121-1128.
11. He Lizhong, V. M. Garamus, S. S. Funari, M. Malfois, R. Willumeit, & B. Niemeyer, Comparison of Small-Angle Scattering Methods for the Structural Analysis of Octyl- $\beta$ -maltopyranoside Micelles. *J. Phys. Chem. B*, 106(31) (2002) 7596-7604.

## Conclusiones

En este trabajo se propuso una metodología original para determinar los parámetros que cuantifican los aportes de energía de Gibbs de anfifilos infinitamente disueltos, anfifilos en las tapas esféricas de las micelas y anfifilos en el cuerpo cilíndrico de las micelas, lo que permitió predecir la concentración crítica de las micelas y sus números de agregación a diferentes concentraciones de monómero total vía un modelo fenomenológico de micelización que resultó exitoso para micelas simples. Claramente, el procedimiento presentado aquí es aplicable a otros tensoactivos no iónicos que presentan un crecimiento de esfera a barra y a otros cálculos interesantes, como las propiedades de las micelas mixtas de dos o más tensoactivos.

El cálculo con DM de  $g_a$  y  $g_b$  para el C<sub>8</sub>E<sub>5</sub> se realizó exitosamente, lo que demuestra la validez del método de simulación utilizado. La entalpía del C<sub>8</sub>E<sub>5</sub> se subestimó en los cálculos de DM. La concentración micelar crítica (CMC) del C<sub>8</sub>E<sub>5</sub> fue estimada correctamente, lo que indica que el modelo utilizado puede ser útil para predecir propiedades termodinámicas de las micelas. Las presiones superficiales del C<sub>8</sub>E<sub>5</sub> fueron modeladas de forma adecuada y congruente con los datos experimentales. Se logró modelar la distribución de tamaños de micelas del C<sub>8</sub>E<sub>5</sub>. Se obtuvieron con éxito los parámetros de interacción de  $g_a$  y  $g_b$  para el C<sub>8</sub>G<sub>1</sub>. La entalpía del C<sub>8</sub>G<sub>1</sub> fue correctamente predicha mediante cálculos teóricos, lo que indica la capacidad del modelo para representar su comportamiento. La CMC del C<sub>8</sub>G<sub>1</sub> fue estimada correctamente. Al contar con una buena estimación de la entalpía del C<sub>8</sub>G<sub>1</sub>, se logró modelar una curva calorimétrica congruente con los datos experimentales. Las presiones superficiales del C<sub>8</sub>G<sub>1</sub> fueron modeladas de forma adecuada y congruente con los datos experimentales. Se modeló la distribución de tamaños de micelas del C<sub>8</sub>G<sub>1</sub>, lo que permite entender mejor su comportamiento en solución.

Una siguiente etapa fue simular micelas mixtas y determinar predictivamente propiedades macroscópicas de micelas mixtas. El modelo resultó exitoso, pero no mejoró considerablemente al que se propone con el modelo macroscópico, por lo cual se recomienda enfocarse en los cálculos de las micelas de tensoactivo puro y tratarlos con las reglas de mezclado que se proponen en el modelo macroscópico. Debido a que solo se obtuvo una de las entalpías bien estimadas, no se realizó una curva calorimétrica de la mezcla de C<sub>8</sub>E<sub>5</sub> y C<sub>8</sub>G<sub>1</sub>. La curva de presiones superficiales

para la mezcla de C<sub>8</sub>E<sub>5</sub> y C<sub>8</sub>G<sub>1</sub> fue congruente con los datos experimentales, lo que indica una buena capacidad del modelo para representar su comportamiento.

Los campos de fuerza utilizados en esta investigación han demostrado ser eficaces en la cuantificación de los resultados experimentales obtenidos, en particular para la determinación de la concentración micelar crítica (CMC). No se encontró la necesidad de utilizar campos de fuerza más sofisticados, lo que sugiere que los campos de fuerza empleados son suficientemente precisos para el modelado de los sistemas de interés en este estudio.

Además, la metodología utilizada puede ser aplicada con campos de grano grueso para acelerar la obtención de datos relevantes para la predicción del comportamiento de propiedades medibles experimentalmente. Esto puede resultar en un ahorro significativo de tiempo y recursos, lo que hace que esta metodología sea más atractiva para estudios futuros en este campo. En resumen, la metodología empleada en este estudio es altamente efectiva y tiene el potencial de ser ampliamente utilizada en la investigación de sistemas de surfactantes y otros sistemas coloidales similares.

## Simbología

### Lista de símbolos

$b$	segundo coeficiente virial 2D
$C_n$	constantes de la energía potencial torsional
$\Delta F, \Delta G$	diferencias en la energía de Helmholtz y Gibbs entre los estados con $n$ y $n+1$ monómeros
$h$	entalpía
$h_s^0$	entalpía molar de micelas de agregación número $s$
$h^0$	entalpía molar de anfifilo libre
$\Delta h^0$	entalpía molar estándar de micelización
$g_s^0$	energía de Gibbs molar de micela de número de agregación $s$
$\Delta g_s^0$	energía de Gibbs molar estándar de micelización de la micela de número de agregación $s$
$g^0$	energía molar de Gibbs de libre anfifilo $A$
$g_a, g_b$	parámetros de micelización definidos en Ecs....
$g_{cyl}$	contribución a la energía de Gibbs molar de anfífilos en el cuerpo cilíndrico
$g_{sp}$	contribución a la energía molar de Gibbs de los anfífilos en los extremos esféricos
$K_s$	constante de equilibrio para la formación de micelas con número de agregación $s$
$k_\theta$	constante armónica de flexión
$k_r$	constante armónica de estiramiento
$M_s$	micela con $s$ anfífilos
$m$	número de anfífilos en el casquete esférico de la micela
$p$	presión
$q_i$	carga coulombica del sitio $i$
$r_0$	distancia de equilibrio del potencial de estiramiento armónico
$r_{ij}$	distancia entre los sitios $i$ y $j$
$R$	constante universal de los gases
$S$	forma monomérica de tensoactivo



$s$	número de agregación
$T$	temperatura absoluta
$U_{\text{angular}}$	energía potencial de flexión del enlace
$U_{\text{enlace}}$	energía potencial de estiramiento del enlace
$U_{\text{torsión}}$	energía potencial de torsión
$U_{\text{no enlace}}$	energía potencial inter-sitio
$u$	energía interna
$V$	volumen
$x$	fracción molar de surfactante libre
$x_s$	fracción molar de $s$ micela con numero de agregación $s$
$x^\infty$	fracción molar de monómero libre $i$ cuando la presión superficial es $\Pi^\infty$
$z$	concentración de tensoactivo total

### Símbolos griegos

$\varepsilon_{ij}$	profundidad del potencial de Lennard-Jones entre los sitios $i$ y $j$
$\varepsilon_0$	permitividad de vacío
$\phi$	ángulo torsional
$\lambda$	parámetro de acoplamiento
$\Pi$	presión superficial
$\Pi^\infty$	presión superficial de referencia, $0.01 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$
$\theta$	ángulo de flexión de enlace
$\theta_0$	ángulo de equilibrio de flexión del enlace
$\sigma_{ij}$	distancia a la que el potencial LJ entre los sitios $i$ y $j$ es cero

### **Abreviaturas y acrónimos.**

DM	Dinámica molecular
EdE	Ecuación de estado
OPLS	Optimized Potential for Liquid Simulations
vdW	van der Waals
UA	United Atoms

## Apéndice A. Parámetros de campo de fuerza OPLS-AA

**C8E5**

atoms

n	type	atm	cg	charge
1	opls_15	C	1	-
7				0.1
8				0.1
2	opls_15	H	1	0.0
6				0.0
3	opls_15	H	1	0.0
6				0.0
4	opls_15	H	1	0.0
6				0.0
5	opls_15	C	2	-
7				0.1
2				0.1
6	opls_15	H	2	0.0
6				0.0
7	opls_15	H	2	0.0
6				0.0
8	opls_15	C	3	-
7				0.1
2				0.1
9	opls_15	H	3	0.0
6				0.0
1	opls_15	H	3	0.0
6				0.0
1	opls_15	C	4	-
7				0.1
2				0.1
1	opls_15	H	4	0.0
6				0.0
1	opls_15	H	4	0.0
6				0.0
3				0.0
1	opls_15	C	5	-
7				0.1
2				0.1
1	opls_15	H	5	0.0
6				0.0
5				0.0
1	opls_15	H	5	0.0
6				0.0
6				0.0
1	opls_15	C	6	-
7				0.1
2				0.1

bonds

i	j	r <sub>0</sub>	k <sub>r</sub>
1	2	0.109	284512
1	3	0.109	284512
1	4	0.109	284512
1	5	0.1529	224262.4
5	6	0.109	284512
5	7	0.109	284512
5	8	0.1529	224262.4

1	opls_15	H	6	0.0
8	6			0.0
1	opls_15	H	6	0.0
9	6			0.0
2	opls_15	C	7	-
0	7			0.1
2				0.1
21	opls_15	H	7	0.0
6				0.0
22	opls_15	H	7	0.0
6				0.0
23	opls_15	C	8	0.1
7				0.1
24	opls_15	H	8	0.0
6				0.0
25	opls_15	H	8	0.0
6				0.0
26	opls_15	RO	8	-
8		R		0.4
27	opls_15	C	8	0.1
7				0.1
28	opls_15	H	8	0.0
6				0.0
29	opls_15	H	8	0.0
6				0.0
30	opls_15	C	9	0.1
7				0.1
31	opls_15	H	9	0.0
6				0.0
32	opls_15	H	9	0.0
6				0.0
33	opls_15	RO	9	-
8		R		0.4
34	opls_15	C	9	0.1
7				0.1
35	opls_15	H	9	0.0
6				0.0
36	opls_15	H	9	0.0
6				0.0

8	9	0.109	284512
8	10	0.109	284512
8	11	0.1529	224262.4
11	12	0.109	284512
11	13	0.109	284512
11	14	0.1529	224262.4
14	15	0.109	284512
14	16	0.109	284512

37	opls_15	C	10	0.1
7				0.1
38	opls_15	H	10	0.0
6				0.0
39	opls_15	H	10	0.0
6				0.0
40	opls_15	RO	10	-
8		R		0.4
41	opls_15	C	10	0.1
7				0.1

42	opls_156	H	10	0.03
43	opls_156	H	10	0.03
44	opls_157	C	11	0.14
45	opls_156	H	11	0.03
46	opls_156	H	11	0.03
47	opls_158	ROR	11	-0.40
48	opls_157	C	11	0.14
49	opls_156	H	11	0.03
50	opls_156	H	11	0.03
51	opls_157	C	12	0.14
52	opls_156	H	12	0.03
53	opls_156	H	12	0.03
54	opls_158	ROR	12	-0.40
55	opls_157	C	12	0.14
56	opls_156	H	12	0.03
57	opls_156	H	12	0.03
58	opls_157	C	13	0.145
59	opls_156	H	13	0.06
60	opls_156	H	13	0.06
61	opls_154	OH	13	-0.683
62	opls_155	HO	13	0.418

14	17	0.1529	224262.4
17	18	0.109	284512
17	19	0.109	284512
17	20	0.1529	224262.4
20	21	0.109	284512
20	22	0.109	284512
20	23	0.1529	224262.4
23	24	0.109	284512

23	25	0.109	284512
23	26	0.141	267776
26	27	0.141	267776
27	28	0.109	284512
27	29	0.109	284512
27	30	0.1529	224262.4
30	31	0.109	284512
30	32	0.109	284512
30	33	0.141	267776
33	34	0.141	267776
34	35	0.109	284512
34	36	0.109	284512
34	37	0.1529	224262.4

37	38	0.109	284512
37	39	0.109	284512
37	40	0.141	267776
40	41	0.141	267776
41	42	0.109	284512
41	43	0.109	284512
41	44	0.1529	224262.4
44	45	0.109	284512
44	46	0.109	284512
44	47	0.141	267776
47	48	0.141	267776
48	49	0.109	284512
48	50	0.109	284512

48	51	0.1529	224262.4
51	52	0.109	284512
51	53	0.109	284512
51	54	0.141	267776
54	55	0.141	267776
55	56	0.109	284512
55	57	0.109	284512
55	58	0.1529	224262.4
58	59	0.109	284512
58	60	0.109	284512
58	61	0.141	267776
61	62	0.0945	462750.4

angles

<i>i</i>	<i>j</i>	<i>k</i>	$\theta_0$	$k_\theta$
2	1	3	107.8	276.144
2	1	4	107.8	276.144
2	1	5	110.7	313.8
3	1	4	107.8	276.144
3	1	5	110.7	313.8
4	1	5	110.7	313.8
1	5	6	110.7	313.8
1	5	7	110.7	313.8
1	5	8	112.7	488.2728
6	5	7	107.8	276.144
6	5	8	110.7	313.8
7	5	8	110.7	313.8
5	8	9	110.7	313.8
5	8	10	110.7	313.8
5	8	11	112.7	488.2728
9	8	10	107.8	276.144
9	8	11	110.7	313.8
10	8	11	110.7	313.8
8	11	12	110.7	313.8
8	11	13	110.7	313.8
8	11	14	112.7	488.2728
12	11	13	107.8	276.144
12	11	14	110.7	313.8
13	11	14	110.7	313.8
11	14	15	110.7	313.8
11	14	16	110.7	313.8
11	14	17	112.7	488.2728
15	14	16	107.8	276.144
15	14	17	110.7	313.8
16	14	17	110.7	313.8
14	17	18	110.7	313.8
14	17	19	110.7	313.8
14	17	20	112.7	488.2728
18	17	19	107.8	276.144
18	17	20	110.7	313.8
19	17	20	110.7	313.8
17	20	21	110.7	313.8
17	20	22	110.7	313.8
17	20	23	112.7	488.2728
21	20	22	107.8	276.144

21	20	23	110.7	313.8
22	20	23	110.7	313.8
20	23	24	110.7	313.8
20	23	25	110.7	313.8
20	23	26	112.7	488.2728
24	23	25	107.8	276.144
24	23	26	110.7	313.8
25	23	26	110.7	313.8
23	26	27	110.7	313.8
23	26	28	110.7	313.8
23	26	29	112.7	488.2728
27	26	28	107.8	276.144
27	26	29	110.7	313.8
28	26	29	110.7	313.8
26	29	30	110.7	313.8
26	29	31	110.7	313.8
26	29	32	112.7	488.2728
30	29	31	107.8	276.144
30	29	32	110.7	313.8
31	29	32	110.7	313.8
29	32	33	110.7	313.8
29	32	34	110.7	313.8
29	32	23	112.7	488.2728
33	32	34	107.8	276.144
33	32	23	110.7	313.8
34	32	23	110.7	313.8
32	23	24	110.7	313.8
32	23	25	110.7	313.8
32	23	26	109.5	418.4
24	23	25	107.8	276.144
24	23	26	109.5	292.88
25	23	26	109.5	292.88
23	26	27	109.5	502.08
26	27	28	109.5	292.88
26	27	29	109.5	292.88
26	27	30	109.5	418.4
28	27	29	107.8	276.144
28	27	30	110.7	313.8
29	27	30	110.7	313.8
27	30	31	110.7	313.8
27	30	32	110.7	313.8
27	30	33	109.5	418.4

31	30	32	107.8	276.144
31	30	33	109.5	292.88
32	30	33	109.5	292.88
30	33	34	109.5	502.08
33	34	35	109.5	292.88
33	34	36	109.5	292.88
33	34	37	109.5	418.4
35	34	36	107.8	276.144
35	34	37	110.7	313.8
36	34	37	110.7	313.8
34	37	38	110.7	313.8
34	37	39	110.7	313.8
34	37	40	109.5	418.4
38	37	39	107.8	276.144
38	37	40	109.5	292.88
39	37	40	109.5	292.88
37	40	41	109.5	502.08
40	41	42	109.5	292.88
40	41	43	109.5	292.88
40	41	44	109.5	418.4
42	41	43	107.8	276.144
42	41	44	110.7	313.8
43	41	44	110.7	313.8
41	44	45	110.7	313.8
41	44	46	110.7	313.8
41	44	47	109.5	418.4
45	44	46	107.8	276.144
45	44	47	109.5	292.88
46	44	47	109.5	292.88
44	47	48	109.5	502.08
47	48	49	109.5	292.88
47	48	50	109.5	292.88
47	48	51	109.5	418.4
49	48	50	107.8	276.144
49	48	51	110.7	313.8
50	48	51	110.7	313.8
48	51	52	110.7	313.8
48	51	53	110.7	313.8
48	51	54	109.5	418.4
52	51	53	107.8	276.144
52	51	54	109.5	292.88
53	51	54	109.5	292.88

51	54	55	109.5	502.08
54	55	56	109.5	292.88
54	55	57	109.5	292.88
54	55	58	109.5	418.4
56	55	57	107.8	276.144

56	55	58	110.7	313.8
57	55	58	110.7	313.8
55	58	59	110.7	313.8
55	58	60	110.7	313.8
55	58	61	109.5	418.4

59	58	60	107.8	276.144
59	58	61	109.5	292.88
60	58	61	109.5	292.88
58	61	62	108.5	460.24

dihedrals

<i>i</i>	<i>j</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	<b>c0</b>	<b>c1</b>	<b>c2</b>							
2	1	5	6	0.0	0.0	1.330512	17	20	23	26	-5.589824	0.0	0.0
2	1	5	7	0.0	0.0	1.330512	21	20	23	24	0.0	0.0	1.330512
2	1	5	8	0.0	0.0	1.531344	21	20	23	25	0.0	0.0	1.330512
3	1	5	6	0.0	0.0	1.330512	21	20	23	26	0.0	0.0	1.958112
3	1	5	7	0.0	0.0	1.330512	22	20	23	24	0.0	0.0	1.330512
3	1	5	8	0.0	0.0	1.531344	22	20	23	25	0.0	0.0	1.330512
4	1	5	6	0.0	0.0	1.330512	22	20	23	26	0.0	0.0	1.958112
4	1	5	7	0.0	0.0	1.330512	30	23	26	27	2.7196	-1.046	2.803280
4	1	5	8	0.0	0.0	1.531344	24	23	26	27	0.0	0.0	3.179840
1	5	8	9	0.0	0.0	1.531344	25	23	26	27	0.0	0.0	3.179840
1	5	8	10	0.0	0.0	1.531344	23	26	27	28	0.0	0.0	3.179840
1	5	8	11	7.28016	-0.656888	1.167336	23	26	27	29	0.0	0.0	3.179840
6	5	8	9	0.0	0.0	1.330512	23	26	27	30	2.7196	-1.046	2.803280
6	5	8	10	0.0	0.0	1.330512	26	27	30	31	0.0	0.0	1.958112
6	5	8	11	0.0	0.0	1.531344	26	27	30	32	0.0	0.0	1.958112
7	5	8	9	0.0	0.0	1.330512	26	27	30	33	39.781472	0.0	0.0
7	5	8	10	0.0	0.0	1.330512	28	27	30	31	0.0	0.0	1.330512
7	5	8	11	0.0	0.0	1.531344	28	27	30	32	0.0	0.0	1.330512
5	8	11	12	0.0	0.0	1.531344	28	27	30	33	0.0	0.0	1.958112
5	8	11	13	0.0	0.0	1.531344	29	27	30	31	0.0	0.0	1.330512
5	8	11	14	7.28016	-0.656888	1.167336	29	27	30	32	0.0	0.0	1.330512
9	8	11	12	0.0	0.0	1.330512	29	27	30	33	0.0	0.0	1.958112
9	8	11	13	0.0	0.0	1.330512	27	30	33	34	2.7196	-1.046	2.803280
9	8	11	14	0.0	0.0	1.531344	31	30	33	34	0.0	0.0	3.179840
10	8	11	12	0.0	0.0	1.330512	32	30	33	34	0.0	0.0	3.179840
10	8	11	13	0.0	0.0	1.330512	30	33	34	35	0.0	0.0	3.179840
10	8	11	14	0.0	0.0	1.531344	30	33	34	36	0.0	0.0	3.179840
8	11	14	15	0.0	0.0	1.531344	30	33	34	37	2.7196	-1.046	2.803280
8	11	14	16	0.0	0.0	1.531344	33	34	37	38	0.0	0.0	1.958112
8	11	14	17	7.28016	-0.656888	1.167336	33	34	37	39	0.0	0.0	1.958112
12	11	14	15	0.0	0.0	1.330512	33	34	37	40	39.781472	0.0	0.0
12	11	14	16	0.0	0.0	1.330512	35	34	37	38	0.0	0.0	1.330512
12	11	14	17	0.0	0.0	1.531344	35	34	37	39	0.0	0.0	1.330512
13	11	14	15	0.0	0.0	1.330512	35	34	37	40	0.0	0.0	1.958112
13	11	14	16	0.0	0.0	1.330512	36	34	37	38	0.0	0.0	1.330512
13	11	14	17	0.0	0.0	1.531344	36	34	37	39	0.0	0.0	1.330512
11	14	17	18	0.0	0.0	1.531344	36	34	37	40	0.0	0.0	1.958112
11	14	17	19	0.0	0.0	1.531344	34	37	40	41	2.7196	-1.046	2.803280
11	14	17	20	7.28016	-0.656888	1.167336	38	37	40	41	0.0	0.0	3.179840
15	14	17	18	0.0	0.0	1.330512	39	37	40	41	0.0	0.0	3.179840
15	14	17	19	0.0	0.0	1.330512	37	40	41	42	0.0	0.0	3.179840
15	14	17	20	0.0	0.0	1.531344	37	40	41	43	0.0	0.0	3.179840
16	14	17	18	0.0	0.0	1.330512	37	40	41	44	2.7196	-1.046	2.803280
16	14	17	19	0.0	0.0	1.330512	40	41	44	45	0.0	0.0	1.958112
16	14	17	20	0.0	0.0	1.531344	40	41	44	46	0.0	0.0	1.958112
14	17	20	21	0.0	0.0	1.531344	40	41	44	47	39.781472	0.0	0.0
14	17	20	22	0.0	0.0	1.531344	42	41	44	45	0.0	0.0	1.330512
14	17	20	23	7.28016	-0.656888	1.167336	42	41	44	46	0.0	0.0	1.330512
18	17	20	33	0.0	0.0	1.330512	42	41	44	47	0.0	0.0	1.958112
18	17	20	34	0.0	0.0	1.330512	43	41	44	45	0.0	0.0	1.330512
18	17	20	23	0.0	0.0	1.531344	43	41	44	46	0.0	0.0	1.330512
19	17	20	33	0.0	0.0	1.330512	43	41	44	47	0.0	0.0	1.958112
19	17	20	34	0.0	0.0	1.330512	41	44	47	48	2.7196	-1.046	2.803280
19	17	20	23	0.0	0.0	1.531344	45	44	47	48	0.0	0.0	3.179840
17	20	23	24	0.0	0.0	1.531344	51	44	47	48	0.0	0.0	3.179840
17	20	23	25	0.0	0.0	1.531344	44	47	48	49	0.0	0.0	3.179840

44	47	48	50	0.0	0.0	3.179840	51	54	55	57	0.0	0.0	3.179840
44	47	48	51	2.7196	-1.046	2.803280	51	54	55	58	2.7196	-1.046	2.803280
47	48	51	52	0.0	0.0	1.958112	54	55	58	59	0.0	0.0	1.958112
47	48	51	53	0.0	0.0	1.958112	54	55	58	60	0.0	0.0	1.958112
47	48	51	54	39.781472	0.0	0.0	54	55	58	61	18.070696	0.0	0.0
49	48	51	52	0.0	0.0	1.330512	56	55	58	59	0.0	0.0	1.330512
49	48	51	53	0.0	0.0	1.330512	56	55	58	60	0.0	0.0	1.330512
49	48	51	54	0.0	0.0	1.958112	56	55	58	61	0.0	0.0	1.958112
50	48	51	52	0.0	0.0	1.330512	57	55	58	59	0.0	0.0	1.330512
50	48	51	53	0.0	0.0	1.330512	57	55	58	60	0.0	0.0	1.330512
50	48	51	54	0.0	0.0	1.958112	57	55	58	61	0.0	0.0	1.958112
48	51	54	55	2.7196	-1.046	2.803280	55	58	61	62	11.188016	-12.062472	4.292784
52	51	54	55	0.0	0.0	3.179840	59	58	61	62	0.0	0.0	1.882800
53	51	54	55	0.0	0.0	3.179840	60	58	61	62	0.0	0.0	1.882800
51	54	55	56	0.0	0.0	3.179840							

## Apéndice B. Ejemplo de “script” para cálculos a diferentes $\lambda$

```
#!/bin/bash
```

```
# Establecer variables de entorno
```

```
FREE_ENERGY=`pwd`
```

```
echo "Directorio de energía libre establecido en $FREE_ENERGY"
```

```
MDP=$FREE_ENERGY/MDP
```

```
echo ".mdp archivos se almacenan en $MDP"
```

```
# Cambia a la ubicación de la instalación de GROMACS
```

```
GMX=/usr/local/gromacs/bin
```

```
for (( i=0; i<21; i++ ))
```

```
do
```

```
  LAMBDA=$i
```

```
  # Se creará un nuevo directorio para cada valor de lambda y
```

```
  # en cada paso para una máxima organización.
```

```
  mkdir Lambda_$LAMBDA
```

```
  cd Lambda_$LAMBDA
```

```
#####
```

```
# ENERGY MINIMIZATION STEEP #
```

```
#####
```

```
echo "Iniciando minimización para lambda = $LAMBDA..."
```

```
mkdir EM
```

```
cd EM
```

```
# Llamadas iterativas a grompp y mdrun para ejecutar las simulaciones
```

```
$GMX/gmx grompp -f $MDP/em_steep_$LAMBDA.mdp -c $FREE_ENERGY/c8g1_water.gro -p  
$FREE_ENERGY/topol.top -o min$LAMBDA.tpr
```

```
$GMX/gmx mdrun -deffnm min$LAMBDA
```

```
sleep 10
```

```

#####
# NVT EQUILIBRATION #
#####
echo "Iniciando equilibrado de volumen constante..."

cd ../
mkdir NVT
cd NVT

$GMX/gmx grompp -f $MDP/nvt_$LAMBDA.mdp -c ../EM/min$LAMBDA.gro -p $FREE_ENERGY/topol.top
-o nvt$LAMBDA.tpr

$GMX/gmx mdrun -deffnm nvt$LAMBDA

echo "Equilibrio de volumen constante completado".

sleep 10

#####
# NPT EQUILIBRATION #
#####
echo "Iniciando equilibrado de presión constante..."

cd ../
mkdir NPT
cd NPT

$GMX/gmx grompp -f $MDP/npt_$LAMBDA.mdp -c ../NVT/nvt$LAMBDA.gro -p $FREE_ENERGY/topol.top
-t ../NVT/nvt$LAMBDA.cpt -o npt$LAMBDA.tpr

$GMX/gmx mdrun -deffnm npt$LAMBDA

echo "Equilibrado de presión constante completo".

sleep 10

#####
# PRODUCTION MD #
#####
echo "Iniciando simulación MD de producción..."

cd ../
mkdir Producción_MD
cd Producción_MD

$GMX/gmx grompp -f $MDP/md_$LAMBDA.mdp -c ../NPT/npt$LAMBDA.gro -p $FREE_ENERGY/topol.top
-t ../NPT/npt$LAMBDA.cpt -o md$LAMBDA.tpr

$GMX/gmx mdrun -deffnm md$LAMBDA

echo "MD completado".

```

```
# Fin
echo "Finalizando. Trabajo completado para lambda = $LAMBDA"

cd $FREE_ENERGY
done

exit;
```



## Apéndice C. “Script” en Perl generador de incrementos de $\lambda$

```
#!/usr/bin/perl -w

use strict;

# abre un archivo .mdp y reemplaza los valores de
# 'init_lambda_state' con valores en incrementos de 1

unless (@ARGV) {
    die "Usage: $0 input.mdp\n";
}

my $mdp = $ARGV[0];

my @temp = split('\.', $mdp);
my $base = $temp[0];

open(IN, "<$mdp");
my @in = <IN>;
close(IN);

# estamos especificando índices para estados, no valores lambdas reales
for (my $i=0; $i<21; $i++) {

    my $filename = "${base}_${i}.mdp";

    open(OUT, ">$filename");

    foreach $_ (@in) {
        unless ($_ =~ /^init_lambda_state/) {
            print OUT $_;
        }

        if ($_ =~ /^init_lambda_state\s*=/) {
            printf OUT "%s %d\n", $_, $i;
        }
    }
    close(OUT);
}
exit;
```

## Apéndice D. Ejemplo de hoja de cálculo de Mathcad

$$R \equiv 8.314 \frac{\text{J}}{\text{mol} \cdot \text{K}} \quad \text{mN} \equiv 10^{-3} \text{N} \quad \text{kJ} \equiv 10^3 \text{J} \quad \text{g} \equiv 10^{-3} \text{kg} \quad \text{Ang} \equiv 10^{-10} \text{m} \quad N_{\text{av}} \equiv 6.022 \cdot 10^{23} \frac{1}{\text{mol}}$$

Tensoactivo: C8G1

Datos Experimentales

$$T_x \equiv 298.15 \text{K}$$

Tensiones

$$\sigma_x \equiv \begin{pmatrix} 72.18 \\ 53.46 \\ 47.41 \\ 39.83 \\ 32.37 \\ 30.75 \\ 30.65 \\ 30.57 \\ 30.58 \\ 30.49 \\ 30.48 \end{pmatrix} \frac{\text{mN}}{\text{m}} \quad i := 1, 2 \quad X \equiv \begin{pmatrix} 0 \\ 3.43\text{E-}05 \\ 6.89\text{E-}05 \\ 1.47\text{E-}04 \\ 2.95\text{E-}04 \\ 4.85\text{E-}04 \\ 6.96\text{E-}04 \\ 1.01\text{E-}03 \\ 1.50\text{E-}03 \\ 2.16\text{E-}03 \\ 3.12\text{E-}03 \end{pmatrix} \quad \sigma_{\sigma x} \equiv \begin{pmatrix} 0 \\ 0.05 \\ 0.06 \\ 0.07 \\ 0.03 \\ 0.05 \\ 0.02 \\ 0.2 \\ 0.2 \\ 0.09 \\ 0.09 \end{pmatrix} \frac{\text{mN}}{\text{m}}$$

$$i := 1, 2 \dots \text{rows}(\sigma_x)$$

$$\Pi x_i := \sigma_{x1} - \sigma_{xi}$$

$$z_{\text{in}} := 0.003876554$$

$$c_{\text{in}} := 2.0259\text{E-}01 \frac{\text{mol}}{\text{L}}$$

$$v_{\text{in}} := 2.4977\text{E-}05 \text{L}$$

$$v_c := 2.507426909 \text{mL}$$

$$N_{\text{in}} := c_{\text{in}} \cdot v_{\text{in}} \quad N_{\text{in}} = \blacksquare$$

$$N_{\text{win}} := \frac{N_{\text{in}}}{z_{\text{in}}} \cdot (1 - z_{\text{in}}) \quad N_{\text{win}} = \blacksquare$$

$$z_{\text{in}} := \frac{N_{\text{in}}}{(N_{\text{win}} + N_{\text{in}})} \quad z_{\text{in}} = \blacksquare$$

$$N_{0c} := \frac{v_c \cdot 997.05 \frac{\text{g}}{\text{L}}}{18.0153 \frac{\text{g}}{\text{mol}}} \quad N_{0c} = \blacksquare$$

Calorimetría

$$\begin{pmatrix} 3.6123\text{E-}05 \\ 7.1579\text{E-}05 \\ 1.0639\text{E-}04 \\ 1.4056\text{E-}04 \\ 1.7412\text{E-}04 \\ 2.0709\text{E-}04 \\ 2.3947\text{E-}04 \\ 2.7129\text{E-}04 \\ 3.0255\text{E-}04 \\ 3.3328\text{E-}04 \\ 3.6348\text{E-}04 \\ 3.9317\text{E-}04 \\ 4.2237\text{E-}04 \\ 4.5108\text{E-}04 \\ 4.7931\text{E-}04 \\ 5.0709\text{E-}04 \\ 5.3441\text{E-}04 \\ 5.6130\text{E-}04 \\ 5.8775\text{E-}04 \\ 6.1379\text{E-}04 \\ 6.3941\text{E-}04 \\ 6.6464\text{E-}04 \\ 6.8948\text{E-}04 \\ 7.1394\text{E-}04 \\ 7.3802\text{E-}04 \\ 7.6174\text{E-}04 \\ 7.8510\text{E-}04 \\ 8.0812\text{E-}04 \\ 8.3080\text{E-}04 \\ 8.5314\text{E-}04 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} 37.32 \\ 39.498 \\ 39.198 \\ 38.872 \\ 38.253 \\ 37.936 \\ 37.553 \\ 36.934 \\ 36.488 \\ 35.029 \\ 29.169 \\ 15.634 \\ 6.8292 \\ 3.6512 \\ 3.2804 \\ 1.5322 \\ 1.0954 \\ 0.85105 \\ 0.64697 \\ 0.5258 \\ 0.40974 \\ 0.36229 \\ 0.30965 \\ 0.25716 \\ 0.22318 \\ 0.1946 \\ 0.14369 \\ 0.14826 \\ 0.10132 \\ 0.09529 \end{pmatrix} \cdot 10^{-3} \text{J}$$

$$i := 1, 2 \dots \text{rows}(qe)$$

$$Nw_i := N_{0c} + i \cdot N_{win}$$

$$Nt_i := i \cdot N_{in}$$

$$z_i := \frac{Nt_i}{(Nw_i + Nt_i)}$$

$$z = \mathbf{1} \quad \Pi_x = \mathbf{1} \cdot \frac{mN}{m} \quad \frac{qe}{N_{in}} = \mathbf{1}$$

### Parámetros

$$\xi_A := -19.25 \times 10^3 \frac{J}{mol}$$

$$\xi_B := 38.8 \times 10^3 \frac{J}{mol}$$

$$b_i := 1.7600395059 \times 10^5 \frac{m^2}{mol} \quad x_{inf} := 4.6939303516 \times 10^{-9}$$

$$\Pi_0 := 0.01 \frac{N}{m}$$

$$\Pi_o := 10^{-5} \frac{N}{m}$$

### Cálculo de x monómeros y n-meros

$$Kn(n, \xi_A, \xi_B) := \exp\left[\frac{-1}{R \cdot T_x} \cdot \left(\xi_A + \frac{\xi_B}{n}\right)\right]$$

$$x_L(X, \xi_A, \xi_B) := \left| \begin{array}{l} K_A \leftarrow \exp\left(\frac{-\xi_A}{R \cdot T_x}\right) \\ K_B \leftarrow \exp\left(\frac{-\xi_B}{R \cdot T_x}\right) \\ K_{AB} \leftarrow \frac{1}{K_A} - K_B \\ y \leftarrow \left( \begin{array}{c} \frac{X}{K_{AB}} \\ 1 + \frac{K_B}{K_{AB}} + \frac{2 \cdot X}{K_{AB}} \\ -\frac{X}{K_{AB}} - 2 \\ 1 \end{array} \right) \\ \frac{\text{polyroots}(y)_1}{K_A} \end{array} \right.$$

$$Xn(n, X, \xi_A, \xi_B) := (Kn(n, \xi_A, \xi_B) \cdot x_L(X, \xi_A, \xi_B))^n$$

$$x_T(x_1, \xi_A, \xi_B) := \left[ \sum_{n=2}^{2000} (Kn(n, \xi_A, \xi_B) \cdot x_1)^n \right]$$

### Cálculo de derivada de la entalpía

$$\begin{aligned}
 dh(X, g_A, g_B, \Delta h) &:= \begin{cases} x_1 \leftarrow x_L(X, g_A, g_B) \\ s1 \leftarrow 0 \\ s2 \leftarrow 1 \\ \text{for } n \in 2..2000 \\ \quad \begin{cases} KN \leftarrow Kn(n, g_A, g_B) \\ xn \leftarrow (KN \cdot x_1)^n \\ s1 \leftarrow s1 + n^2 \cdot \frac{xn}{x_1} \cdot \Delta h \\ s2 \leftarrow s2 + n^2 \cdot \frac{xn}{x_1} \end{cases} \\ \frac{s1}{s2} \end{cases} \\
 q2(i, g_A, g_B, \Delta h) &:= \begin{cases} x_{1A} \leftarrow \text{if}(i = 1, 0, x_L(z_{i-1}, g_A, g_B)) \\ x_{1I} \leftarrow x_L(z_{in}, g_A, g_B) \\ x_{1B} \leftarrow x_L(z_i, g_A, g_B) \\ N_{wA} \leftarrow \text{if}(i = 1, N_{0c}, N_{wi-1}) \\ N_{wI} \leftarrow N_{win} \\ N_{wB} \leftarrow N_{wi} \\ -\Delta h \cdot (N_{wA} \cdot x_{1A} + N_{wI} \cdot x_{1I} - N_{wB} \cdot x_{1B}) \end{cases}
 \end{aligned}$$

### Cálculo de la presión interfacial

$$\begin{aligned}
 Fpi(\Pi_0, x, b, x_{inf}) &:= \ln\left(\frac{x}{x_{inf}}\right) - \ln\left(\frac{\Pi_0}{\Pi_0}\right) - \frac{b}{R \cdot T_x} \cdot (\Pi_0 - \Pi_0) \\
 \Pi(X, b, g_A, g_B, x_{inf}) &:= \begin{cases} x \leftarrow x_L(X, g_A, g_B) \\ \text{root}(Fpi(\Pi_0, x, b, x_{inf}), \Pi_0) \end{cases}
 \end{aligned}$$

### Ajuste de la curva calorimétrica

Estimados  $\Delta h := 8.1 \times 10^3 \cdot \frac{J}{mol}$

$$kc := \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix}$$

$$\text{errh}(k) := \begin{cases} s \leftarrow 0 \\ \text{for } i \in 2.. \text{rows}(qe) \\ s \leftarrow s + \left( \frac{qe_i - q2(i, k_1, g_A, k_2, g_B, k_3, \Delta h)}{10^{-3} J} \right)^2 \\ \text{trace}("k1=\{0\} k2=\{1\} k3=\{2\} s=\{3\}", k_1, k_2, k_3, s) \\ s \end{cases}$$

$$\text{errh}(kc) = \blacksquare$$

$$kc := \text{Minimize}(\text{errh}, kc)$$

$$\text{errh}(kc) = \blacksquare$$

$$kc = \blacksquare$$

$$g_A := kc_1 \cdot g_A \quad g_B := kc_2 \cdot g_B \quad \Delta h := kc_3 \cdot \Delta h$$

$$g_A = \blacksquare \cdot \frac{J}{\text{mol}} \quad g_B = \blacksquare \cdot \frac{J}{\text{mol}} \quad \Delta h = \blacksquare \cdot \frac{J}{\text{mol}}$$

$$i := 1, 2.. \text{rows}(qe)$$

$$\frac{q2(i, g_A, g_B, \Delta h)}{N_{in} \cdot 1000} = \blacksquare \cdot \frac{J}{\text{mol}}$$

$$\frac{q2(1, g_A, g_B, \Delta h)}{N_{in} \cdot 1000 \cdot J} - \frac{q2(\text{rows}(z), g_A, g_B, \Delta h)}{N_{in} \cdot 1000 \cdot J} = \blacksquare$$

$$z = \blacksquare$$

$$\frac{qe}{N_{in} \cdot 1000 \cdot \blacksquare} = \blacksquare$$

### Ajuste de la curva de tensión

$$\text{desv}(k) := \begin{cases} s \leftarrow 0 \\ \text{for } i \in 2.. \text{rows}(\sigma x) \\ s \leftarrow s + \left( \frac{\Pi(X_i, k_1 \cdot b_i, g_A, g_B, k_2 \cdot x_{inf}) - \Pi x_i}{\sigma \sigma x_i} \right)^2 \\ \text{trace}("k1=\{0\} k2=\{1\} s=\{2\}", k_1, k_2, s) \\ s \end{cases}$$

$$kt := \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix}$$

$$\text{desv}(kt) = \blacksquare$$

$$kt := \text{Minimize}(\text{desv}, kt)$$

$$\text{desv}(kt) = \blacksquare \quad kt = \blacksquare$$

$$b_i := kt_1 \cdot b_i \quad x_{inf} := kt_2 \cdot x_{inf} \quad b_i = \blacksquare \cdot \frac{m^2}{\text{mol}} \quad x_{inf} = \blacksquare$$

$$lx := \ln(0.75 \cdot X_2), \ln(0.75 \cdot X_2) + 0.1.. \ln(\max(X) \cdot 1.5)$$

$$\exp(lx)$$

$$\blacksquare$$

$$\frac{\Pi(\exp(lx), b_i, g_A, g_B, x_{inf})}{\frac{mN}{m}}$$

### Cálculo de la CMC por probabilidades

$$f_{\text{cmc}}(x) := 1 - \sum_{n=2}^{2000} \left[ \frac{n^2 \cdot (K n(n, \xi_A, \xi_B) \cdot x)^n}{x} \right]$$
$$x_{\text{cmc}} := 5 \cdot 10^{-4}$$
$$x_{\text{cmc}} := \text{root}(f_{\text{cmc}}(x_{\text{cmc}}), x_{\text{cmc}}, 10^{-4}, 5 \times 10^{-4})$$
$$x_{\text{cmc}} = \blacksquare$$

### Cálculo de la CMC por 95% de monómeros libres

$$f_{95}(z) := \frac{x_L(z, \xi_A, \xi_B)}{z} - 0.95$$
$$x_{\text{cmc}} := \text{root}(f_{95}(x_{\text{cmc}}), x_{\text{cmc}})$$
$$x_{\text{cmc}} = \blacksquare$$

### Cálculo de la CMC por 50% de monómeros libres

$$f_{90}(z) := \frac{x_L(z, \xi_A, \xi_B)}{z} - 0.9$$
$$x_{90} := \text{root}(f_{90}(x_{\text{cmc}}), x_{\text{cmc}})$$
$$x_{90} = \blacksquare$$

### Cálculo de la CMC via Calorimetría

$$d2h(X) := \frac{d}{dX} dh(X, \xi_A, \xi_B, \Delta h)$$
$$X_{\text{CMC}c} := x_{\text{cmc}}$$
$$X_{\text{CMC}c} := \text{Maximize}(d2h, X_{\text{CMC}c})$$
$$X_{\text{CMC}c} = \blacksquare$$

### Cálculo de la CMC via tensión

$$\text{pix}(y) := \Pi(e^y, b_1, \xi_A, \xi_B, x_{\text{inf}})$$
$$d2\Pi(Y) := \frac{d^2}{dY^2} \text{pix}(Y)$$
$$Y_{\text{CMC}t} := \ln(x_{\text{cmc}})$$
$$d2\Pi(Y_{\text{CMC}t}) = \blacksquare$$
$$Y_{\text{CMC}t} := \text{Minimize}(d2\Pi, Y_{\text{CMC}t})$$
$$d2\Pi(Y_{\text{CMC}t}) = \blacksquare$$
$$X_{\text{CMC}t} := \exp(Y_{\text{CMC}t})$$
$$X_{\text{CMC}t} = \blacksquare$$

### Distribución de Micelas

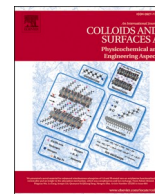
$$\begin{array}{l}
 \text{NAG}(X) := \left[ \begin{array}{l}
 s1 \leftarrow 0 \\
 s2 \leftarrow 0 \\
 s3 \leftarrow 0 \\
 \text{for } n \in 2..2000 \\
 \quad \left[ \begin{array}{l}
 xn_n \leftarrow Xn(n, X, \xi_A, \xi_B) \\
 s1 \leftarrow s1 + \frac{n^2 \cdot xn_n}{X} \\
 s2 \leftarrow s2 + \frac{n \cdot xn_n}{X} \\
 N \leftarrow \frac{s1}{s2} \\
 \text{for } n \in 2..2000 \\
 \quad s3 \leftarrow s3 + \frac{(n - N)^2 \cdot n \cdot xn_n}{X} \\
 \left[ \begin{array}{l}
 N \\
 \left( \frac{s3}{s2} \right)^{0.5}
 \end{array} \right]
 \end{array} \right. \\
 \end{array} \right.
 \end{array}$$

$$\begin{array}{l}
 Ns(X) := \left[ \begin{array}{l}
 xnmax \leftarrow 2 \cdot Xn(2, X, \xi_A, \xi_B) \\
 nmax \leftarrow 2 \\
 \text{for } n \in 3..2000 \\
 \quad \left[ \begin{array}{l}
 xn_n \leftarrow n \cdot Xn(n, X, \xi_A, \xi_B) \\
 nmax \leftarrow \text{if}(xn_n > xnmax, n, nmax) \\
 xnmax \leftarrow \text{if}(xn_n > xnmax, xn_n, xnmax) \\
 nmax
 \end{array} \right. \\
 \end{array} \right.$$

NAG(X)                      Ns(X)

### Número de agregación promedio

$$\begin{array}{l}
 n := 2, 3..400 \quad i := 0.5, 0.51.. \frac{z_{in}}{x_{90}} \\
 \text{NAG}(x_{90}) = \bullet \quad x_{1M}(X, \xi_A, \xi_B) := \sum_{n=2}^{2000} (n \cdot Xn(n, X, \xi_A, \xi_B)) \\
 Ns(x_{cmc}) = \bullet \quad Ns(x_{90}) = \bullet \quad x_{mic} := x_{1M}(x_{90}, \xi_A, \xi_B) \quad x_{micm} := x_{1M}(x_{cmc}, \xi_A, \xi_B) \\
 \text{NAG}(x_{cmc}) = \bullet \quad x_{cmc} = \bullet \\
 \frac{n \cdot Xn(n, x_{90}, \xi_A, \xi_B)}{x_{mic}} \cdot 100 \quad \frac{n \cdot Xn(n, x_{cmc}, \xi_A, \xi_B)}{x_{micm}} \cdot 100 \\
 \bullet \quad \bullet \\
 x_{cyl} := 9.434 \times 10^{-3} \quad \frac{x_{cyl}}{x_{cmc}} = \bullet \quad x_{micy} := x_{1M}(x_{cyl}, \xi_A, \xi_B) \quad \frac{n \cdot Xn(n, x_{cyl}, \xi_A, \xi_B)}{x_{micy}} \cdot 100 \\
 \bullet \quad \bullet
 \end{array}$$

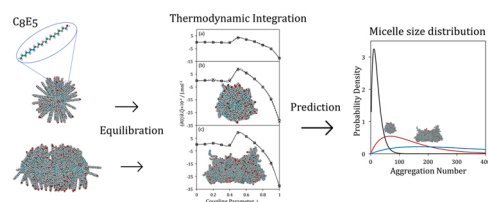


## Molecular simulation of pentaethylene glycol monoethyl ether micelles in water. Prediction of the micellization Gibbs energy

David Navarro-Aquino, Milton Medeiros\*

Departamento de Fisicoquímica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, México DF 04510, Mexico

### GRAPHICAL ABSTRACT



### ARTICLE INFO

**Keywords:**  
 Micelles  
 Molecular simulation  
 Thermodynamic integration  
 Nonionic Surfactants

### ABSTRACT

The Gibbs energy ( $\Delta g^0$ ) and the enthalpy ( $\Delta h^0$ ) of the micellization of pentaethylene glycol monoethyl ether ( $C_8E_5$ ) were predicted by molecular dynamics (MD) simulations of preformed micelles of various sizes at 298.15 K. Macroscopically, the equilibrium size distributions of the micellar aggregates in amphiphile solutions were modeled using a multiple chemical equilibrium approach, under the assumption that the micelles are spheres or spherocylinders. In the model,  $\Delta g^0$  is a function of the micelle size, and the parameters for its determination are related to the contributions of the amphiphiles on the micelle's spherical caps and cylindrical body. To estimate these contributions, the thermodynamic integration technique was employed over the MD simulations. For  $\Delta g^0$ , the predicted parameters are very similar to those determined by fitting the macroscopic model to measured tensiometric and calorimetric data. However,  $\Delta h^0$  was underpredicted compared to experimental data. The parameters calculated via MD allowed the prediction of the critical micelle concentration and of the mean aggregation number, in very good agreement with those previously published from experimental calorimetric and tensiometric data.

### 1. Introduction

Surfactants are molecules that can reduce surface or interfacial tension due to their dual hydrophobic/hydrophilic structure. Amphiphilic molecules, by their nature, assemble in aqueous environments to form a variety of microscopic structures ranging from simple spherical micelles, flat bilayers, cylinders, vesicles, or worm-like micelles at low surfactant concentrations, to complex mesophases, such as hexagonal or

lamellar phases, at high concentrations [1,2]. This kind of compound has several applications in many domains, among them detergency, drug delivery [3] and membrane protein solubilization [4]. Understanding the important relationships between surfactant self-assembly and the properties of aqueous solutions of micelles at the microscopic length scale has direct relevance in the prediction of the behavior of such systems and in the formulation of surfactants suitable for many biological and industrial applications.

Usually, the description of micelle formation and growth is made

\* Corresponding author.

E-mail address: [milton.medeiros@unam.mx](mailto:milton.medeiros@unam.mx) (M. Medeiros).

<https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.128406>

Received 6 November 2021; Received in revised form 20 January 2022; Accepted 21 January 2022

Available online 25 January 2022

0927-7757/© 2022 Elsevier B.V. All rights reserved.



Nomenclature	
$b$	2D second virial coefficient
$C_n$	constants of the torsional potential energy
$\Delta F, \Delta G$	differences in Helmholtz and Gibbs energy between the end states with $n$ and $n + 1$ monomers
$h$	enthalpy
$h_s^0$	molar enthalpy of micelle with aggregation number $s$
$h^0$	molar enthalpy of free amphiphile
$\Delta h^0$	standard molar enthalpy of micellization
$g_s^0$	molar Gibbs energy of micelle with aggregation number $s$
$\Delta g_s^0$	standard molar Gibbs energy of micellization of micelle with aggregation number $s$
$g^0$	molar Gibbs energy of free amphiphile A
$g_a, g_b$	micellization parameters defined in Eqs. (6) and (7).
$g_{cyl}$	molar Gibbs energy contribution from amphiphiles in the cylindrical body
$g_{sp}$	molar Gibbs energy contribution from amphiphiles in the spherical end caps
$K_s$	equilibrium constant for micelle formation with aggregation number $s$
$k_\theta$	harmonic bending constant
$k_r$	harmonic stretching constant
$M_s$	micelle with $s$ amphiphiles
$m$	number of amphiphiles in micelle spherical end cap
$p$	pressure
$P(s)$	probability density as a function of the aggregation number $s$
$q_i$	coulombic charge of site $i$
$r_0$	equilibrium distance of the harmonic stretching potential
$r_{ij}$	distance between sites $i$ and $j$
$R$	gas constant
$S$	monomeric form of surfactant
$s$	micelle size or aggregation number
$T$	absolute temperature
$U_{bend}$	bond-bending potential energy
$U_{stretching}$	bond-stretching potential energy
$U_{torsional}$	torsional potential energy
$U_{nonbonded}$	inter-site potential energy
$u$	internal energy
$V$	volume
$x$	molar fraction of free surfactant
$x_s$	molar fraction of $s$ sized micelle
$x^\infty$	free monomer concentration of substance $i$ when the surface pressure is $\Pi_\infty$
$z$	total surfactant concentration
<i>Greek</i>	
$\varepsilon_{ij}$	depth of the Lennard-Jones potential between sites $i$ and $j$
$\varepsilon_0$	vacuum permittivity
$\phi$	torsional angle
$\lambda$	Kirkwood coupling parameter
$\Pi$	surface pressure
$\Pi^\infty$	reference surface pressure, $0.01 \text{ mN m}^{-1}$
$\theta$	bond-bending angle
$\theta_0$	equilibrium bond-bending angle
$\tau_T$	Berendsen and Nosé–Hoover thermostat coupling parameter
$\sigma_{ij}$	distance at which the LJ potential between sites $i$ and $j$ is zero

indirectly from its effects on measurable properties, such as surface tension and enthalpy of micellization. Thermodynamic models, especially the mass action law with adjustable parameters, are used to correlate experimental data and for the inference of structural properties, such as the aggregation number and the shape of the micelle. In a previous report [5], our group presented a multiple chemical equilibrium approach under the assumption that micelles grow from spheres to spherocylinders depending on the surfactant concentration. Such a model was employed for correlating surface tension (ST) and isothermal titration calorimetry (ITC) data for several single and mixed surfactant systems, among them pentaethylene glycol mono-octyl ether ( $C_8E_5$ ), the subject of the present study. From small-angle neutron scattering measurements, Glatter et al. [6] found that  $C_8E_5$  presents a sphere to rod transition, and so the phenomenological model is applicable to this surfactant. In this model, the main variable that determines the micelle size distribution is the Gibbs energy of micellization as a function of micelle size, which has two adjustable parameters, namely  $g_a$  and  $g_b$ , related to the contributions from the amphiphiles in the spherical caps, in the cylindrical body of the micelles, and free in solution. These constants were determined by fitting the model to experimental ST and ITC data.

On the other hand, because of its ability to simulate phenomena at the atomic scale for very short periods of time, the molecular dynamics (MD) technique has become a widespread route to study micelles. Micelle solutions are simulated departing from an initial structure as close as possible to their natural form, determined by experimental methods, such as small angle neutron diffraction. By using MD, aggregate structures become accessible, and their organization under different conditions can be studied. Particularly related to our work, Velinova et al. [7] have studied the sphere-to-rod transition of pentaethylene glycol monododecyl ether ( $C_{12}E_6$ ) with a coarse-grained force

field. In this study, they found very good agreement of the aggregation number and micelle dimensions with measured data. Molecular simulations also allow the estimation of thermodynamic properties. Blankschtein et al. [8,9], for example, employed Monte Carlo simulations to calculate molecular parameters of their predictive model of micellization, such as contributions to the Gibbs energy of micellization and the amphiphile head hard disk diameter. For sodium dodecyl sulfate, Yoshii et al. [10] calculated the Gibbs energy of micellization as a function of micelle size using MD and the thermodynamic integration technique, and they concluded that the size distribution has a very sharp peak, which indicates monodispersity. Recently, Endter et al. [11] proposed a new method based on MD thermodynamic integration to calculate the differences in Gibbs energies between surfactants aggregated in distinct forms. Zhang and Kindt also employed a MD thermodynamic integration to determine the Gibbs energy of micellization of the zwitterionic surfactant dodecyl phosphocholine in water [12]. Here, we make use of MD and thermodynamics integration to estimate the constants  $g_a$  and  $g_b$  of our phenomenological model.

The main goal of the study presented here was to obtain, via MD combined with the thermodynamic integration method, the parameters with physical meaning of our previously published phenomenological model [5]. We have studied surfactant micelles of  $C_8E_5$  with different structures and sizes to predict the Gibbs energy of micellization as a function of micelle size and to estimate the model's required constants. We performed all-atom MD simulations of free amphiphiles in solution with 5000 water molecules and of preformed micelles containing 80 and 200 surfactant molecules, in an excess of 17,000 and 33,000 water molecules, respectively. The article is organized as follows: in the Section 1, we present a brief explanation of the thermodynamical model of micelle formation and growth. In this section, we also show the simulations details, and we briefly describe the thermodynamic integration

technique used to estimate the Gibbs energy of micellization contributions. In the Section 4, we present the obtained micellization parameters and, with them, the prediction of the critical micelle concentration (CMC) and micelle size distributions at various concentrations. Also in this section, we correlate the surface tension experimental data using the calculated parameters. We summarize the main findings and conclusions in the final section.

## 2. Theoretical background

The full description of the micellization phenomenological model has been reported elsewhere [5]. Here, we present the main equations and the physical meaning of the model's constants that were estimated by the MD simulations. The main assumption is that free amphiphiles in solution ( $S$ ) are in chemical equilibrium with polydisperse micelles of size  $s$  ( $M_s$ ), according to Eq. (1).



The solution is diluted enough to be assumed to be ideal in the sense of Henry's law, so the molar fractions of free surfactants ( $x$ ) and of micelles ( $x_s$ ) are related by the mass-action expression

$$K_s = \frac{x_s^{1/s}}{x} = \exp\left(-\frac{\Delta g_s^0}{RT}\right) \quad (2)$$

where the subindex  $s$  refers to micelle size and  $x$  is the mole fraction. For simplicity, we will omit the subindex to refer to the free surfactant concentration.  $K_s$  is the thermodynamical equilibrium constant, which is related to the Gibbs energy  $\Delta g_s^0$  of  $s$  sized aggregates. Then, in order to solve the system of equations formed by Eq. (2) and by the monomer mass balance (Eq. (8)),  $\Delta g_s^0$  must be known as a function of the aggregation number. On the other hand, the standard Gibbs energy of micellization, by stoichiometry, is defined as

$$\Delta g_s^0 = \frac{g_s^0}{s} - g^0 \quad (3)$$

where  $g_s^0$  is the Gibbs energy of  $M_s$  micelles,  $g^0$  is the Gibbs energy of the free monomer in solution and the superscript 0 refers to the reference state of Henry's law. Here, it was assumed that micelles grow from spheres to spherocylinders and that  $g_s^0$  has two main contributions, namely (i) the contribution of amphiphiles at hemispherical ends ( $g_{sp}$ ) and (ii) the contribution of amphiphiles in the cylindrical body ( $g_{cyl}$ ). According to Ben-Shaul and Gelbart [13], the Gibbs energy of the  $M_s$  micelle can be approximated by a linear combination of these two contributions

$$\frac{g_s^0}{s} = g_{cyl} + \frac{m}{s}(g_{sp} - g_{cyl}) \quad (4)$$

where  $m$  is the number of amphiphiles in the hemispherical caps. This approach is a particular case of micelles with multiple microenvironments, as described by Ben-Shaul and Gelbart [13]. Finally, combining Eqs. (3) and (4), the Gibbs energy of micellization can be expressed from  $g_{cyl}$ ,  $g_{sp}$  and from the Gibbs energy of the free monomer  $g^0$

$$\Delta g_s^0 = g_a + \frac{g_b}{s} \quad (5)$$

where

$$g_a = g_{cyl} - g^0 \quad (6)$$

and

$$g_b = m(g_{sp} - g_{cyl}) \quad (7)$$

The constants  $g_a$  and  $g_b$  were primarily determined by fitting the model to tensiometric and calorimetric measured data, and the resulting

correlation successfully represented the experiments [5]. With them, the free amphiphile concentration  $x$  as a function of the surfactant concentration  $z$  can be determined by solving the amphiphile mass balance

$$z = x + \sum_s s(K_s x)^s \quad (8)$$

and the micelle size distribution  $x_s(z)$  is accessible through Eq. (2). The CMC, the concentration corresponding to the onset of micelle formation, can also be evaluated by some operational definition. Here, we used the  $cmc_{95}$ , the total surfactant concentration in which 95% of the amphiphiles are free in solution, i.e., at  $cmc_{95}$ ,  $x/z = 0.95$ . Hence, in the absence of experimental data, methods for the estimation of  $g_a$  and  $g_b$  allow the prediction of these two important micelle properties, CMC and the micelle size distribution. Puvvada and Blankshtein [14] and Nagarajan and Ruckenstein [15] have presented molecular thermodynamic models to predict these properties from amphiphile structures; here, based on the definitions of Eqs. (6) and (7), we determined  $g_a$  and  $g_b$  via MD.

In order to test whether the MD calculated parameters are meaningful, we also employed them to correlate the ST measured data, considering that the adsorption can be modeled by the two-dimensional gas approach and the adsorption isotherm can be described by the 2D virial equation. From our previous work [5], the corresponding equation is

$$\ln x = \ln \frac{\Pi}{\Pi^\infty} + \frac{b}{RT}(\Pi - \Pi^\infty) + \ln x^\infty \quad (9)$$

where  $\Pi$  is the surface pressure (the difference between the air-solution surface tension of pure water and the surfactant solution),  $b$  is the 2D second virial coefficient, and the subscript  $\infty$  refers to a sufficiently diluted reference state in which the surface can be regarded as ideal.  $\Pi^\infty$  was set to be equal to the precision of the surface tension measurements ( $0.01 \text{ mN m}^{-1}$ ). This equation has two unknown constants ( $b$  and  $x^\infty$ ) if  $x$  is determined independently from the Gibbs energy of micellization. Hence, using  $g_a$  and  $g_b$  determined from MD reduces the correlation of the ST data to the regressions of two parameters, instead of four.

## 3. Molecular simulations

The MD simulations were carried out using the GROMACS 5.1.4 simulation package [16]. The initial configurations/conformations of the surfactant molecule  $C_8E_5$  were generated by the molecule editor PACKMOL [17]. The force field for intermolecular interactions contains, for each pair of sites, a coulombic contribution, and a dispersive contribution of the Lennard-Jones (LJ) form

$$U_{nonbonded} = \sum_{i<j} \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} + 4\epsilon_{ij} \left[ \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}}\right)^6 \right] \quad (10)$$

where  $q$  is the coulombic charge,  $\epsilon_{ij}$  is the depth of the potential,  $\sigma_{ij}$  is the distance at which the LJ potential between sites  $i$  and  $j$  is zero, and  $r_{ij}$  is the distance between sites. For unlike sites, the cross parameters  $\epsilon_{ij}$  and  $\sigma_{ij}$  are determined using the Lorentz-Berthelot combination rules, which correspond to an arithmetic mean for  $\sigma$  and a geometric mean for  $\epsilon$  [18, 19]. Intramolecular contributions to the energy of the amphiphiles are of three types: bond-bending, bond-stretching, and torsional energies, which are given by

$$U_{bend} = \frac{k_\theta}{2}(\theta - \theta_0) \quad (11)$$

$$U_{stretching} = \frac{k_r}{2}(r - r_0) \quad (12)$$

$$U_{torsional} = \sum_{n=0}^5 C_n [1 + \cos(n\phi)] \quad (13)$$

where  $\theta$  is the bond-bending angle,  $k_\theta$  is the harmonic bending constant,  $\theta_0$  is the equilibrium angle,  $r$  is the distance between bonded sites,  $k_r$  is the stretching harmonic constant,  $r_0$  is the equilibrium distance,  $\phi$  is the torsional angle, and  $C_n$  are constants of the torsional potential energy. The Extended Simple Point Charge (SPC/E) force field [20] defined the position of the charged sites and the LJ parameters for water molecules. For amphiphiles, the constants for the inter-/intra-molecular contributions are those given by the Optimized Potentials for Liquid Simulations All-Atoms (OPLS-AA) force field [21]. The force fields' parameters are shown in prior reports [20,21]. This combination of force fields has previously been employed in micelle simulations [22–24].

For all simulations, the equations of motion were solved with the leap frog algorithm, with a 0.002 ps time step and periodic boundary conditions on all three axes. The LJ part of the non-bond interactions had a spherical cutoff distance of 1.1 nm, and the electrostatic interaction was evaluated using the graphics processing unit accelerated fast Particle-Mesh Ewald (PME) method in the GROMACS package, with a 0.12 nm mesh size. All simulations were divided into three stages, namely relaxation, equilibration, and production. In the relaxation stage, the highly improbable initial configuration is relaxed to a lower energy level by using the steepest descent algorithm [25]. Then, two equilibration steps were carried out. In the first step, with 50 ps simulations, initial velocities were randomly generated following a Boltzmann distribution. The Berendsen thermostat [26], with coupling parameter  $\tau_T$  equal to 0.1 ps, was used to speed up the temperature equilibration. Then, in the second 400 ps equilibration step, the Nosé–Hoover thermostat [27,28] was employed with  $\tau_T = 1.0$  ps, which allowed the temperature and pressure to fluctuate smoothly close to the equilibrium values. Finally, in the production simulations, the properties were sampled, and their ensemble averages were evaluated for a period of 10 ns for the free amphiphile solution and 100 ns for the micelle solutions.

Three different types of simulations were performed to determine the micellization parameters  $g^0$ ,  $g_{sp}$  and  $g_{cyl}$ , namely (i) simulations of an infinitely diluted solution of the surfactant, (ii) simulations of spherical micelle solutions, and (iii) simulation of a solution of sphero-cylindrical micelles. The first set of NVT simulations consisted of the solvation of a molecule of  $C_8E_5$  in a cubic box with a length of 55 Å, surrounded by 5000 water molecules. The density corresponds to pure SPC/E water at 298.15 K. The second set of simulations has one  $C_8E_5$  micelle with 80 amphiphiles surrounded by 17000 water molecules, in a cubic main box with a length of 80 Å. This size for the spherical micelle follows the experimental study of Alami et al. [29]. A sphere with a 28 Å radius was

generated with PACKMOL with the hydrophilic part pointing outwards. Subsequently, the micelle was surrounded with water molecules until the density corresponded to that of SPE/E water. The generated initial configuration is shown in Fig. 1a. As previously mentioned, the production time was 100 ns. A snapshot of one equilibrated configuration is presented in Fig. 1b. For the thermodynamic integration, the slow growth place for the additional amphiphile was selected randomly since all positions are equivalent. Finally, simulations were made of a solution of 200 amphiphile micelles with 33,000 water molecules in a parallelepiped box of 80 Å in two axes and 160 Å in the other. With the PACKMOL program, a cylinder with a 26 Å radius was created with the hydrophilic part pointing outwards, and, later, the aggregate was surrounded by water molecules (Fig. 2a). Here, the production time was also 100 ns. After equilibrium, an irregular shape was observed, as shown in Fig. 2b. The growth place for thermodynamic integration was taken randomly around the central part of the micelle. In both simulations of the micelles, the inter-micellar distances (the distances to the periodic images) are large enough to neglect micelle-micelle interactions.

The three parameters  $g_{cyl}$ ,  $g_{sp}$  and  $g^0$  were estimated by thermodynamic integration [30,31]. This technique is a widely employed method for determining free energy differences between distinct states. Here, the end states in calculating these parameters were: (i) for  $g^0$ , pure water and the solution with one amphiphile in the main simulation box, which was assumed to be an infinite diluted solution; (ii) for  $g_{sp}$ , the solutions of spherical micelles with 80 and 81 amphiphiles; and (iii) for  $g_{cyl}$ , the solutions of cylindrical micelles with 200 and 201 amphiphiles. The difference in free energy between the end states with  $n$  and  $n + 1$  monomers ( $\Delta F$ ) is determined by

$$\Delta F = \int_0^1 \left\langle \frac{\partial U(\lambda)}{\partial \lambda} \right\rangle d\lambda \quad (14)$$

where  $\lambda$  is the Kirkwood coupling parameter [30,31] such that, for  $\lambda = 0$  and  $\lambda = 1$  correspond to the potential energy of a system with  $n$  and  $n + 1$  monomers, respectively. By performing equilibrium simulations with different values of  $\lambda$ , the ensemble averages  $\langle \partial U(\lambda) / \partial \lambda \rangle$  are calculated, and the integral of Eq. (14) can be numerically solved. The Gibbs energy difference between the end states is then determined by

$$\Delta G = \Delta F + \langle p \rangle V \quad (15)$$

The path for thermodynamic integrations in this work had coupling parameters ranging from 0 to 1, and to verify hysteresis, both end states were used as the initial configuration on a forward and backward

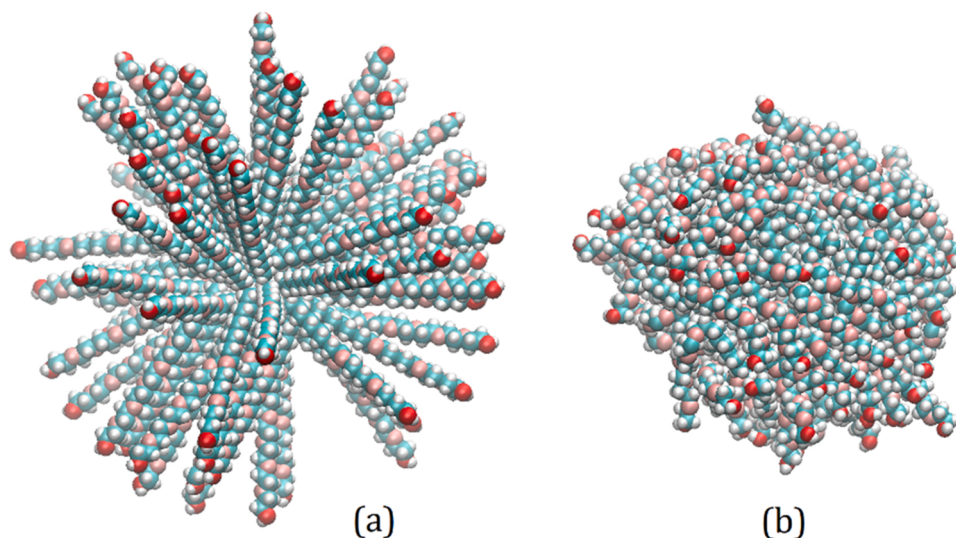


Fig. 1. Spherical  $C_8E_5$  micelle with 80 amphiphiles. (a) Initial configuration; (b) snapshot of an equilibrated configuration. Water molecules were omitted for clarity.

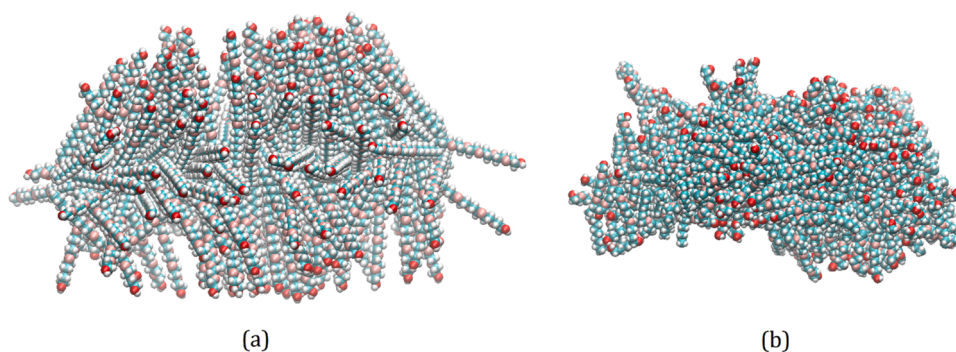


Fig. 2. Sphero-cylindrical  $C_8E_5$  micelle with 200 amphiphiles. (a) Initial configuration; (b) snapshot of an equilibrated configuration. Water molecules were omitted for clarity.

simulations path. The calculations of the free energies were performed via the Alchemical package with multistate Bennett acceptance ratio (MBAR) estimator [32].

In addition to the Gibbs energy of micellization, the phenomenological model for describing the ITC data needs the micellization enthalpy  $\Delta h^0$  to be a constant. This property is also accessible by MD simulations. The GROMACS tool `GMX_Energy` [25] allows the estimation of the enthalpy through ensemble averages of the pressure and the internal energy

$$\langle h \rangle = \langle u \rangle + \langle p \rangle v \quad (16)$$

The differences between the enthalpies in the simulations of  $n + 1$  and  $n$  amphiphiles provide  $h_s^0$  for micelles with  $n = s$  and  $h^0$  for solvation in the case when  $n = 0$ . The enthalpy of micellization is then determined by

$$\Delta h^0 = \frac{h_s^0}{s} - h^0 \quad (17)$$

#### 4. Results and discussion

The micellar system of 80  $C_8E_5$  molecules undergoes significant compaction during equilibration, resulting in a globular micelle that was stable during the production. A snapshot is shown in Fig. 1b. The radius of the micelle is approximately 23 Å, which agrees with the 22–25 Å values observed from small-angle neutron scattering experiments [6, 33]. For the cylindrical micelle shown in Fig. 2b, the cross-section dimension was 21 Å. The decrease in the micelle diameter in the rod structure was also experimentally observed by Glatter et al. [6].

Fig. 3 shows the thermodynamic integration results for averages  $\langle \partial U(\lambda)/\partial \lambda \rangle$  in the three simulations sets. In all cases, the end states ( $\lambda = 1$  and  $\lambda = 0$ ), correspond to the systems with  $n + 1$  and  $n$  amphiphiles, respectively ( $n$  are 0, 80 and 200 for the free monomer, spherical, and cylindrical micelles, respectively). Forward and backward paths with  $\Delta \lambda = 0.1$ , produced almost the same averages; hysteresis was not observed. For the three sets, the main contribution to the free energies comes from  $\lambda$  greater than 0.4. Numerical evaluation of the Eq. (14) integrals for the three simulations sets are shown in Table 1 for both forward and backward integration paths. The difference found between  $g_{sp}$  and  $g_{yb}$ , as expected, is small but significant as practically the same results were obtained in direct and reverse integration paths. From their definitions (Eqs. (6) and (7)), the resulting  $g_a$  and  $g_b$  parameters are  $-21.09$  and  $38.8$   $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , respectively, which are in very good agreement with the  $-21.92$  and  $40.0$   $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  values obtained from fitting the model to tensiometric and calorimetric data [5].

The enthalpy of micellization, however, was underestimated. For the free surfactant  $h^0 = 46.9$   $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  and  $h_s^0/s = 61.3$  and  $62.1$   $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  for spherical and cylindrical micelles, respectively. From Eq. (17), and taking the mean value for., the calculated enthalpy of micellization is

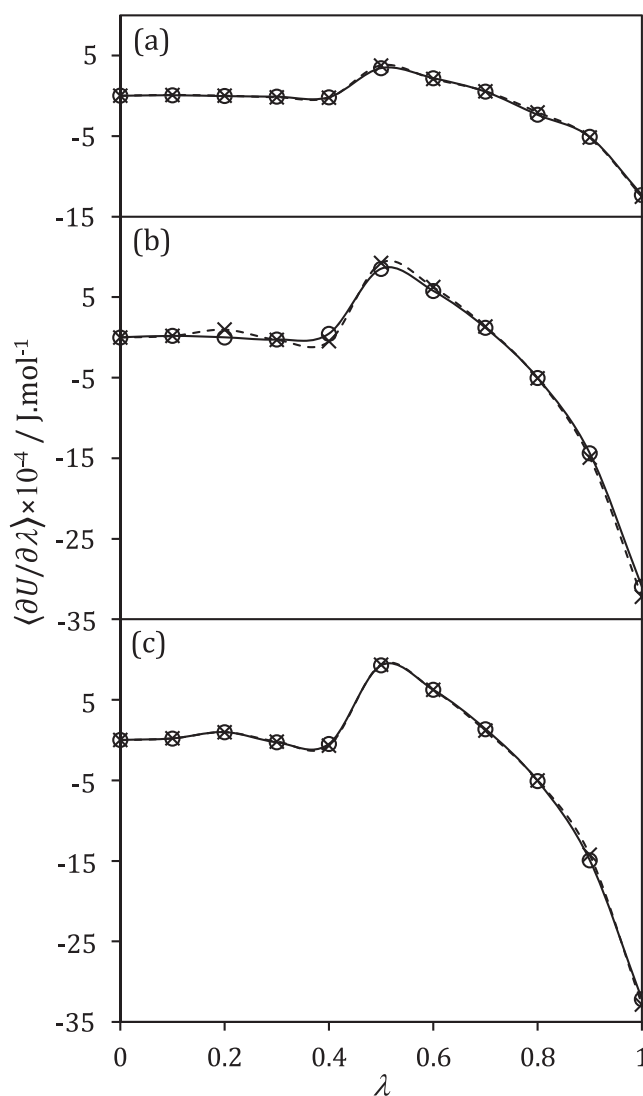


Fig. 3. Averaged  $\langle \partial U(\lambda)/\partial \lambda \rangle$  as a function of the coupling parameter  $\lambda$ . (a) Free surfactant; (b) 80 amphiphiles micelle; (c) 200 amphiphiles micelle. Circles: forward path  $\lambda = 0 \rightarrow \lambda = 1$ ; Crosses: backward path  $\lambda = 1 \rightarrow \lambda = 0$ . The lines are guides for the eyes.

15.8  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , which is approximately 15% lower than the 18.4  $\text{kJ}/\text{mol}$  adjusted from the calorimetric measured data [5].

The calculated constants can now be used to determine  $\text{cmc}_{95}$  and to generate micelle size distributions as a function of total surfactant



**Table 1**

Thermodynamic integration results for both forward and backward integrations paths.

Path	$g^0/\text{kJ mol}^{-1}$	$g_{sp}/\text{kJ mol}^{-1}$	$g_{cyl}/\text{kJ mol}^{-1}$
$\lambda = 0 \rightarrow \lambda = 1$	-13.863	-35.401	-34.921
$\lambda = 1 \rightarrow \lambda = 0$	-13.794	-35.412	-34.926
<b>Average</b>	<b>-13.83</b>	<b>-35.41</b>	<b>-34.92</b>

concentration. The obtained  $\text{cmc}_{95}$ , in mole fraction, from its definition and from Eq. (8), is  $1.86 \times 10^{-4}$ , which agrees with the reported values of  $1.59 \times 10^{-4}$ – $1.77 \times 10^{-4}$  from calorimetric data [5].

Micelle size distributions are shown in Fig. 4 at three different concentrations. The probability density function plotted in is given by

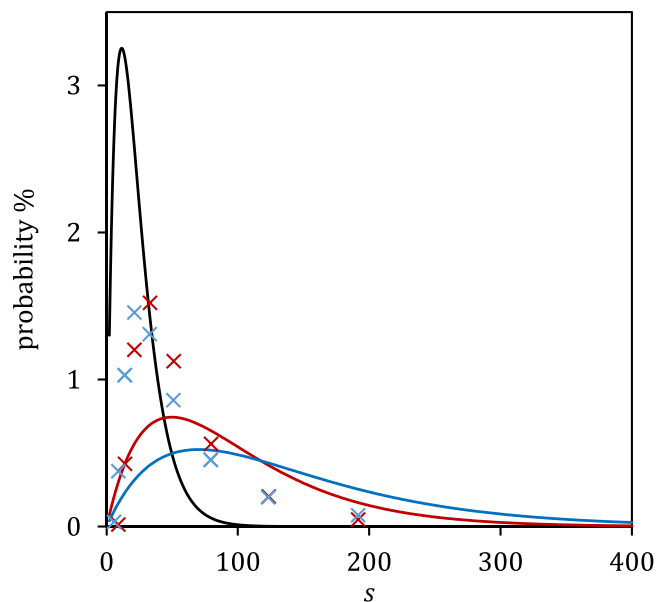
$$P(s) = \frac{s x_s}{\sum_n n x_n} \quad (18)$$

At a given total amphiphile concentration  $z$ , from the extremum condition for the first derivative of  $P(s)$ , the aggregation number at the peak of the distribution function is

$$s_{peak} = \left( \frac{g_a}{RT} - \ln x \right)^{-1} \quad (19)$$

$x$  being the free monomer mole fraction, which is a function of  $z$  (see Eq. (8)). The model can predict only one peak. It can be seen that the second derivative at peak is equal to  $-x_s/s_{peak}$ , which is always negative. Hence, this extremum is a maximum.

From Fig. 4, at  $\text{cmc}_{95}$ , the distribution has a sharp peak around  $s = 13$ , and the weight-average aggregation number  $\langle s \rangle_w$  is 15.7 with a variance of 11. The reported aggregation numbers from calorimetry are 19 [34] and 22–28 [35], which agree with our finding. For higher monomer concentrations, the distributions are flatter with high polydispersity. At total mole fractions of  $5.87 \times 10^{-4}$  and  $9.85 \times 10^{-4}$ , the calculated  $\langle s \rangle_w$  values are 98.9 and 140.4 with variances of 70 and 99, respectively. The reported  $\langle s \rangle_w$  data of Swope et al. [36], from dynamic light scattering experiments (DLS), are 65 and 77 for these two concentrations, respectively. Fig. 4 also shows their reported size distributions, which are narrower than ours. We believe that the differences in



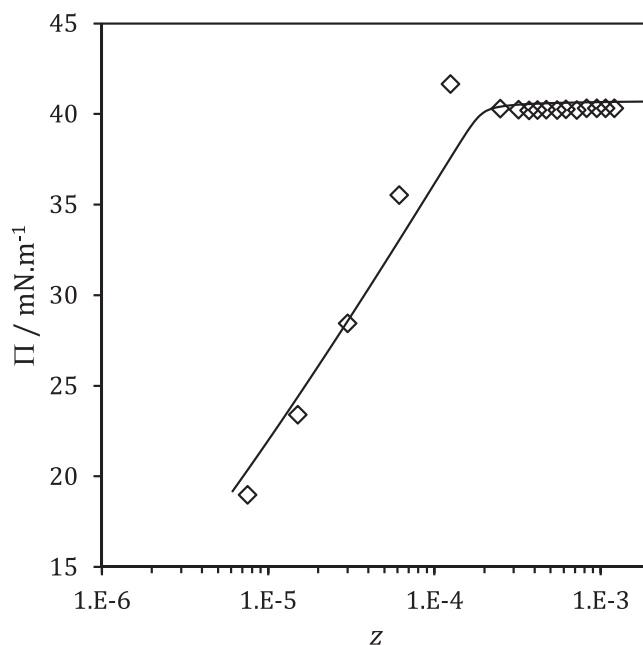
**Fig. 4.** Micelle size distribution, i.e., probability of finding an amphiphile in a micelle of size  $s$ , relative to the total micellized amphiphiles at total amphiphiles mole fractions of  $1.86 \times 10^{-4}$  ( $\text{cmc}_{95}$ , black),  $5.87 \times 10^{-4}$  (red), and  $9.85 \times 10^{-4}$  (blue). Continuous lines: this work. Crosses: Ref. [36].

size distribution may originate from the assumptions the authors made to infer the distribution from DLS data. They assumed, at first, that the micelles were spherical, while in our model, the micelles can grow into spherocylinders. In the Supporting information file of Ref. [36], the authors mention that different hypotheses regarding the shape of the micelles can produce different aggregation numbers from the same underlying measured data. Another possible source of the discrepancies is the hypothesis of ideal solution we used; at higher concentrations, the mass action expression of Eq. (2) must be corrected with activity coefficients due to inter-micellar interactions; the thermodynamic model employed here was developed to describe the dilute solution regime.

Finally, we employed the calculated constants in the correlation of the ST measured data with the adsorption isotherm of Eq. (9). The parameters  $b$  and  $x^\infty$  were regressed by minimizing the sum of the squared relative differences between the calculated and measured data. The comparison between the correlation and experiments is shown in Fig. 5, and the ST behavior as a function of surfactant concentration is very well-described. The regressed parameters  $b$  and  $x^\infty$  were  $3.15 \times 10^5 \text{ m}^2 \text{ mol}^{-1}$  and  $2.79 \times 10^{-10}$ , respectively, which are comparable to those obtained with four regressed parameters,  $2.58 \times 10^5 \text{ m}^2 \text{ mol}^{-1}$  and  $5.24 \times 10^{-10}$  [5], respectively. The parameters calculated by MD were able to predict the CMC, and the number of degrees of freedom of the model fitting for ST was reduced by two.

## 5. Concluding remarks

Molecular dynamics simulations combined with the thermodynamic integration method were performed to predict the Gibbs energy of micellization of pentaethylene glycol monoethyl ether ( $\text{C}_8\text{E}_5$ ) as a function of total surfactant concentration in aqueous solution. The parameters that quantifies the Gibbs energy contributions from amphiphiles infinitely dissolved, amphiphiles in the spherical caps of micelles and amphiphiles in the cylindrical body of micelles were determined, which allowed the prediction of the critical micelle concentration and the average aggregation numbers at different total monomer concentrations, via a phenomenological micellization model. The agreement with the experimental measurements of these properties at low amphiphile concentrations was very good. However, the calculated enthalpy of micellization was underpredicted by approximately 15%. Clearly, the



**Fig. 5.** Measured (symbols) [5] and correlated (line) surface pressures ( $\Pi$ ) of the  $\text{C}_8\text{E}_5$  at 298.15 K as a function of total amphiphile concentration ( $z$ ).

procedure presented here is applicable to other surfactants that present sphere-to-rod growth and to other interesting calculations, such as of the properties of mixed micelles of two or more surfactants.

### CRedit authorship contribution statement

**David Navarro-Aquino:** Conceptualization, Methodology, Software, Validation, Formal analysis, Data curation, Writing – original draft, Visualization. **Milton Medeiros:** Conceptualization, Methodology, Resources, Writing – review & editing, Supervision, Project administration, Funding acquisition.

### Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

### Acknowledgments

We are grateful for funding from Facultad de Química-UNAM PAIP 5000-9017 (M.M.); from DGAPA-UNAM PAPIIT IG101621 (M.M.); and from Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) Scholarship no. CVU 770744 (D.N.A.).

### Contributions

M.M. designed and directed the project. D.N.A. performed the simulations and their analysis and wrote the manuscript. All authors contributed to discussions.

### Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

### References

- [1] D. Evans, H. Wennerström, *The Colloidal Domain, Where Physics, Chemistry, Biology, and Technology Meet*, Wiley-VCH, New York, 1999.
- [2] P. Hiemenz, R. Rajagopalan. *Principles of Colloid and Surface Chemistry*, M. Dekker, New York, 1997.
- [3] A. Lukyanov, V. Torchilin, Micelles from lipid derivatives of water-soluble polymers as delivery systems for poorly soluble drugs, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 56 (2004) 1273–1289.
- [4] W. Parker, P. Song, Protein structures in SDS micelle-protein complexes, *Biophys. J.* 61 (1992) 1435–1439.
- [5] M. Medeiros, X. Marcos, A. Velasco-Medina, S. Perez-Casas, J. Gracia-Fadrique, Micellization and adsorption modeling of single and mixed nonionic surfactants, *Colloids Surf. A* 556 (2018) 81–92.
- [6] O. Glatter, G. Fritz, H. Lindner, J. Brunner-Popela, R. Mittelbach, R. Strey, S. U. Egelhaaf, Nonionic micelles near the critical point: micellar growth and attractive interaction, *Langmuir* 16 (2000) 8692–8701.
- [7] M. Velinova, D. Sengupta, A. Tadjer, S. Marrink, Sphere-to-rod transitions of nonionic surfactant micelles in aqueous solution modeled by molecular dynamics simulations, *Langmuir* 27 (2011) 14071–14077.
- [8] Y. Nikas, S. Puvvada, D. Blankschtein, Surface tensions of aqueous nonionic surfactant mixtures, *Langmuir* 8 (1992) 2680–2689.
- [9] S. Puvvada, D. Blankschtein, Theoretical and experimental investigations of micellar properties of aqueous solutions containing binary mixtures of nonionic surfactants, *J. Phys. Chem.* 96 (1992) 5579–5592.
- [10] N. Yoshii, K. Iwahashi, S. Okazaki, A molecular dynamics study of free energy of micelle formation for sodium dodecyl sulfate in water and its size distribution, *J. Chem. Phys.* 124 (2006), 184901.
- [11] L. Endter, Y. Smirnova, H. Risselada, Density field thermodynamic integration (DFTI): a “soft” approach to calculate the free energy of surfactant self-assemblies, *J. Phys. Chem. B* 124 (2020) 6775–6785.
- [12] X. Zhang, J.T. Kindt, Free energy of micellization of dodecyl phosphocholine (DPC) from molecular simulation: hybrid PEACH-BAR method, *J. Comput. Chem.* 42 (2021) 2221–2232.
- [13] W. Gelbart, A. Ben-Shaul, D. Roux, *Micelles, Membranes, Microemulsions, and Monolayers*, Springer-Verlag, New York, 1994.
- [14] S. Puvvada, D. Blankschtein, Molecular-thermodynamic approach to predict micellization, phase behavior and phase separation of micellar solutions. I. Application to nonionic surfactants, *J. Chem. Phys.* 92 (1990) 3710–3724.
- [15] R. Nagarajan, E. Ruckenstein, Theory of surfactant self-assembly: a predictive molecular thermodynamic approach, *Langmuir* 7 (1991) 2934–2969.
- [16] M.J. Abraham, T. Murtola, R. Schulz, S. Páll, J.C. Smith, B. Hess, E. Lindahl, GROMACS: high performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers, *SoftwareX* 1–2 (2015) 19–25.
- [17] L. Martínez, R. Andrade, E. Birgin, J. Martínez, PACKMOL: a package for building initial configurations for molecular dynamics simulations, *J. Comput. Chem.* 30 (2009) 2157–2164.
- [18] H. Lorentz, Ueber die anwendung des satzes vom virial in der kinetischen theorie der gase, *Ann. Phys.* 248 (1881) 127–136.
- [19] D. Berthelot, Sur le mélange des gaz, *C. R. Hebd. séances l’acad. Sci.*, vol. 126, 1898, pp. 1703–855.
- [20] H. Berendsen, J. Grigera, T. Straatsma, The missing term in effective pair potentials, *J. Phys. Chem.* 91 (1987) 6269–6271.
- [21] W. Jorgensen, D. Maxwell, J. Tirado-Rives, Development and testing of the opls all-atom force field on conformational energetics and properties of organic liquids, *J. Am. Chem. Soc.* 118 (1996) 11225–11236.
- [22] M. Rezaeisadat, A. Bordbar, R. Omidyan, Molecular dynamics simulation study of curcumin interaction with nano-micelle of PNIPAAm-b-PEG co-polymer as a smart efficient drug delivery system, *J. Mol. Liq.* 332 (2021), 115862.
- [23] A. Srivastava, O. Yañez, P. Cantero-López, Mixed micellization of bile salts and transglycosylated stevia and enhanced binding and solubility of non-steroidal anti-inflammatory drugs using mixed micelle, *J. Mol. Liq.* 311 (2020), 113341.
- [24] H. Priyashantha, Å. Lundh, A. Höjjer, G. Bernes, D. Nilsson, M. Hetta, K.H. Saedén, A.H. Gustafsson, M. Johansson, Composition and properties of bovine milk: a study from dairy farms in northern Sweden; Part II. Effect of monthly variation, *J. Dairy Sci.* 104 (2021) 8595–8609.
- [25] E. Lindahl, B. Hess, D. van der Spoel, M. Abraham, GROMACS user manual version 2016, *J. Mol. Model.* (2018).
- [26] H. Berendsen, J. Postma, W. van Gunsteren, A. DiNola, J. Haak, Molecular dynamics with coupling to an external bath, *J. Chem. Phys.* 81 (1984) 3684–3690.
- [27] S. Nosé, A unified formulation of the constant temperature molecular dynamics methods, *J. Chem. Phys.* 81 (1984) 511–519.
- [28] W. Hoover, Canonical dynamics: equilibrium phase-space distributions, *Phys. Rev. A* 31 (1985) 1695–1697.
- [29] E. Alami, N. Kamenka, A. Raharimihamina, R. Zana, Investigation on the microstructures in mixtures of water with the nonionic surfactants C8E5, C10E6, and C10E8 in the whole range of composition, *J. Colloid Interface Sci.* 158 (1993) 342–350.
- [30] J. Kirkwood, Statistical mechanics of fluid mixtures, *J. Chem. Phys.* 3 (1935) 300–313.
- [31] D. Frenkel, B. Smit, *Understanding Molecular Simulation*, Academic Press, San Diego, 2002.
- [32] P. Klimovich, M. Shirts, D. Mobley, Guidelines for the analysis of free energy calculations, *J. Comput. Aided Mol. Des.* 29 (2015) 397–411.
- [33] J. Hayter, M. Zulauf, Attractive interactions in critical scattering from non-ionic micelles, *Colloid Polym. Sci.* 260 (1982) 1023–1028.
- [34] B. Šarac, M. Bešter-Rogač, J. Lah, Thermodynamics of micellization from heat-capacity measurements, *Chem. Phys. Chem.* 15 (2014) 1827–1833.
- [35] J. Lah, M. Bešter-Rogač, T. Perger, G. Vesnaver, Energetics in correlation with structural features: the case of micellization, *J. Phys. Chem. B* 110 (2006) 23279–23291.
- [36] W.C. Swope, M.A. Johnston, A.I. Duff, J.L. McDonagh, Challenge to reconcile experimental micellar properties of the CnEm nonionic surfactant family, *J. Phys. Chem. B* 123 (2019) 1696–1707.