



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

**Modelado molecular de las interacciones de Ibuprofeno
y Naproxeno con ciclodextrinas en distintos solventes.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA

P R E S E N T A:

María Elvira Valencia Gil

ASESOR:

Dr. Rodolfo Gómez Balderas.

Co-ASESOR:

Dr. Patricio Rodrigo Rosales Limón.

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2023.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AGRADECIMIENTOS

A LA UNIVERSIDAD

Quiero expresar mi gratitud por darme los recursos y herramientas necesarias para recorrer este camino, que si bien ha no ha terminado, me ha podido demostrar que con constancia y esfuerzo uno puede llegar más lejos de lo que piensa. Además, me demostró que todas las experiencias vividas no siempre serán académicas.

Esta tesis se realizó gracias al apoyo de los proyectos PAPIIT IN221621; y el proyecto LANCAD UNAM-DGTIC-058.

AGRADECIMIENTOS PERSONALES

A mi asesor Rodolfo Gómez Balderas, usted formó parte importante de esta historia con sus aportes profesionales que lo caracterizan. Gracias por sus orientaciones. A mi co-asesor Patricio Limón por apoyarme y brindarme de su tiempo para realizar este proyecto. A ambos, gracias por su paciencia, por compartir sus conocimientos de manera profesional e invaluable, por su dedicación, perseverancia y tolerancia.

A mi familia, yo sé que no ha sido sencillo el camino, y que esto ha sido un esfuerzo de años, pero doy gracias a sus aportes y apoyo. Le agradezco a mi mamá Elvira Gil por esas veces que me llevabas a la escuela, por esforzarte siempre para que nunca nos hiciera falta nada, de verdad muchas gracias. A mi padre David Valencia por el apoyo, tus palabras de sabiduría y consejos. A mis abuelos Elvira Pérez y José Luis Gil, que aunque ya no estén conmigo, yo sé que siguen pendientes de mí y de todas, este también es su logro. A mi hermana Lucero Valencia Gil porque eres un pilar en mi vida y me inspiras a seguir adelante, te quiero.

Finalmente, a mis compañeros, colegas y amigos que me han demostrado que la vida está llena de experiencias. Gracias Gaona por ser un gran amigo y colega, por resolver mis dudas y explicarme lo que tal vez no comprendía. A Pao, Tony, Irving, Iván, Palomo, Lara y todos mis demás amigos, doy gracias por conocerlos y por todos esos momentos compartidos, que de alguna forma me han llevado hasta donde estoy ahora.

Y a Eheka, eres una persona muy importante en mi vida, y a pesar de que no estuviste en todo este camino, desde que formas parte de él, se ha vuelto más claro, más lindo. Me gustaría que me sigas acompañando.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	7
OBJETIVOS	10
Objetivo general	10
Objetivos particulares	10
MARCO TEÓRICO	10
Química computacional	10
<i>Métodos ab initio</i>	12
<i>Métodos DFT</i>	14
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos	16
<i>Ibuprofeno</i>	18
<i>Naproxeno</i>	19
Ciclodextrinas	20
Complejos de inclusión	24
<i>Termodinámica de inclusión</i>	25
<i>Aplicaciones</i>	27
Detalles computacionales	28
Modelado con diferentes funcionales	28
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	29
Validación del método	29
Fármacos Antiinflamatorios No Esteroides	30
Ciclodextrinas en fase gas y disolución	32
<i>Momentos dipolares</i>	32
<i>Geometría</i>	33
<i>Superficies de Potencial Electrostático y Geometrías</i>	34
Complejos de inclusión.	37
<i>Estructuras</i>	39
<i>SPEs de inclusión</i>	44
<i>Energías de inclusión</i>	46
CONCLUSIONES	61
REFERENCIAS	62
ANEXOS	69
Anexo 1. Simposio.	69
Anexo 2. Participación en la RMFQT.	70
Anexo 3. Orbitales HOMO y LUMO de las CD nativas.	71

RESUMEN

Las ciclodextrinas han sido de gran utilidad dentro del área farmacéutica siendo empleadas como transporte de una gran cantidad de diversos tipos de fármacos, así como agentes encapsulantes. En este trabajo se estudian en específico dos antiinflamatorios de uso regular en la vida cotidiana, siendo estos naproxeno e ibuprofeno; dado que ambos son prácticamente insolubles en agua resulta de gran interés el modificar sus propiedades mediante su combinación con ciclodextrinas.

Utilizando la teoría de funcionales de la densidad (DFT, por sus siglas en inglés) y junto a diversos funcionales; de entre los cuales con los que se obtuvieron mejores resultados en el proyecto resultaron ser B97D, y M06-2X. Con estos se puede establecer la geometría más estable y con esto llevar a cabo un análisis más exacto de las propiedades termodinámicas para los complejos formados. De igual manera y no menos importante, este trabajo también se enfoca en la revisión de las fuerzas que lideran las interacciones en la formación de los complejos como lo son las fuerzas de van der Waals y los puentes de hidrógeno, que demostraron una influencia significativa en la geometría del anillo de la ciclodextrina; así mismo, el uso de moléculas huésped catiónicas o aniónicas ha demostrado que éstas permiten facilitar la formación de complejos.

ABSTRACT

Cyclodextrins have been very useful in the pharmaceutical area, being used as transport for a large number of various types of drugs, as well as encapsulating agents. In this work, two anti-inflammatories of regular use in daily life are specifically studied, these being naproxen and ibuprofen; since both are practically insoluble in water, it is of great interest to modify their properties by combining them with cyclodextrins.

Using Density Functional Theory (DFT), along with a study of various functionals; of which the most fundamental in the project turn out to be B97D, and M06-2X, helped to establish the most stable geometry to carry out a more accurate analysis of thermodynamic properties of the formed complexes. Equally and no less important, this work also focuses in the review of the forces that lead interactions in complexes formation such as the Van der Waals forces and the hydrogen bonds, which demonstrated a significant influence on the cyclodextrin ring geometry; as well the use of cationic or anionic guest molecules have proved that charged molecules sometimes allows to ease the complexation.

INTRODUCCIÓN

La química computacional hace uso de modelos matemáticos para simular las interacciones entre los átomos. Actualmente su uso fomenta la resolución de problemas que ayudan a explicar el comportamiento de muchos modelos químicos. La química computacional maneja cálculos de alta complejidad e intenta predecir los valores de propiedades que normalmente pueden ser observadas experimentalmente. Es decir, procura obtener resultados con valor predictivo [1]. Para efectos de este proyecto se hizo uso de los métodos de la DFT para llevar a cabo el estudio de los llamados complejos de inclusión con ciclodextrinas y dos tipos de medicamentos antiinflamatorios: ibuprofeno y naproxeno.

Existen diversos tipos de ciclodextrinas (CDs) de las cuales la α CD, β CD y γ CD son las más comunes, entre ellas difieren en sus propiedades y características. Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos constituidos por moléculas de α -D glucopiranosas unidas por enlaces α -(1,4) y son nombradas de acuerdo al número de ésta que contengan en su estructura, correspondiéndole a: α CD (6 unidades), β CD (7 unidades) y γ CD (8 unidades) [2]. Las CD se forman por la acción de ciertas enzimas sobre la molécula del almidón [3].

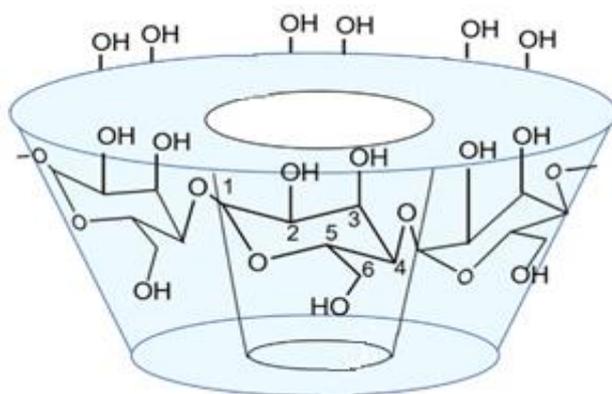


Figura 1. Conformación del enlace α 1-4 dentro de la estructura de las ciclodextrinas: α CD ($n=6$), β CD ($n=7$) y γ CD ($n=8$). Donde, n =número de unidades de α -D glucopiranosas. Nota: Solo se muestran las unidades frontales. (Patil, R. A., *et al.*, 2018).

El tipo de arreglos e interacciones que existen entre las unidades de glucosa en las CD les confieren una conformación de cono con una superficie

hidrofílica, lo que quiere decir que está cubierta por grupos hidroxilo primarios; por otro lado, en su interior contiene grupos secundarios que les confieren un carácter hidrofóbico. Este tipo de estructura de anillo macrocíclico facilita su uso como molécula huésped en la formación de los llamados complejos de inclusión [4].

Por ejemplo, en un medio acuoso la cavidad de la CD se halla ocupada por moléculas de agua; al ser apolar se produce una interacción desfavorable, por lo que es fácil que estas moléculas sean sustituidas por moléculas huéspedes menos polares, lo que da lugar al complejo de inclusión [5]. En el proyecto se hace hincapié en la modificación del medio en donde se encuentre la ciclodextrina para así poder observar las diferentes características y/o modificaciones que éste puede causar al anillo y a la molécula huésped.

La posibilidad de formar una amplia variedad de complejos de inclusión ha sido de mucha ayuda para su aplicación en la industria química. Los complejos de inclusión de moléculas de fármaco con ciclodextrinas usualmente provocan cambios favorables en las propiedades fisicoquímicas del fármaco, tales como la solubilidad, velocidad de disolución, la estabilidad y la biodisponibilidad [6]. La modificación de las propiedades de estas moléculas mejora su aplicación en diversas industrias como la de comida o en la ambiental, aunque principalmente son utilizadas en la industria farmacéutica. Las ciclodextrinas pueden ser usadas también como diluyentes, solubilizantes o ingredientes activos de tabletas.

Usualmente la estequiometría más común de los complejos de fármaco-CD es 1:1, es decir, una molécula de fármaco forma un complejo con una molécula de CD. La mayoría de los estudios de los complejos de ciclodextrinas se han limitado a estudiar complejos de α -, β -ciclodextrinas [7]. Así para efectos de este proyecto se estudian los tres tipos de ciclodextrinas en fase acuosa, y en gas; por otro lado, los complejos de inclusión fueron simulados exclusivamente con α -, β -ciclodextrinas.

Investigaciones han demostrado que el tamaño de la cavidad tiene una importancia significativa en la posibilidad de su formación [8]. Actualmente los métodos computacionales también han logrado ser una herramienta de gran

ayuda en los análisis de las interacciones “*host-guest*” dado que la teoría ayuda a corroborar resultados experimentales. Aunque de igual manera el tamaño de la macromolécula puede generar un problema en el tiempo de cálculo; se ha demostrado que la mecánica molecular y los métodos semi-empíricos han resultado ser los más calificados para el estudio de simulaciones de CD complejas [9]. No obstante, en este proyecto se llevará a cabo un modelado molecular por lo que resulta de mayor practicidad el emplear métodos *ab initio*.

Como otro de los objetivos de este proyecto, también se busca analizar y comparar los datos termodinámicos de los modelos realizados mediante el uso del paquete computacional Gaussian 09 [10] y GaussView 05 [11] con datos experimentales para así predecir la posible formación de los complejos de inclusión.

OBJETIVOS

Objetivo general

Llevar a cabo un estudio computacional, mediante métodos de química cuántica, de diversos complejos de inclusión utilizando ciclodextrinas y dos fármacos de uso común, para la evaluación de sus propiedades fisicoquímicas en diferentes medios.

Objetivos particulares

- Con la ayuda de métodos DFT, estudiar dos tipos de antiinflamatorios, naproxeno e ibuprofeno y la formación de complejos de inclusión con α - y β -ciclodextrinas.
- Examinar el efecto de diferentes disolventes en la deformación de los anillos de las α - y β -ciclodextrinas, así como su influencia en el momento dipolar de la molécula.
- Caracterizar la superficie de potencial electrostático de los complejos de inclusión para discutir su reactividad.
- Comparar y analizar las energías libres de Gibbs obtenidas por métodos teóricos y experimentales.

MARCO TEÓRICO

Química computacional

Diversos métodos computacionales han sido empleados a través de las últimas décadas, incluyendo el modelado de clústeres mediante mecánica cuántica (QM por sus siglas en inglés), mecánica cuántica/mecánica molecular (QM/MM), y QM/MM implementado con dinámica molecular (MD) [12].

Es bien sabido que la combinación de métodos de QM *ab initio* y campos de fuerza de MM abre una amplia área de aplicaciones en la descripción de la termodinámica y la catálisis, además, en combinación con dinámica molecular es posible una descripción dependiente del tiempo. La mecánica molecular (MM) por otro lado, es usualmente implementada con campos de fuerza de carga fija,

aunque se ha acumulado evidencia que la polarización de la región MM puede resultar importante en algunos casos [12].

En otras palabras, estos métodos permiten calcular un conjunto de propiedades moleculares, por ejemplo: la energía de un determinado arreglo de átomos, la geometría óptima de un sistema molecular (es decir, el arreglo geométrico de los núcleos considerados que brinde la energía más baja con el método de cálculo empleado) y otras propiedades moleculares (no todas ellas para todos los métodos) como pueden ser las frecuencias vibracionales y el momento dipolar [13].

En la química computacional, se utilizan ordenadores para calcular dónde están y cómo se comportan los electrones de los átomos y las moléculas. Una de las grandes ventajas de la química computacional es el gran ahorro de tiempo y dinero que supone [14].

La Química Teórica y Computacional es sin duda alguna una ciencia joven, que tiene sus orígenes en lo que inicialmente se conoció como Química Cuántica [15]. En 1925 Erwin Schrödinger desarrolló su famosa ecuación (Ecuación 1). El hecho de que la ecuación de Schrödinger fuese sólo resoluble para sistemas mono-electrónicos parecía una barrera insalvable y condenaba a la Química Cuántica a desarrollarse solo en aproximaciones [16].

$$i\hbar \frac{\partial \Psi}{\partial t} = \frac{\hbar^2}{2m} \frac{\partial^2 \Psi}{\partial x^2} + V(x)\Psi(x, t) \equiv \hat{H}\Psi(x, t) \quad \text{Ec. 1}$$

En efecto, no sólo era necesario desarrollar métodos matemáticos capaces de resolver aproximadamente la ecuación de Schrödinger para sistemas de varios cuerpos, era necesario calibrar la bondad y fiabilidad de los resultados por comparación con la evidencia experimental. En el primero de estos retos, las contribuciones geniales se iban sucediendo en una cascada imparable, de la mano de Hartree y de Fock y de la de Roothaan y Hall, secundados con no menos geniales ideas de Slater, Mulliken y Pauling. Hartree en 1930 resuelve la ecuación de Schrödinger para el átomo de He, describiendo cada electrón por una función (orbital) que no depende explícitamente del

movimiento instantáneo del otro electrón. Sin embargo, este método no satisfacía el principio de exclusión de Pauli, para lo que es preciso expresar dicha función de onda como un determinante. Será poco después Fock quien incorpore la anti-simetrización de la función de onda al método de Hartree, dando lugar al nacimiento del método de Hartree-Fock, que proporcionaría la primera descripción cuantitativa de la estructura electrónica de átomos polielectrónicos [16].

Aun así, este método presentaba sus limitaciones cuando se aplicaba a sistemas cada vez más complejos, hasta que Roothaan y Hall lograron resolver este problema, ellos propusieron desarrollar los orbitales de Fock en términos de un conjunto de funciones conocidas ahora como funciones base, por lo que ahora la función de onda ahora se reduce a la determinación de los coeficientes numéricos que combinan las funciones base para describir dicha función de onda; dando origen a los métodos *ab initio*.

Métodos *ab initio*

Los métodos *ab initio* han sido caracterizados como aquellos cálculos que parten de primeros principios o están basados en ecuaciones fundamentales de la física [17]; se considera que estos operan en una base completamente teórica, a diferencia de los métodos semiempíricos, los cuales, como lo indica su nombre incorporan parámetros empíricos establecidos dentro de sus cálculos. Los métodos *ab initio* toman en cuenta los efectos cuánticos y generalmente se basan en dos enfoques; el de la función de onda o el del funcional densidad.

En sus inicios los métodos *ab initio* utilizaban el enfoque de función de onda, pero este tenía sus limitaciones, entre ellas está la imposibilidad de resolver analíticamente las interacciones entre más de dos cuerpos. Por ejemplo, en el caso del átomo de hidrógeno, que es el único cuya función de onda puede ser calculada de forma exacta y analítica a primeros principios, debe resolverse la fuerza de atracción entre el núcleo y su único electrón, pero para átomos con mayor número de electrones, deben resolverse las interacciones entre ellos y con respecto al núcleo. Por esto, los átomos multielectrónicos se resuelven de manera aproximada; aquí es cuando comienzan a nacer métodos aproximados

cada vez más precisos: Variacional, Perturbativos, Hartree-Fock, coupled cluster, DFT con su respectiva escalera de Jacob, etc.

Así mismo, mediante el enfoque de probabilidad de electrones o densidad de carga se pueden determinar las propiedades de un sistema de muchos electrones mediante el uso de 'los funcionales' que en este caso es la densidad electrónica (distribución electrónica en el espacio) [16]. Cabe señalar que los funcionales, son funciones cuyo dominio es un conjunto de funciones.

Además, con lo que respecta al funcional de la densidad, éste no intenta calcular la función de onda molecular, si no que calcula la densidad de probabilidad electrónica molecular y la energía electrónica molecular a partir de ella; por lo que se puede establecer que la densidad es una propiedad de este funcional. [18]

No obstante, el lado positivo de este enfoque es que trata a los electrones de alrededor del núcleo como una nube homogénea y la solución para este modelo, en principio, es general. Es decir, puede ser resuelta de una vez y la solución es válida para todos los átomos. Además, la densidad electrónica es un observable físico, mientras que la función de onda de una molécula o átomo no es un observable.

Como se puede notar, los métodos llamados *ab initio* se diferencian de los semiempíricos y suelen considerarse superiores, en la medida que no se sustentan en la calibración con respecto a parámetros medidos experimentalmente.

En términos generales, debido al costo computacional, los cálculos *ab initio* son hasta mil veces más lentos que los semiempíricos, por lo que usualmente se emplean para tratar sistemas inferiores a 100 átomos [19]. Por consiguiente, debido a las limitaciones propias de los métodos *ab initio*, éstos se emplean sólo a nivel de molécula simple (aunque los avances tecnológicos nos han permitido hacer cálculos con sistemas cada vez más grandes, utilizando métodos *ab initio*).

Métodos DFT

La teoría de los funcionales de la densidad se desarrolló como un enfoque alternativo a la función de onda. La misma se basa en el funcional que captura la densidad de probabilidad de electrones o densidad de carga y distribución electrónica en el espacio [19].

Esta teoría está aplicada a sistemas electrónicos; es un procedimiento intrínsecamente variacional, alternativo a la solución de la ecuación de Schrödinger, donde el funcional de la energía electrónica es minimizado con respecto a la densidad electrónica. Es uno de los métodos más utilizados en los cálculos cuánticos de la estructura electrónica de la materia, tanto en la física de la materia condensada como en la química cuántica [16]. Los métodos DFT incluyen el término de correlación electrónica y actualmente son considerados como el punto óptimo entre costo computacional y exactitud, convirtiéndolos en la elección más popular para el cálculo de propiedades moleculares de variados sistemas químicos de interés.

La base de la DFT se sustenta en los teoremas Hohenberg-Kohn; el primero de ellos afirma que la energía del estado electrónico fundamental de un sistema, viene dada por su densidad electrónica $\rho(\vec{r})$, la cual corresponde al cuadrado de ψ , $\rho(\vec{r}) = |\psi(\vec{r})|^2$. En otras palabras, existe una correspondencia 1:1 entre la densidad electrónica y el hamiltoniano de un sistema molecular.

Por ende, la energía es un funcional único de $\rho(\vec{r})$ y se expresa de la siguiente manera:

$$E[\rho(\vec{r})] = F[\rho(\vec{r})] + \int \rho(\vec{r})v(\vec{r})d\vec{r}$$

donde:

$$F[\rho(\vec{r})] = T_e[\rho(\vec{r})] + E_{ee}[\rho(\vec{r})]$$

$$E_{Ne}[\rho(\vec{r})] = \int \rho(\vec{r})v(\vec{r})d\vec{r}$$

$T_e[\rho]$ = energía cinética de los electrones. $E_{ee}[\rho]$ = interacción electrón-electrón y $E_{Ne}[\rho]$ = energía de interacción núcleo-electrón, es decir, la interacción entre una densidad electrónica $\rho(\vec{r})$ y un potencial externo $v(\vec{r})$

generado por los núcleos. Además $F|\rho(\vec{r})|$ es conocido como el funcional universal ya que contiene los términos de la energía cinética electrónica, así como de la repulsión inter-electrónica. Por otra parte, el segundo teorema asegura un principio variacional para la DFT, en el cual se demuestra que una densidad electrónica de estado fundamental, asociada a un potencial externo es aquella que minimiza el funcional de energía $E[\rho]$. [19]

Un trascendental paso para impulsar el uso de métodos DFT fue la introducción de orbitales por Kohn y Sham. La idea básica es la introducción de un sistema hipotético de N electrones no-interactuantes, para el cual la solución exacta a la ecuación de Schrödinger es dada por un determinante de Slater formado por orbitales moleculares ϕ_i . Para este caso hipotético la funcional de energía cinética $T_s[\rho]$ viene dada por la siguiente expresión:

$$T_s[\rho] = \sum_{i=1}^N \langle \phi_i | -\frac{1}{2} \nabla^2 | \phi_i \rangle$$

La densidad entonces puede ser escrita también en términos de un conjunto de funciones mono-electrónicas y orbitales como:

$$\rho(\vec{r}) = \sum_{i=1}^N |\phi_i(\vec{r})|^2$$

La clave del método de *Kohn-Sham* es el cálculo de energía, bajo la suposición de electrones no-interactuantes, hay que mencionar que la diferencia entre la energía cinética exacta y la calculada asumiendo orbitales, es pequeña y se incluye en el término de energía de intercambio y correlación E_{xc} .

En aspectos generales la expresión para esta energía en la DFT viene dada por:

$$E_{DFT}[\rho] = T_s[\rho] + E_{Ne}[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho]$$

por lo que para $E_{xc}[\rho]$:

$$E_{xc}[\rho] = (T_e[\rho] - T_s[\rho]) + (E_{ee}[\rho] - J[\rho])$$

En donde el primer paréntesis corresponde a la correlación cinética, siendo esta la diferencia entre la energía cinética electrónica exacta $T_e[\rho]$ y la aproximada

$T_S[\rho]$, mientras que el segundo contiene la diferencia entre la repulsión inter-electrónica total $E_{ee}[\rho]$ y una interacción coulombica $J[\rho]$. [19]

Un beneficio de la DFT, es que la densidad es una magnitud mucho más simple que la función de onda y por lo tanto más fácil de calcular y en la práctica son accesibles sistemas mucho más complejos: la función de onda de un sistema de N electrones depende de 3N variables, mientras que la densidad electrónica sólo depende de 4 variables [20].

Es por esto, que la mayor virtud de la 'teoría del funcional de la densidad' reside en que sienta las bases para la reducción del problema de los N-cuerpos, que implica pasar de considerar N electrones con 3N dimensiones espaciales y una variable temporal (4N variables) a la de sólo tres dimensiones espaciales (x, y, z) por medio del empleo de los funcionales de la densidad electrónica [20]. Además, la función de la densidad electrónica es un observable y puede determinarse experimentalmente por difracción de rayos X o bien, por difracción de electrones: lo que permitiría una contrastación experimental de los resultados.

Por otro lado, una desventaja es que, salvo los casos más simples, no se conoce de manera exacta el funcional que relaciona esta densidad con la energía del sistema. En la práctica, se usan funcionales que se han comprobado que dan buenos resultados [21]. Estos proporcionan descripciones aproximadas bastante adecuadas de los enlaces químicos en una amplia variedad de sistemas, además permiten tratar estados excitados y sistemas más cercanos a la realidad, con una demanda razonable de tiempo, así como de recursos computacionales.

En conclusión, los métodos *ab initio* y DFT pueden tratar sistemas cada vez más grandes con precisión, no obstante, siguen quedando muchos sistemas interesantes que exceden sus límites y que sólo pueden abordarse mediante métodos semiempíricos.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Los Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs) representan uno de los grupos farmacológicos más consumidos en el mundo [22]. Sin embargo, en muchas ocasiones son infrautilizados o se abusa de ellos, siendo a veces

innecesaria su prescripción. Cada día, más de 30 millones de personas toman medicamentos pertenecientes a este grupo para el alivio del dolor, inflamación y artritis [23]. Estos medicamentos difieren de los esteroideos en su estructura y en la menor cantidad de efectos secundarios que producen [24]. Los AINEs, son un grupo amplio y heterogéneo de compuestos químicos que tienen propiedades antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias en el organismo.

Estos son particularmente efectivos cuando la inflamación ha causado sensibilización de los receptores del dolor y daño tisular [24]. Aunque su eficacia es mucho menor que la de los opioides, al no producir depresión respiratoria ni dependencia, se los considera una mejor opción.

Existen similitudes y diferencias entre los AINEs, aunque en general estos agentes se absorben completamente por vía oral; se unen con alta afinidad a la albúmina y tienen un volumen de distribución pequeño [25]. Fue observado que el naproxeno y el ibuprofeno tienen acciones antiinflamatorias semejantes, dependiendo de la dosis y la concentración plasmática, sin embargo, esto no explica la variación individual en la respuesta a estos y otros fármacos.

No se puede demostrar aún una diferencia farmacocinética entre los pacientes que responden a AINEs y los que no. Con respecto a la vida media de estos agentes, se pueden dividir en dos grupos de acuerdo a su vida media de eliminación. Los de vida media corta (menos de 6 horas) y los de vida media larga (más de 10 horas) [25]. Es sabido que el ibuprofeno pertenece al grupo de vida media corta y el naproxeno a los de vida media larga.

Así mismo, el ibuprofeno y el naproxeno son conocidos como fármacos de primera elección porque es menos probable que causen irritación gástrica y ulceración, un efecto secundario común en los AINEs [24]. A continuación, en la Tabla 1 se muestra la eficacia de los efectos esperados en aquellos fármacos derivados del ácido propiónico, como se puede notar, el ibuprofeno y el naproxeno presentan una alta efectividad y duración en comparación con otros AINEs.

Tabla 1. AINEs; clasificación, dosis, duración del efecto y otros efectos [26].

Fármaco	Dosis VO [mg]	Duración [h]	Analgesia	Anti-inflamatorio	Anti-pirético
<i>DERIVADOS DEL ÁCIDO PROPIÓNICO</i>					
<i>Ibuprofeno</i>	200-800	8-12	+++	+++	+++
<i>Naproxeno</i>	250-500	8-12	+++	+++	++
<i>Ketoprofeno</i>	50-100	6-8	++	+++	+

Ibuprofeno

El ibuprofeno (Hibu) es uno de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) más usados en la actualidad dado que posee propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Fue creado por el grupo de científicos de la compañía Boots en 1960.

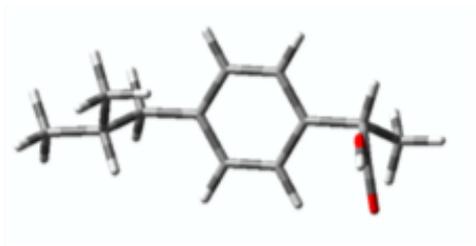


Figura 2. Estructura química del Ácido α -metil-4-(2- metilpropil) bencenacético, mejor conocido como Ibuprofeno.

Desde la aprobación del ibuprofeno por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés), este es considerado la primera opción al adquirir un medicamento antiinflamatorio para tratar dolor leve y moderado [27].

Asimismo, el Hibu es uno de los medicamentos antiinflamatorios catalogados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como esenciales [24]. Los medicamentos considerados esenciales sirven para tratar afecciones prioritarias de la población y su principal diferencia con respecto a otros derivados del ácido propiónico, radica en sus características farmacocinéticas.

El ibuprofeno puede enlazarse a proteínas plasmáticas en un 99%, lo que significa que también tiene un alto grado de enlace con compuestos enantioselectivos como lo son las ciclodextrinas o algunos polisacáridos; esto se debe a las interacciones entre la superficie de la CD o la molécula de interés y el fármaco [28].

Las propiedades físicas y químicas de los fármacos condicionan mucho los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción, por lo que son de gran importancia en cuanto a la biodisponibilidad del fármaco. Por ello, de la solubilidad del medicamento en agua y lípidos, dependerá el grado de absorción a través de las membranas, la acumulación en depósitos grasos (distribución) o la velocidad de eliminación [29].

Como un ejemplo de la modificación de las propiedades del fármaco puede mencionarse la combinación con L-arginina, que acelera la velocidad de absorción. Provocando una fuerte unión a la albúmina (alrededor del 99%) [28].

En la actualidad, la industria farmacéutica está muy interesada en la producción de medicamentos quirales, esto significa que se quiere fabricar medicamentos que solo contengan un enantiómero y no la mezcla racémica, siendo que ocasionalmente un enantiómero tiene mayor efectividad que el otro [30]. Por ejemplo, es sabido que para el Hibu el isómero R no tiene acción antiinflamatoria y se convierte en S lentamente en el cuerpo [24].

El ibuprofeno es el prototipo de los derivados del ácido propiónico, se absorbe rápido por vía gastrointestinal, alcanzando su pico de actividad de 1 a 2 h, además es bien sabido que el alimento afecta poco la biodisponibilidad de este agente.

Naproxeno

El naproxeno (HNap) es un derivado del ácido propiónico con actividad analgésica y antiinflamatoria, fue introducido al mercado por Syntex en 1976, además es uno de los fármacos más conocidos hasta la fecha [31]. Se aprobó inicialmente para uso con receta hasta que recibió la aprobación como medicamento de venta libre en 1994.

Desde un principio ha sido ampliamente usado en el tratamiento de enfermedades reumáticas y en enfermedades inflamatorias degenerativas de las articulaciones. Así mismo su uso como un buen sustituto a la aspirina es muy frecuente, debido a que presenta un índice más alto de tolerancia en los pacientes [32].

Su estructura química posee un átomo de carbono α asimétrico y, por lo tanto, presenta isomería, siendo sus enantiómeros el S-naproxeno y R-naproxeno. Estudios clínicos han demostrado que la actividad fisiológica del S-naproxeno es 28 veces mayor que la de R-naproxeno [33], por lo que se provee al mercado, como enantiómero aislado. Cabe señalar que la muy baja solubilidad del naproxeno en agua causa efectos indeseables en la mucosa gástrica, al administrarse por vía oral [34].

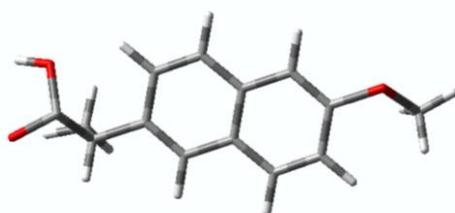


Figura 3. Estructura química del Ácido 6-metoxi- α -metil-2-naftalenacético, mejor conocido como Naproxeno.

Diversos estudios y colaboraciones han demostrado que la absorción del naproxeno se ve reducida considerablemente por la presencia de comida o la administración concomitante de gel de hidróxido de aluminio y magnesio o bicarbonato de sodio. Esencialmente, también se ha demostrado que la administración oral o intravenosa del naproxeno hace posible su completa absorción [32].

Ciclodextrinas

Las ciclodextrinas (CDs) han sido de gran utilidad dentro del área farmacéutica siendo empleadas como transporte de una gran cantidad de diversos tipos de fármacos, así como agentes encapsulantes [35]. Son sustancias sintéticas, en forma de polvo fino cristalino, blanco, con un sabor dulce, y no son tóxicas; se obtienen por degradación enzimática de uno de los

polisacáridos esenciales, el almidón. En resumen, son oligosacáridos cíclicos formados por unidades de glucopiranososa, constituidas solamente por un número discreto de estas moléculas [36].

Existen distintas clases de ciclodextrinas, por una parte, las CDs nativas son α -ciclodextrina (α CD), β -ciclodextrina (β CD) y γ -ciclodextrina (γ CD) (Figura 4). Entre ellas difieren en el tamaño del anillo y consisten en seis, siete y ocho unidades de glucopiranososa, respectivamente. Además, existen otros tipos de CDs derivadas de las nativas, un ejemplo es la 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (2HP- β CD) [37].

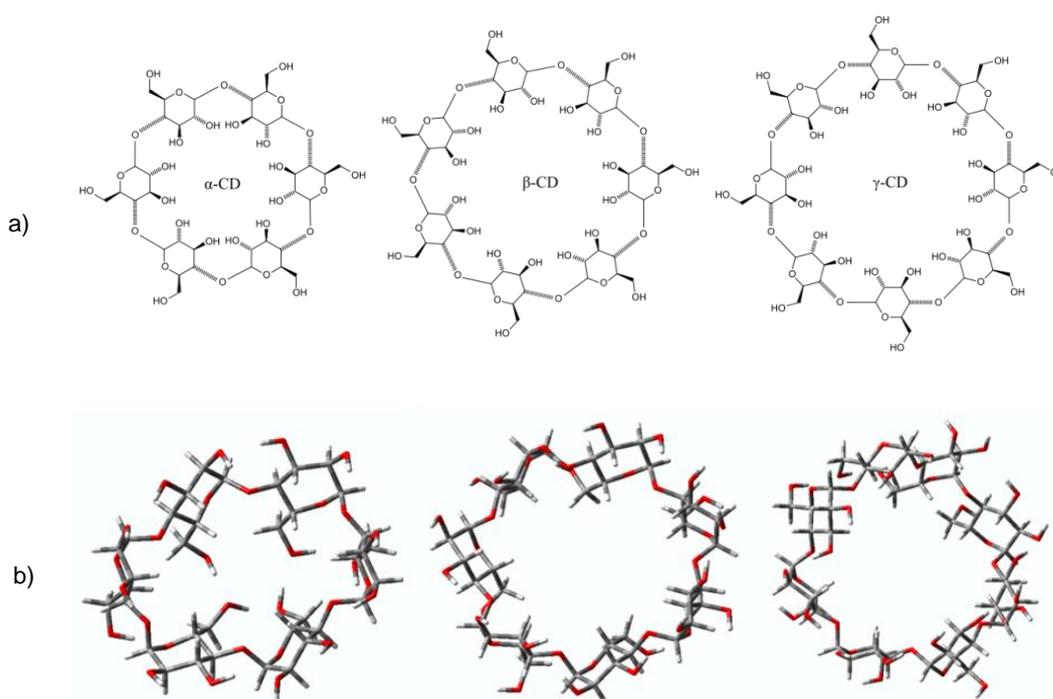


Figura 4. Las 3 ciclodextrinas nativas, a) esquema b) modelo molecular α , β y γ CDs respectivamente.

La forma de cono truncado de las CDs, se debe a la configuración 4C_1 (conformación de silla) de las unidades de glucopiranososa; haciendo así que los grupos hidroxilo secundarios queden alineados a la abertura más ancha del cono, mientras que los hidroxilos primarios, hacia la abertura más estrecha (Figura 5) [37].

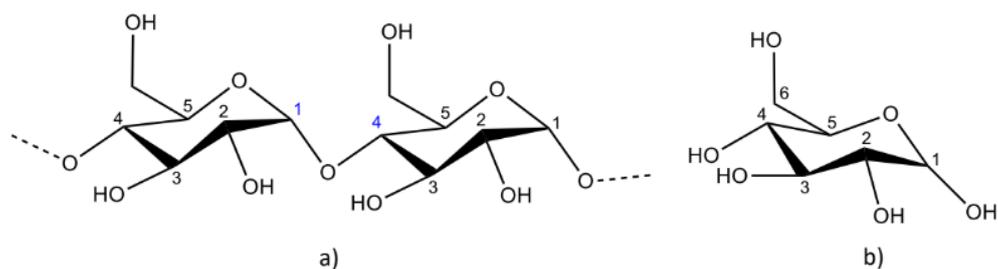


Figura 5. a) Enlace α -1,4 glucosídico, b) unidades de α -D-glucopiranososa.
(Horikoshi, Kki. 1979).

El tipo de interacciones y arreglos que existen entre las unidades de glucosa en las CDs les confieren una estructura cónica con una superficie hidrofílica, lo que significa que está cubierta por grupos hidroxilo primarios. A su vez, en su interior contienen grupos secundarios que les confieren un carácter hidrofóbico, es por eso que dentro de su cavidad se alinean los oxígenos e hidrógenos que participan en el enlace glucosídico, creando un ambiente lipofílico. Este tipo de arreglo a manera de anillo macrocíclico, facilita su uso como molécula huésped en la formación de los llamados complejos de inclusión, en los cuales su formación es posible con la molécula entera del fármaco o solo una porción de ella [38].

En otras palabras, la cavidad está revestida por átomos de hidrógeno y “puentes de oxígeno glucosídico”, respectivamente [39]. Los pares de electrones no enlazantes del enlace glucosídico están dirigidos directamente hacia el interior de la cavidad, lo que contribuye a que se produzca allí una alta densidad de electrones; de igual manera le confiere características de base de Lewis.

El grupo C-2-OH de una unidad de glucopiranososa puede formar puentes de hidrógeno con el grupo C-3-OH de otra unidad adyacente. En la molécula de β CD un cinturón secundario se forma gracias a estos puentes de hidrógeno, razón por la cual, la estructura de la β CD es más rígida que las demás ciclodextrinas nativas. La formación de este enlace intramolecular de hidrógeno es probablemente la explicación para la baja solubilidad en agua de esta ciclodextrina en comparación con las nativas. Por otro lado, en la α CD el cinturón de enlaces de hidrógeno está incompleto porque una unidad de glucopiranososa

está desorientada; en consecuencia, solo se forman simultáneamente cuatro de los seis enlaces de hidrógeno. La γ CD es una estructura más flexible, no coplanar y por tanto es la más soluble de las tres [40].

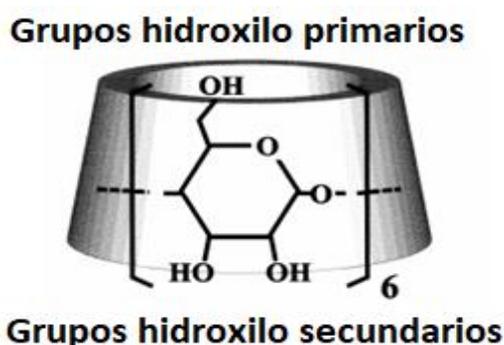


Figura 6. Estructura esquemática de una α -CD. (Yasuda, S., et al 1999).

Como dato adicional podemos mencionar una de las muchas características de las CDs; estas cristalizan en agua y en soluciones acuosas de alcoholes. Además, ha sido demostrado que las cavidades de las CDs cristalizadas en agua no están vacías, sino que son ocupadas por moléculas de agua [41].

Por otro lado, su encapsulación molecular sin precedentes ha sido ya ampliamente usada en muchos productos industriales, tecnologías y métodos analíticos; esto, gracias a su amplia variedad de derivados, por lo que resulta bastante fácil y práctico diferenciar su utilidad, así como su aplicabilidad de acuerdo a su toxicidad y distintas propiedades.

La popularidad de las ciclodextrinas está principalmente atribuida a su capacidad de inclusión y a la habilidad de mejorar propiedades fisicoquímicas específicas de las moléculas huésped, como su estabilidad y solubilidad [42].

Para el fin del siglo XX las ciclodextrinas empezaron a ser producidas y utilizadas de manera industrial, puesto que su proceso de fabricación es relativamente fácil y a lo largo del tiempo se ha ido abaratando, además se han desarrollado métodos y tecnologías de producción más amigables con el medio ambiente [39].

Complejos de inclusión

La formación de un complejo de inclusión es el resultado de un equilibrio de asociación/disociación entre el huésped libre, el anfitrión libre y el complejo; lo cual se rige por el valor de una constante de formación K [43].

El valor de la constante de equilibrio (K) indica que la reacción es predominante, de forma que cuanto mayor sea su valor, mayor es la tendencia a que se formen los productos de la reacción y menor será la cantidad de los reactivos que permanezcan.

Usualmente la estequiometría más común de los complejos de fármaco-CD es 1:1, es decir, una molécula de fármaco forma un complejo con una molécula de CD; aunque también existen diversos estudios utilizando complejos 2:1 (Figura 7). No está de más señalar que la mayoría de la investigación en ciclodextrinas se han limitado a estudiar complejos de α , β -CDs [44].

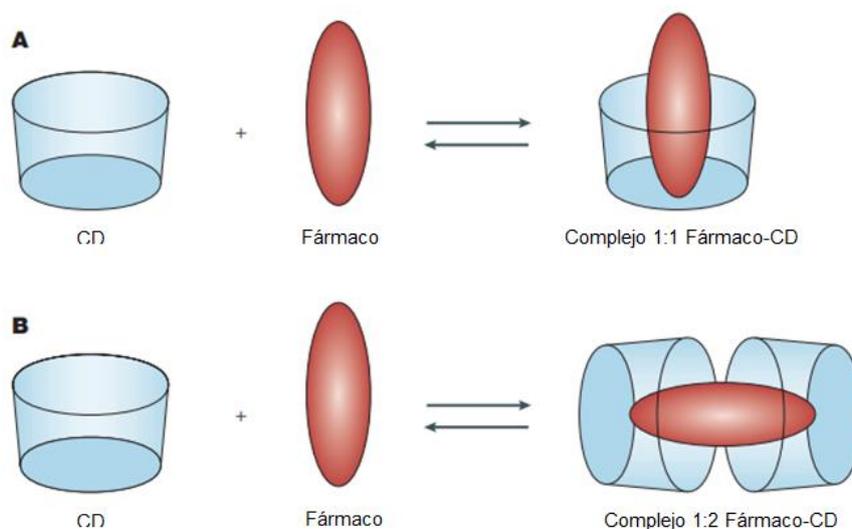


Figura 7. Ilustración esquemática de la asociación de la CD y un fármaco para formar un complejo de inclusión. (Davis, M. & Brewster, M., 2004).

El complejo de inclusión depende de varios factores como son: fisicoquímicos, estructura del huésped, el tipo de ciclodextrina, la temperatura y el pH. Por otro lado, las moléculas huésped pueden incluirse completa o parcialmente dentro de la cavidad según las fuerzas involucradas, incluidas las interacciones electrostáticas, van der Waals e hidrófobas, la formación de

puentes de hidrogeno, la exclusión de las moléculas de agua de alta energía unidas a la cavidad y la interacción de transferencia de carga [45].

La cavidad hidrófoba de la ciclodextrina resulta muy útil al formar complejos con moléculas de igual naturaleza, pero de menor tamaño. De esta forma, las CDs pueden formar compuestos cristalinos a partir de moléculas orgánicas huésped en estado sólido, líquido e incluso gaseoso [46].

Termodinámica de inclusión

La energía, el trabajo, y el calor son los conceptos fundamentales de la termodinámica. La energía se define como la capacidad de un sistema para realizar un trabajo. Por otro lado, el calor es una manera de transferencia de energía en un sistema en virtud de la diferencia de temperatura. A cualquier otro mecanismo de transferencia de energía en un sistema se le llama trabajo; es importante remarcar que el trabajo en termodinámica siempre representa un intercambio de energía entre un sistema y su entorno.

No está de más recordar que la entropía es una propiedad que indica la dirección natural de un proceso, ya que es una medida de la capacidad de un sistema para realizar un trabajo útil. La entropía se relaciona con el grado de desorden de un sistema; cuanto más desorden está presente, mayor será la entropía [47].

Ahora bien, es evidente en la vida cotidiana que algunos procesos ocurren espontáneamente y otros no; es así como la segunda ley de la termodinámica se ocupa de la descripción matemática de la dirección del cambio espontáneo. Existe una propiedad de un sistema que caracteriza si el cambio ocurrirá espontáneamente o no, a la cual se le denomina energía libre de Gibbs. La energía interna por otro lado, muestra qué cambios son permisibles (es decir, aquellos cambios donde se conserva la energía) [48].

Podemos enunciar la segunda ley de la termodinámica en términos de la entropía como "Durante cualquier proceso, la entropía del universo solo puede aumentar o permanecer constante, lo que se puede representar como $\Delta S \geq 0$ ". En otras palabras, para cualquier proceso espontáneo el cambio de entropía del

sistema debe ser mayor o igual a cero, sin embargo, una reacción química espontánea puede resultar en un cambio negativo en la entropía [48].

$$\Delta S_{alrededores}^0 = \frac{-\Delta H_{sist}^0}{T} \quad (i)$$

$$\Delta S_{universo}^0 = \Delta S_{sist}^0 + \Delta S_{alrededores}^0 \quad (ii)$$

Sustituyendo (i) en (ii) se obtiene:

$$\Delta S_{univ}^0 = \Delta S_{sist}^0 - \frac{\Delta H_{sist}^0}{T}$$

Multiplicando ambos lados de la ecuación todo por $-T$:

$$-T\Delta S_{univ}^0 = -T\Delta S_{sist}^0 + \Delta H_{sist}^0$$

$$\Delta G_{sist}^0 = \Delta H_{sist}^0 - T\Delta S_{sist}^0$$

Se observa claramente que en el lado derecho se tiene una expresión que depende de las propiedades del sistema, a la que Gibbs llamó cambio de energía libre.

Es así que la energía libre de Gibbs (o entalpía libre) resulta una función de estado extensiva con unidades de energía, y nos da la condición de equilibrio y de espontaneidad para una reacción química (a presión y temperatura constantes) [49]. En otras palabras, es la energía potencialmente disponible para realizar un trabajo, de manera que determina la espontaneidad de una reacción, se define como:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

El cambio de energía de Gibbs (ΔG) se utiliza para determinar si una reacción es espontánea o no; en este caso, si la formación del complejo se da de manera espontánea. Se establece para una reacción, que se desarrolla a temperatura y presión constante:

- Si ΔG es negativo ($\Delta G < 0$); la reacción de formación es espontánea y sucede en el sentido que está escrita.

- Si ΔG es positivo ($\Delta G > 0$); la reacción de formación no es espontánea en el sentido que está escrita.
- Si $\Delta G = 0$; el sistema reaccionante está en equilibrio, la reacción no tiende a producirse en ningún sentido.

Aplicaciones

En las formulaciones parenterales, las CDs se han utilizado para producir preparaciones estables y solubles de fármacos que de otro modo se habrían formulado con un solvente no acuoso. Se ha demostrado que aumentan la solubilidad en agua del medicamento; para mejorar la estabilidad acuosa; y para reducir la irritación local.

La encapsulación en ciclodextrinas ha sido explotada ventajosamente para reducir la toxicidad, controlar el rango de liberación y mejorar la palatabilidad de las moléculas de interés. Gracias a la formación de estos complejos de inclusión la concentración crítica micelar del huésped se ve incrementada. Otro punto a favor de las ciclodextrinas es que al ser quirales pueden ser usadas para diferenciar especies enantioméricas a través de la formación complejos diastereoméricos [50].

Se utilizan para evitar la descomposición de compuestos lipofílicos sensibles a la luz, el oxígeno y el calor, estabilizar fragancias, sabores, vitaminas y aceites esenciales, suprimir olores y sabores no deseados [51].

La capacidad de las ciclodextrinas para almacenar gases en su cavidad se conoce desde hace tiempo, datando de 1987 cuando se patentó la encapsulación de dióxido de carbono en Japón anticipando su uso en cosmética, productos de limpieza y cuidado personal. Entre todos los tipos de ciclodextrinas, las α CD fueron la elección ideal porque sus gases tienen un peso molecular bajo y un tamaño pequeño, a diferencia de las β CD, las cuales tienen una mayor dimensión en su cavidad y por lo tanto no cumple con los requerimientos para albergar gases [52].

METODOLOGÍA

Detalles computacionales

Para abordar la caracterización y optimización de la geometría de los anillos, al igual que de los complejos se tomaron en cuenta las siguientes consideraciones. Primeramente, las estructuras base de los tres tipos de ciclodextrinas utilizados fueron obtenidas del *Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank* (RCSB-PDB) [53] y posteriormente adaptadas a la interfaz GaussView 5.0 (GV5) [54].

Ulteriormente se realizaron cálculos para la optimización de la geometría para los tres tipos de ciclodextrinas nativas (α , β y γ) con la implementación de diferentes funcionales DFT, siendo estos B3LYP, B97D, B3PW91 y M062X. Los cálculos para las estructuras de las 3 ciclodextrinas nativas fueron llevados a cabo con todos estos funcionales junto con la base Gaussiana 6-31G(d,p) y mediante el uso del paquete de química cuántica Gaussian 09 [55]. Esto se realizó meramente con fines ilustrativos ya que solo fueron utilizadas las estructuras optimizadas de CDs α y β para los cálculos de simulación.

A fin de evitar confusión y aglomeración de datos en la comparación de geometrías y energías entre los diferentes funcionales utilizados fueron realizados diferentes cálculos con el complejo de inclusión (β CD-benceno). Utilizando los datos recabados y con fines comparativos, se prefirió el uso de los funcionales B97D y M062X junto con la base Gaussiana 6-31G(d, p) a los cuales se les realizó una validación de método con un complejo ya estudiado en la literatura (β CD-benceno). Estos niveles de teoría se utilizaron para llevar a cabo todos los modelados posteriores. Debido a la similitud entre los resultados obtenidos con los diferentes funcionales utilizados, por simplicidad, sólo se reportarán los resultados obtenidos con B97D para las superficies de potencial electrostático y modelos moleculares.

Modelado con diferentes funcionales

Antes de empezar a discutir las interacciones de las estructuras simuladas no está de más recordar que la optimización de geometrías consiste en la modificación sistemática de las coordenadas atómicas de un modelo, dando

como resultado una geometría donde las fuerzas netas en la estructura son iguales a cero [56].

Como ya se mencionó, la optimización de las 3 CD nativas es necesaria para poder llevar a cabo los cálculos del complejo de inclusión. Ahora bien, para objetos de este proyecto, solo se estudiaron las interacciones con las CDs α y β . Primeramente, es necesario analizar y optimizar su estructura como moléculas anfitrión. Al referirse a la literatura se puede hacer notar que los métodos de cálculo más usados para este tipo de moléculas son: B3LYP, B97D, M062X [57]; razón por la que, como ya se mencionó, se tomaron como los funcionales principales para llevar a cabo los primeros cálculos de optimización para las estructuras de las ciclodextrinas nativas. Estas modelaciones se realizaron en Gaussian 09, haciendo uso de la base 6-31G(d, p), dado que es muy común en cálculos de compuestos orgánicos que incluyen C, N, O e H.

Por otro lado, la validación del método se realiza para asegurar la exactitud de los cálculos realizados; en este caso, se llevó a cabo con un modelo de benceno (benceno- β CD), el cual fue introducido de diferentes formas a la ciclodextrina y sus geometrías correspondientes fueron optimizadas. Estos cálculos fueron realizados para los funcionales B97D y M062X haciendo uso de la base 6-31G(d, p), además, fueron comparados con resultados experimentales para darles validez.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Validación del método

Una validación es la confirmación y provisión de evidencia objetiva de que se cumplen los requisitos para un uso o aplicación prevista [58].

Realizar un modelo con benceno como la molécula huésped demuestra que de igual manera el tamaño de la molécula a introducir forma parte importante en el proceso de inclusión, así como la posición en la que se encuentre la molécula huésped ya que de esto dependerá la cantidad de interacciones que se formen y por tanto la estabilidad de los complejos (Tabla 2).

Tabla 2. Energías de inclusión (ΔG en kJ/mol) para los complejos benceno- β CD en distintos medios.

Funcional	Gas	H ₂ O	CCl ₄
B97D	-21.70	-13.00	-21.99
M06-2X	-2.90	-3.68	-21.30

❖ ΔG_{exp} de benceno- β CD en solución acuosa= -11.6 kJ/mol [59].

Gracias a los valores obtenidos es posible establecer una evidencia objetiva de las diferencias entre funcionales y así tener fiabilidad en los cálculos realizados con los complejos. El hecho de que los funcionales presenten diferencias entre sí da pauta a investigarlos en diferentes y más grandes reacciones para comparar su utilidad.

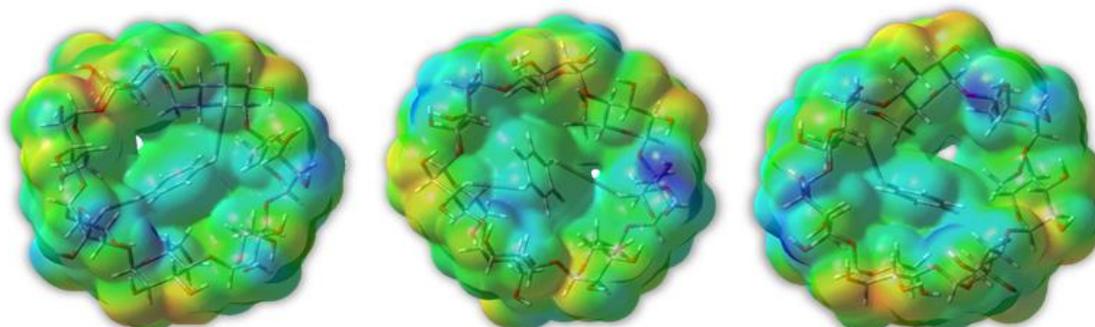
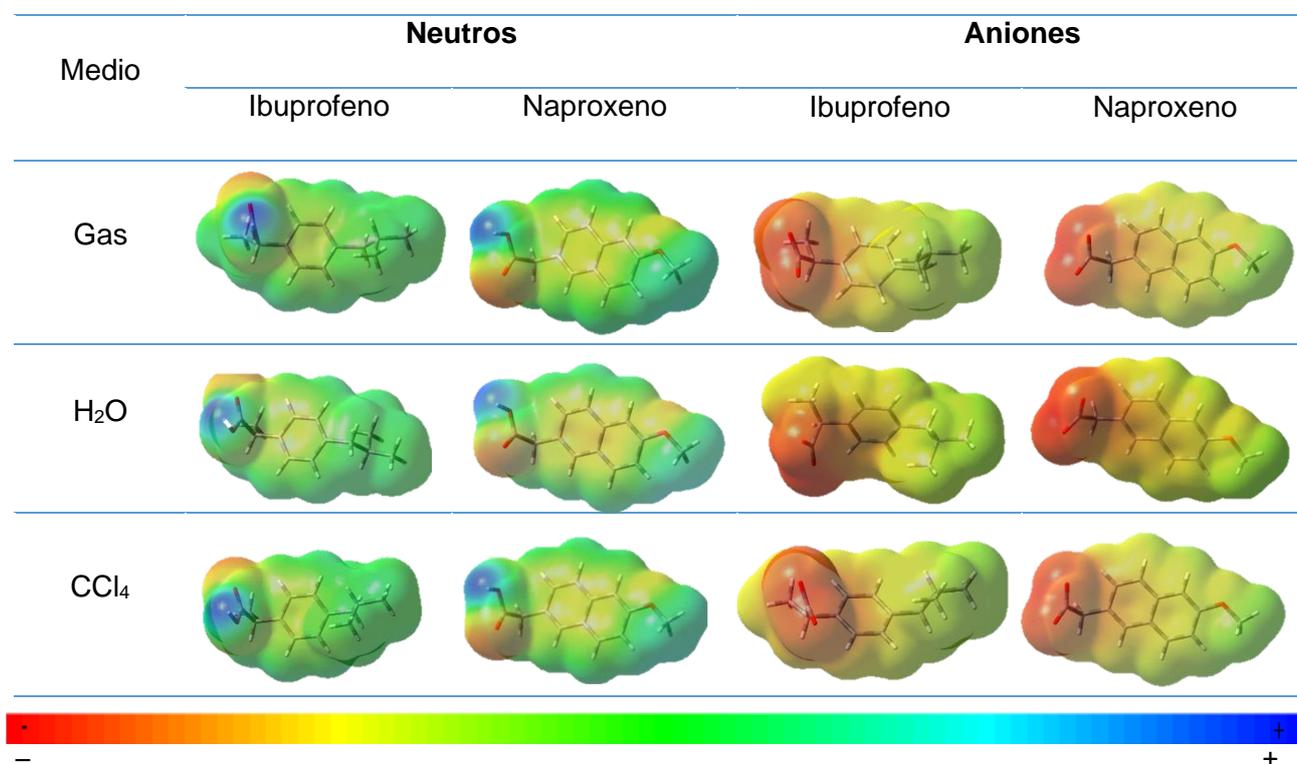


Figura 8. Formas del Modelo de benceno- β CD.

Fármacos Antiinflamatorios No Esteroideos

Con el objeto de analizar las estructuras de los fármacos empleados en este proyecto, se llevaron a cabo las optimizaciones de geometría correspondientes. Las estructuras de los fármacos fueron construidas con la ayuda de GV5; de las cuales se obtuvieron datos de momento dipolar, así como su superficie de potencial electrostático (SPE).

Tabla 3. Superficies de potencial electrostático para las especies neutras y aniónicas de los AINES empleados. Las regiones azules son electrofílicas y las rojas son nucleofílicas.



Gracias a los SPE se comprueba que las moléculas aniónicas de los AINES empleados resultan mucho más negativas que sus contrapartes neutras. La polarización de la molécula se debe a la pérdida de uno de los hidrógenos del grupo carboxilo, como consecuencia de ello estas estructuras presentan más afinidad que sus contrapartes neutras a formar interacciones no covalentes con la ciclodextrina. De igual manera se puede observar un cambio energético dependiendo del medio en donde se realice el cálculo, siendo así que las estructuras en disolución se observan más propensas a formar interacciones con los anillos de la ciclodextrina.

Ciclodextrinas en fase gas y disolución

Momentos dipolares

Además del conocimiento fundamental de estas moléculas, es necesario conocer el comportamiento de éstas en diferentes medios; para efectos de este proyecto es preciso entender las interacciones de las CDs en H₂O y CCl₄.

Podemos notar que las ciclodextrinas en fase gas, en agua o en CCl₄ presentan ligeras tendencias en sus momentos dipolares. Como se puede observar en la Tabla 4, todas tienden a aumentar su momento dipolar cuando se encuentran en un disolvente, a pesar de que este no sea un medio tan polar.

Por lo tanto, es factible decir que la polaridad de las ciclodextrinas aumenta en función del carácter polar o apolar del medio en el que se realice el cálculo a comparación de la fase gas, esto con base en los valores obtenidos para los momentos dipolares (Tabla 4).

Tabla 4. Momentos dipolares (μ en Debyes) para α , β y γ CD en distintos medios.

Molécula	gas	H₂O	CCl₄
α CD	10.89	19.12	15.23
β CD	4.47	10.07	5.37
γ CD	4.16	5.97	5.23

Como se sabe, el carácter del agua es polar, esto, aunado a la superficie hidrofílica de la ciclodextrina, propician que el momento dipolar de la molécula aumente, lo cual se traduce en una mayor facilidad para formar complejos de inclusión. En un disolvente apolar, como lo es el CCl₄ se observa también un aumento en el momento dipolar; al ser un cambio menos significativo en comparación con el agua, es indicio del efecto del disolvente que, si es apolar, igualmente tendrá un impacto en la formación del complejo. Sin embargo, será más difícil formar un complejo de inclusión por la falta de interacciones que propicien la estabilidad del medicamento dentro de la cavidad de la ciclodextrina.

En otras palabras, al utilizar un disolvente la ciclodextrina se ve influenciada por éste, causando que se modifique su polaridad. Gracias a esto y

dependiendo de la naturaleza de la molécula huésped la formación del complejo de inclusión será más espontánea o no.

Es factible entonces decir que los modelos simulados en gas resultan óptimos, sin embargo, es necesario tomar en cuenta que para aplicaciones farmacéuticas un medio acuoso resulta de gran ayuda para manipular los fármacos, así como el complejo mismo [60].

Geometría

En la literatura se reportan distancias del anillo de hasta 5.7 Å, 7.8 Å, y 9.5 Å [61]; es necesario señalar que existen variaciones con respecto a los valores de las distancias de los anillos de las CD, principalmente por la manera o método con el que se miden estas distancias. En este proyecto se emplearon las distancias de la base de la ciclodextrina, empleando los H de la cavidad más alineados entre sí, obteniendo los valores reportados en la Tabla 5.

Tabla 5. Diámetro del anillo (Å) para las CDs calculadas, obtenidas con el funcional B97D.

α CD	β CD	γ CD
5.99	7.28	10.13
6.66	7.95	10.57

La diferencia entre los diámetros experimentales y teóricos obtenidos, presenta para la α CD un valor de 0.9 Å, para la β CD de 0.15 Å y para la γ CD de 1.02 Å. Es importante recordar que el justo acoplamiento de tamaños entre la molécula anfitriona y el huésped va a ser uno de los factores decisivos en la inclusión del huésped.

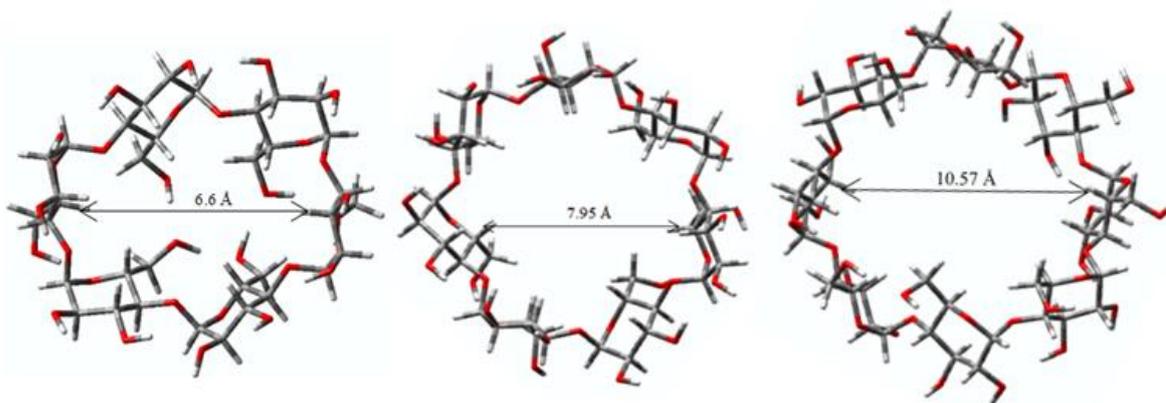


Figura 9. Ilustración esquemática del diámetro mayor del anillo para las 3 ciclodextrinas nativas.

Como podemos observar en la figura 9 el tamaño de la cavidad tiene mucha variedad e importancia a la hora de formar complejos de inclusión, ya que, si el diámetro de la cavidad es más chico que la molécula huésped no podrá darse el fenómeno de inclusión, dicho de otra manera, no se produce la formación del complejo [62]. Por otro lado, también si la molécula huésped es demasiado pequeña no tendrá posibilidad de interactuar con la cavidad de la ciclodextrina y por tanto tampoco existirá una formación de complejo.

Superficies de Potencial Electrostático y Geometrías

Las superficies de potencial electrostático permiten entender la razón por la que las moléculas prefieren unirse entre sí. Además, posibilitan visualizar la manera en la que se distribuyen los electrones en una molécula [63]. Gracias a esto y para fines de este proyecto, es posible estudiar y visualizar las interacciones que existen entre los anillos de las ciclodextrinas y los fármacos de interés.

Ahora bien, los cálculos realizados en fase gas se tomaron en consideración para la optimización de la geometría de la ciclodextrina, razón por la cual, para los modelos en solución, se parte de la estructura base de cada ciclodextrina previamente optimizada. Como ya se mencionó se utilizaron los funcionales B97D y M06-2X y la base 6-31G(d, p).

Al revisar las diferentes optimizaciones de las estructuras de los modelos en agua, se observa que la geometría de éstas se ve ligeramente modificada, como consecuencia de la interacción de los grupos hidroxilo con el medio. Un punto importante en las estructuras de los complejos de inclusión es la falta de simetría en las CDs, esto se puede evidenciar en las superficies obtenidas. Como consecuencia de su estructura de homopolímero se podría suponer que la densidad electrónica de la molécula debería estar distribuida a lo largo de toda su superficie, en cambio, al revisar las superficies de potencial electrostático se puede notar que existen interacciones no covalentes con el agua, formando puentes de hidrógeno y provocando un cambio en la conformación de los carbonos de su monómero, la glucosa.

Las interacciones entre los grupos hidroxilo de la molécula y el H₂O son favorecidas por la estructura de homopolímero y aumentan las posibilidades de formar complejos con CD, ya que como sabemos esta formación es altamente selectiva, más precisamente estereoselectiva [61].

La densidad de espín de Mulliken es en realidad una densidad de espines integrada, la cual hace posible que se generen las Superficie de Potencial Electrostático (SPE) usados en este proyecto. Ésta caracteriza las zonas más reactivas de la molécula. En la figura 10 observamos zonas con mayor potencial, en donde la molécula será más propensa a recibir (zonas azules) o donar (zonas rojas) electrones; al simular la CD en solución ésta se contrae de tal forma que se requiera menor gasto de energía para formar el complejo de inclusión. De igual manera es importante apuntar a la polaridad del disolvente, que influye significativamente en la disponibilidad de los grupos hidroxilo de la ciclodextrina, ya que dependiendo del medio en el que se encuentren los complejos los grupos hidroxilo rotarán hacia dentro o hacia afuera, facilitando o dificultando la inclusión del fármaco.

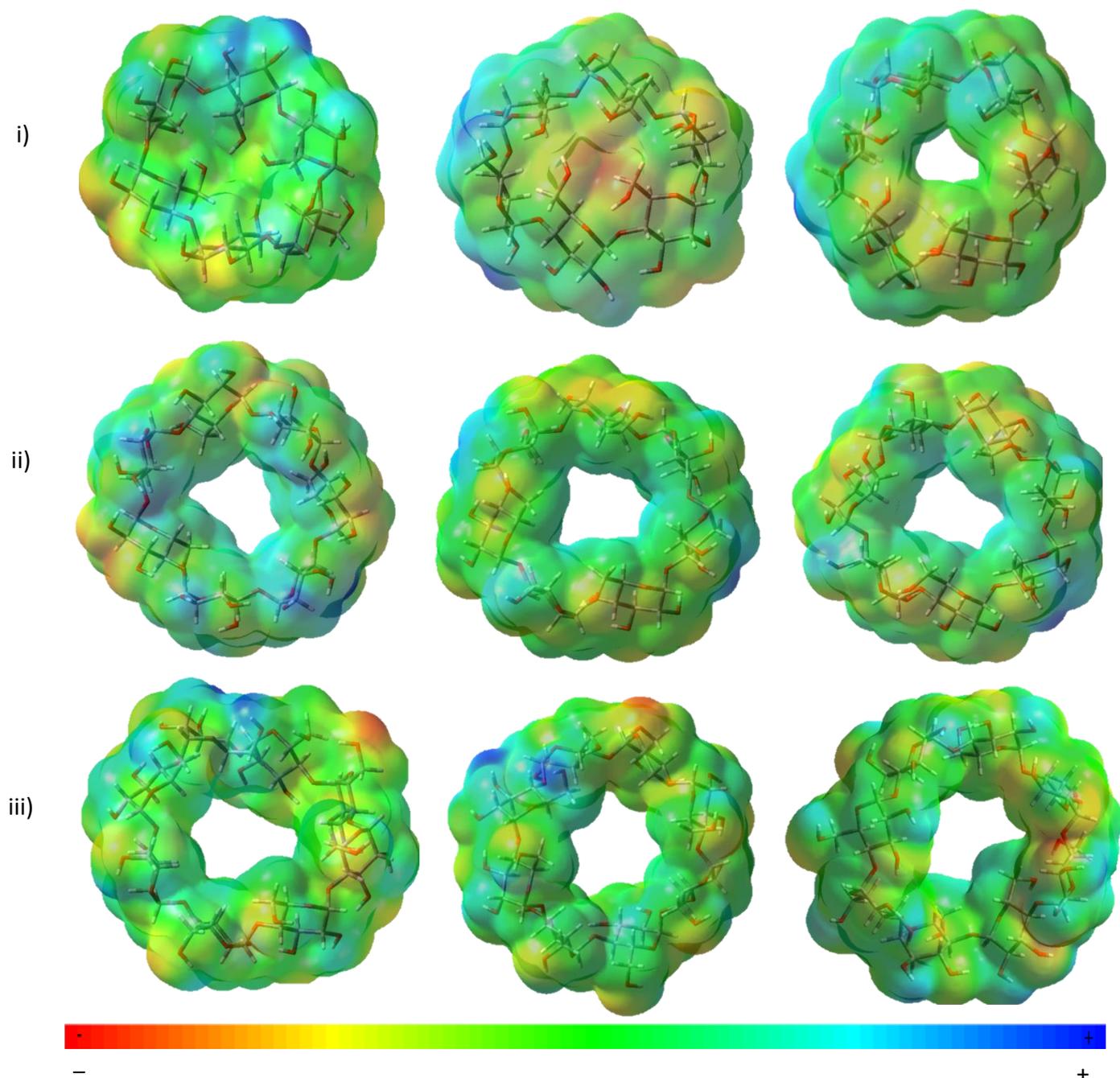


Figura 10. Superficies de Potencial Electrostático en fase gas, H₂O y CCl₄ respectivamente de i) α CD, ii) β CD y iii) γ CD.

En efecto, la densidad electrónica se verá modificada por el tamaño de la cavidad, así como por el efecto del disolvente en donde se encuentre el anillo.

Podemos notar también en las superficies de potencial, zonas más negativas (en color rojo) y zonas más positivas (en color azul), las cuales indican las regiones en donde se acumula la carga eléctrica que son susceptibles a

ataques electrófilos y regiones en donde existe un defecto de carga siendo éstas susceptibles a ataques nucleófilos.

Como estudio adicional se obtuvieron las imágenes de los orbitales frontera, el *Highest Occupied Molecular Orbital* (HOMO) y el *Lowest Unoccupied Molecular Orbital* (LUMO), las cuales se muestran en el Anexo 2. Es bien sabido que un orbital HOMO es el último ocupado de más alta energía en la molécula, dicho de otro modo, nos indican en dónde es más posible que un electrón se pierda. El LUMO como su nombre lo dice, es el orbital de más baja energía que nos indica en dónde es más probable que se puedan aceptar electrones [64].

Complejos de inclusión.

Existen diversos factores que afectan directamente a la formación de los complejos [62]; en consecuencia, moléculas insolubles en agua pueden llegar a ser completamente solubles mediante un tratamiento con disoluciones acuosas de ciclodextrina, sin que se produzca modificación química alguna en la molécula huésped, ya que no se origina ningún enlace covalente durante la interacción entre la ciclodextrina y la molécula insoluble en agua [65].

Gracias a las SPE podemos notar que las ciclodextrinas en solución son más reactivas que en la fase gas. Cuando el complejo se forma en solución acuosa, se establece un equilibrio entre la molécula introducida y la CD, siendo la estequiometría 1:1 para efectos de este proyecto. La magnitud de la constante de equilibrio depende de las fuerzas de atracción y de repulsión entre el compuesto orgánico y la CD.

La estabilidad termodinámica puede estar descrita en diferentes términos de constantes de formación para los complejos. Es sabido, además, que las fuerzas involucradas en esta formación de complejos de inclusión son: interacciones de van der Waals entre la cavidad hidrofóbica de la CD y el *guest*, puentes de hidrógeno entre grupos funcionales polares de la molécula *guest* y los grupos hidroxilo de la CD, y la liberación de energía de deformación en el marco del anillo de la CD [66].

- a) Las interacciones de van der Waals se originan cuando átomos cercanos entre sí logran un balance entre fuerzas atractivas y repulsivas, generando

fluctuaciones de carga que dan como resultado una atracción no específica y no direccionada. En este tipo de fuerzas o interacciones las nubes electrónicas apenas se tocan; son muy comunes entre los complejos de inclusión [67].

- b) Los puentes de hidrógeno forman un claro ejemplo de las interacciones de van der Waals. Son la atracción experimentada por un átomo electronegativo y un átomo de hidrógeno que están formando parte de distintos enlaces covalentes polares [67].

Es preciso mencionar que no existe la necesidad de que existan enlaces covalentes en los complejos de inclusión, las fuerzas que se encargan de la estabilidad de los mismos son las fuerzas de interacción secundarias [68]. En este caso, una de las interacciones no covalentes que participan en la inclusión son los puentes de hidrógeno; además cuando existen formas aniónicas, las cargas de éstas permiten un mayor intercambio electrónico y por tanto facilitando la introducción del fármaco al anillo.

Así mismo, el efecto de los disolventes se vuelve evidente cuando analizamos los momentos dipolares de los complejos (Tabla 6). Por lo que al existir puentes de hidrógeno, estos demuestran la estabilidad adicional que se observa entre los complejos neutros y aniónicos; justificando el hecho de que los complejos con los aniones de los AINES se estabilicen más que aquellos con los AINES en su forma neutra.

Tabla 6. Momentos dipolares (μ) en Debyes para los complejos con β CD en distintos medios, usando la base 6-31G(d,p).

Complejo	Funcional	Fase gas	H ₂ O	CCl ₄
HIbu- β CD	B97D	7.58	13.03	9.06
	M062X	6.73	10.96	3.78
HNap- β CD	B97D	5.82	9.83	8.45
	M062X	4.89	6.15	4.67
Ibu ⁻ - β CD	B97D	10.89	31.12	16.42
	M062X	10.69	29.96	13.42
Nap ⁻ - β CD	B97D	14.92	31.37	12.49
	M062X	15.81	29.60	18.16

Estructuras

Ahora bien, para los primeros modelos realizados con α -CD en específico para los realizados con solvatación en agua, se obtuvieron valores que indican una energía positiva, ergo, la formación del complejo no es espontánea y por tanto la inclusión no será efectiva; esto confirma la importancia del tamaño de la cavidad en la inserción de moléculas huésped, así como del medio en el que se encuentren. Por lo tanto, se optó por realizar otra serie de cálculos modificando la posición del fármaco en la cavidad, encontrando que el modelo más óptimo para los complejos con α -CD es colocando a la molécula huésped en la base de la ciclodextrina, como se puede observar en la figura 11.

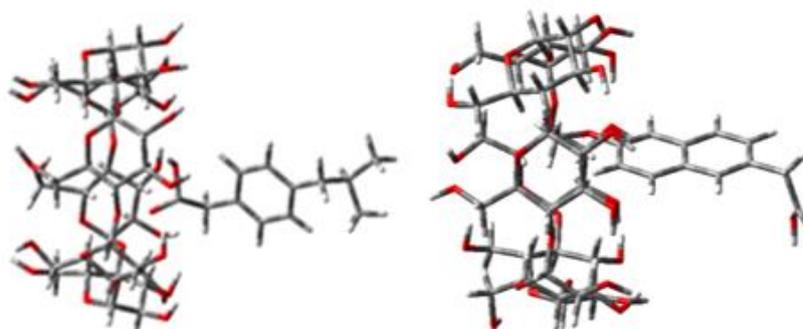


Figura 11. Modelo óptimo para la formación de IBU- α CD y NAP- α CD respectivamente.

Para obtener una comparación entre la estabilidad en los complejos, los cálculos fueron efectuados con diferentes posiciones de las moléculas de ibuprofeno y naproxeno. A continuación, se muestra un esquema de los diferentes lados de inclusión. (Figura 12)

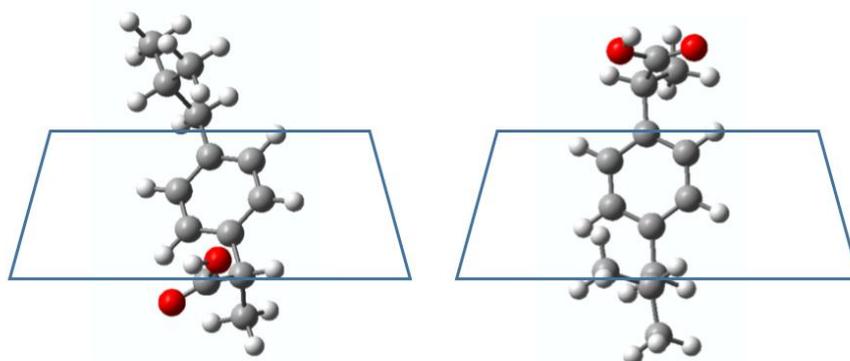


Figura 12. Esquema de los complejos estudiados en sus dos diferentes posiciones.

Para las inclusiones llevadas a cabo con la β CD se obtuvieron resultados que arrojan las estructuras más estables, introduciendo el fármaco por la base de la ciclodextrina en prácticamente todos los modelos, esto se retomará más adelante con análisis más a fondo. A continuación, se incluye el esquema de las configuraciones fármaco-CD en donde se observa la forma en la que los medicamentos fueron incluidos. (Figura 13)

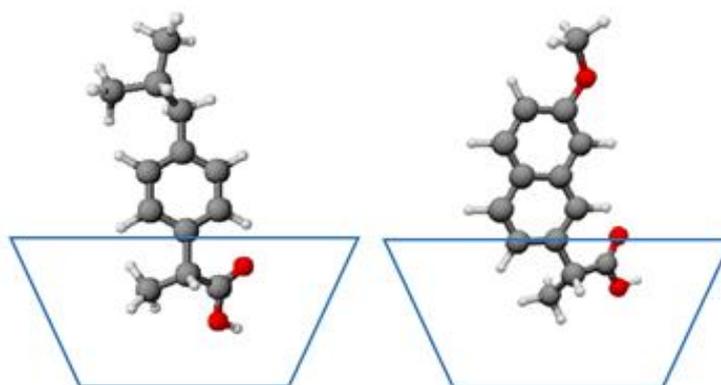


Figura 13. Esquema de las estructuras óptimas para la simulación de los complejos estudiados.

Estos hallazgos implican que la naturaleza hidrofóbica de la molécula huésped y los efectos estéricos entre la molécula anfitrión y en este caso, el fármaco, son responsables de las interacciones que toman lugar en la inclusión [69].

Ahora bien, con respecto a las interacciones del complejo de inclusión y al visualizar las estructuras intermediarias de optimización de geometría podemos notar que, generalmente el grupo carboxilo del ibuprofeno y del naproxeno se “dobla” hacia dentro de la ciclodextrina; esto demuestra que los oxígenos del grupo carboxilo forman puentes de hidrógeno con ésta; cosa que se puede observar en algunas estructuras en donde esas interacciones forman enlaces momentáneos favoreciendo la inclusión y así modificando las propiedades físicas del fármaco, principalmente su solubilidad.

Al observar los modelos de las estructuras de los complejos podemos notar una relación entre la formación de enlaces (interacciones no covalentes) y las densidades de carga, en donde éstas se concentran en las uniones o acercamientos entre el fármaco y la ciclodextrina dentro de la misma estructura.

Por otro lado, en comparación con el disolvente ideal, los datos muestran valores de energías de formación más negativos para el caso de los complejos en CCl_4 , donde las interacciones no covalentes con el fármaco favorecen la formación de los complejos. Dicho esto, es importante recalcar que a pesar de la formación más espontánea de estos complejos su estabilidad depende de la polaridad de los disolventes, por lo que el desplazamiento de las moléculas de agua dentro de la cavidad de las ciclodextrinas propicia la formación de complejos más estables [61].

También es posible apreciar una deformación en el anillo, esto se explica por las vibraciones moleculares, así como por las fuerzas que participan en la formación del complejo. Es importante señalar que las deformaciones del anillo en agua son más notorias en todos los complejos 1:1 HNap- α y β CD e Hibu- α y β CD (Figuras 14-16); gracias a fuerzas de van der Waals que actúan en la formación entre el fármaco y los grupos hidroxilo de la ciclodextrina.

Ahora, ¿por qué ocurre esto?, cuando las CDs incluye moléculas pequeñas como el agua o el MeOH, dos residuos de glucosa pertenecientes a la

ciclodextrina rotan hacia dentro de la misma provocando la distorsión de la molécula, por otro lado, cuando una CD incluye una molécula más grande, las rotaciones de la glucosa inducen interacciones no covalentes y pueden presentar o no rotación [70]. Es así que en la estructura de los complejos simulados (Figuras 13-15) podemos observar este comportamiento.

Gracias al visualizador de intermediarios del programa GaussView 5.0 reconocemos las secuencias que se llevan a cabo al optimizar las estructuras de las moléculas en cuestión, y así dar paso a la formación de los complejos en estructuras viables. Hay que recordar que la meta de la modelización molecular es la determinación de la estructura molecular óptima asociada a la mínima energía, por esto resulta imperativo que para asegurar la formación del modelo del complejo todas las estructuras finales deben de tener un mínimo de energía NImag igual a 0. En algunos casos en los mínimos locales (NImag = 0) se pueden observar interacciones entre el fármaco y la CD, esto no quiere decir que necesariamente estos enlaces no covalentes se formen de manera “permanente”, sino que se está llevando a cabo el cambio sistemático del método y funcional elegido para así obtener las torsiones o interacciones óptimas de la estructura final de ese complejo

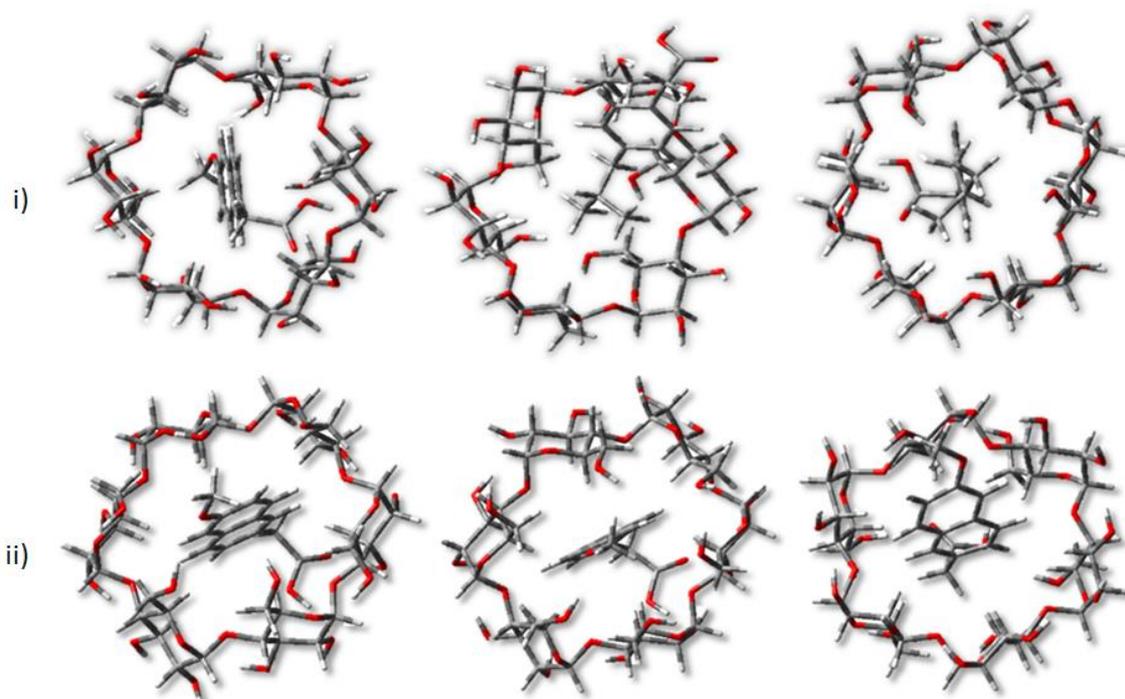


Figura 14. i) Ibuprofeno y ii) Naproxeno α -CDs en fase gas, H_2O y CCl_4 , respectivamente.

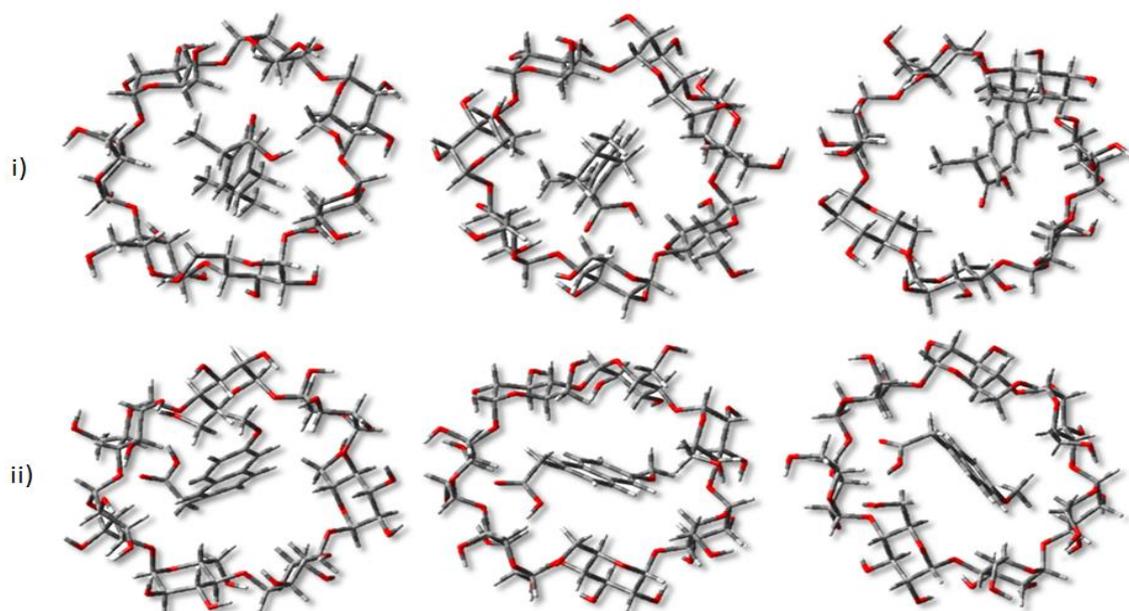


Figura 15. i) Ibuprofeno y ii) Naproxeno β -CDs en fase gas, H₂O y CCl₄, respectivamente.

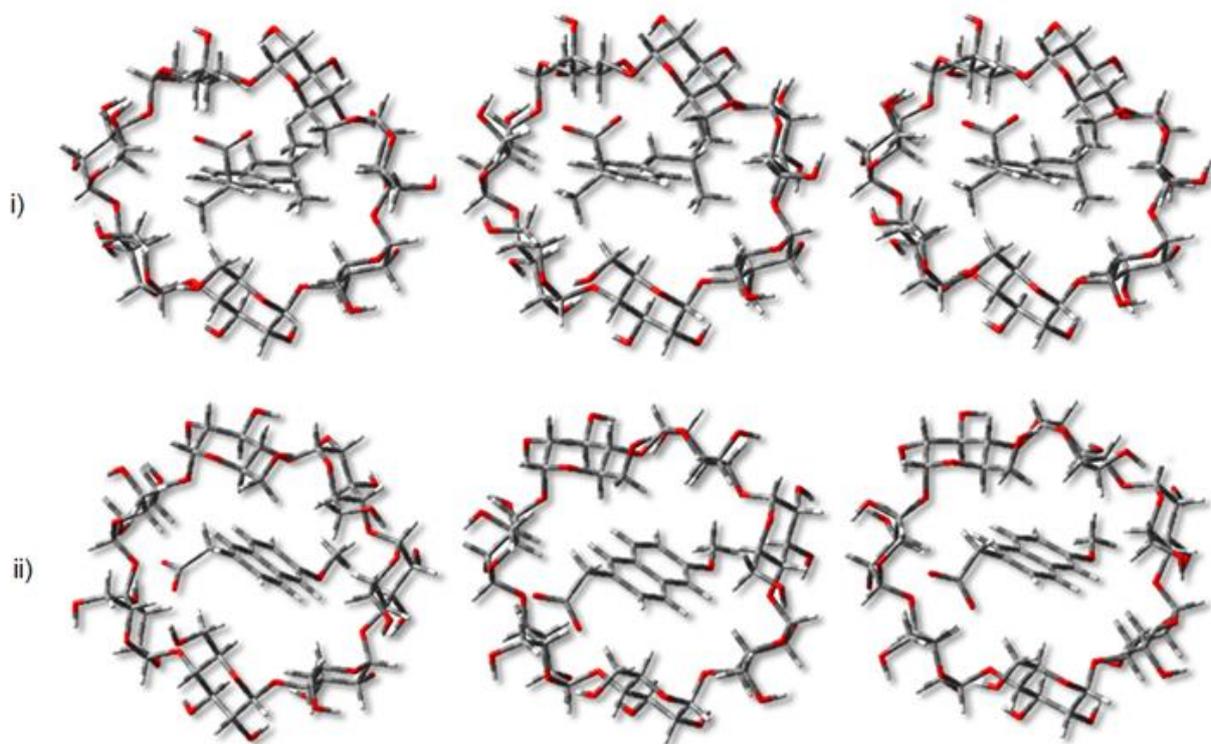


Figura 16. i) IBU- β CD⁻ y ii) NAP- β CD⁻ en fase gas, H₂O y CCl₄, respectivamente.

SPEs de inclusión

Generalmente la densidad electrónica de los aniones es más susceptible de ser deformada (polarizada) ante la presencia de una carga que la de un átomo neutro, porque la nube en el anión está menos atraída por el núcleo [71].

Cuando el complejo se encuentra en un modelo sin medio, no existen otras moléculas con las cuales interactuar, por lo que, al existir una molécula con carga se favorecen las interacciones entre el anillo y el fármaco. Así mismo, podemos notar que en un medio polar también se favorecen las interacciones fármaco-disolución. Gracias a los SPEs (Figuras 16-19) podemos observar que hay una diferencia entre las áreas más energéticas y las de menor energía de las moléculas.

Como se sabe, si los fármacos poseen grupos polares capaces de formar puentes de hidrógeno con los grupos hidroxilo de la CD, la interacción será más fuerte y, por tanto, la estructura del complejo será más estable. Es notorio entonces, que las zonas electrofílicas son más reactivas en los complejos simulados en agua, así como las zonas nucleofílicas son más reactivas en los complejos con CCl₄.

A continuación, se muestran algunos valores de las distancias de enlace de las interacciones no covalentes formadas en la inclusión fármaco-ciclodextrina que pueden observarse en las figuras 14-20 (Tabla 7).

Tabla 7. Distancias de algunas interacciones no covalentes para los complejos de inclusión obtenidos en H₂O.

Interacción O-H [Å] HIbu-βCD	Interacción O-H [Å] HNap-βCD	Interacción O-H [Å] Ibu ⁻ - βCD	Interacción O-H [Å] Nap ⁻ - βCD
1.89	1.78	1.70	1.65

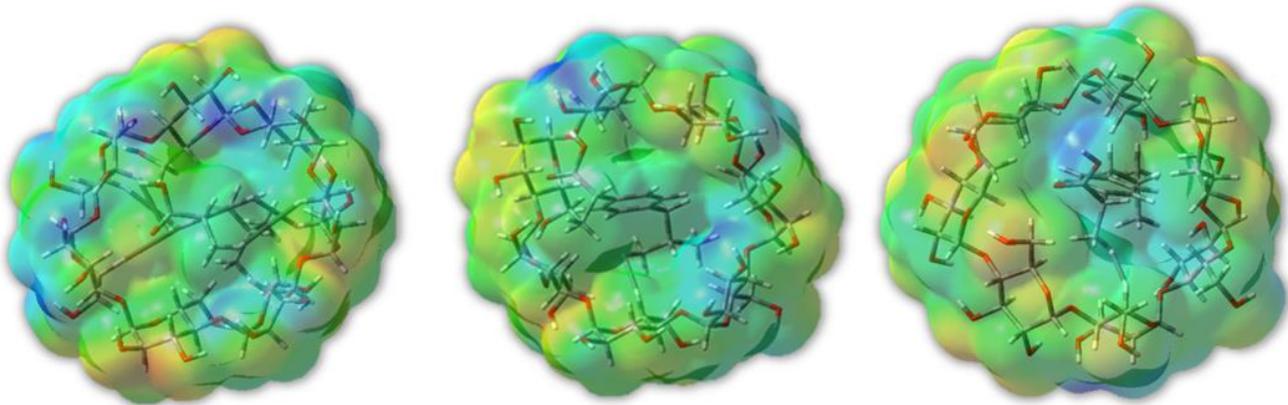


Figura 17. Superficie de potencial electrostático de HIbu-βCD en fase gas, H₂O y CCl₄, respectivamente.

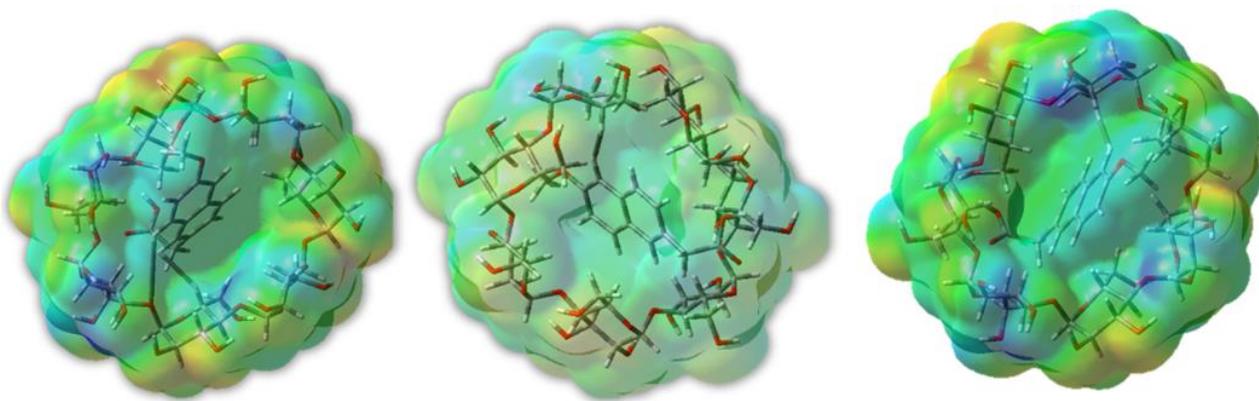


Figura 18. Superficie de potencial electrostático de HNap-βCD en fase gas, H₂O y CCl₄, respectivamente.

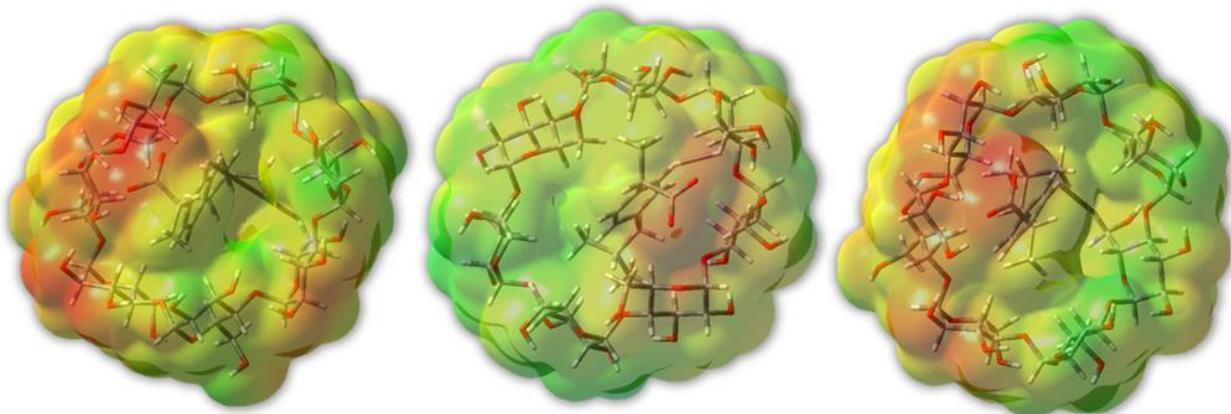


Figura 19. Superficie de potencial electrostático de Ibu-βCD⁻ en fase gas, H₂O y CCl₄, respectivamente.

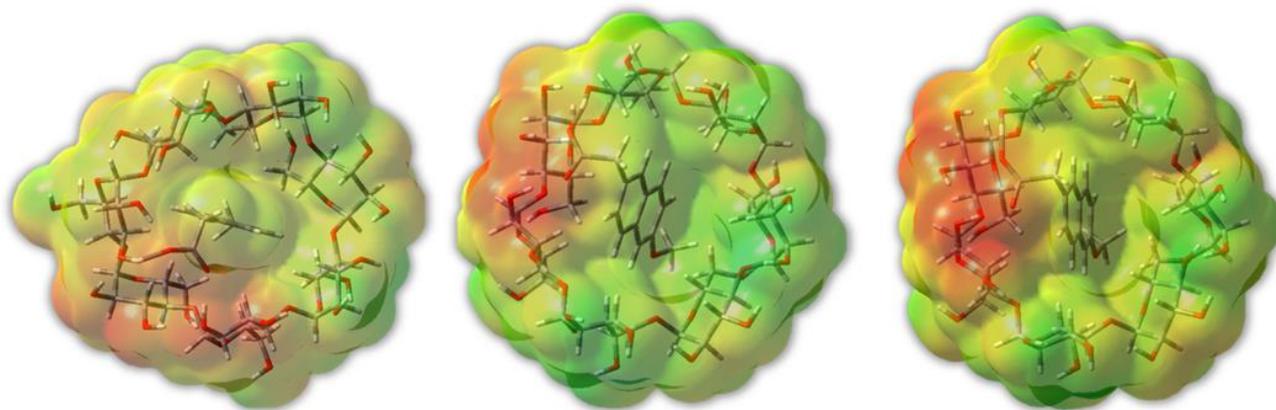


Figura 20. Superficie de potencial electrostático de Nap-βCD⁻ en fase gas, H₂O y CCl₄, respectivamente.

No está de más recordar que en los SEPs no se puede ver qué zonas son más energéticas, pero sí se puede ver qué zonas tienen mayor o menor densidad de carga.

Ahora bien, teniendo en cuenta las superficies de potencial de los complejos se observan áreas con mayor densidad de carga, éstas coinciden justo en el “plegamiento” del grupo carboxilo del fármaco, en donde gracias a la distancia que existe entre este y la CD se forman acoplamiento entre ellos dando lugar a los complejos estudiados. Anteriormente ya se mencionó que esto es gracias al oxígeno que presenta este grupo funcional, el cual al tener electrones libres es más propenso a quedar bajo la influencia de las fuerzas de van der Waals que suceden en la inclusión, y como consecuencia se forman puentes de hidrógeno con el interior de la cavidad de la ciclodextrina, permitiendo así que el fármaco quede acoplado de manera estable.

Energías de inclusión

Es importante recordar que la energía libre de formación de una sustancia es el cambio de energía libre asociado con la formación de un mol de esa sustancia a partir de los elementos que está formada en su forma más estable en condiciones estándar [72], por lo que al querer encontrar la energía de inclusión

de los complejos se debe hacer uso de este principio. Entonces, los valores de las energías de inclusión se obtuvieron mediante la siguiente fórmula:

$$\Delta G_{incl} = \Delta G_{comp} - (\Delta G_{CD} + \Delta G_{guest})$$

El proceso de acoplamiento fármaco – ciclodextrina, implica dos pasos básicos: la predicción de la conformación del ligando, así como su posición y orientación dentro de estos sitios y la afinidad de unión. El grado en que se formará el complejo se determina por la magnitud del incremento negativo de la energía de Gibbs [73].

Cabe señalar que para los cálculos de α -CD realizados con el funcional M06-2X se llevaron a cabo solo los correspondientes al medio acuoso (modelo SMD de solvatación, H₂O) los cuales fueron ejecutados con fines comparativos. Esto debido a que los datos experimentales [74] se encuentran en H₂O (Tabla 8).

Los complejos de inclusión se forman cuando la molécula huésped está parcial o totalmente incluida dentro de la molécula anfitrión. Debido a la cavidad hidrofóbica, las ciclodextrinas ofrecen al huésped un ambiente adecuado para la interacción. El factor decisivo en la formación del complejo es el aumento de entropía por una ruptura de micro-entornos de moléculas [62], (para este proyecto de agua y de CCl₄) ordenadas en torno a la molécula huésped. Dichos valores se pueden corroborar en las Tablas 8-11.

Ahora bien, para los complejos en fase gas los valores obtenidos presentan energías muy negativas, evidencia de que no existe ninguna interacción más que la que se da entre la CD y el fármaco, por lo tanto, el proceso resulta espontáneo. El tiempo de cálculo también se ve disminuido.

Otro factor estudiado fue el efecto del medio en la formación del complejo, el cual, demuestra tener un efecto considerable en la espontaneidad de la inclusión; una disolución apolar como lo es el CCl₄ favorece las interacciones no covalentes entre el fármaco y el medio, lo que conlleva a una inclusión con mayor tiempo de cálculo.

La formación de complejos fármaco-CD ocurre a través de la solvatación de la especie. Sin embargo, la estabilidad del complejo está relacionada con la cantidad de agua que puede ser liberada por la ciclodextrina tras la encapsulación de la molécula huésped [73].

Para obtener los valores de las constantes de inclusión (Tablas 8-11) se utilizó el principio de equilibrio químico mediante la siguiente fórmula.

$$K_{eq} = e^{-\frac{\Delta G}{RT}}$$

Sabemos que en el equilibrio se ve favorecida la formación de productos sobre reactantes, esto se demuestra con los valores de constantes obtenidos, mayores a 1. Por otro lado, podemos notar que efectivamente para los complejos en donde la energía de inclusión es positiva este equilibrio se ve favorecido en la permanencia de los reactantes.

Algo importante de mencionar es que, dentro de los valores de las constantes de inclusión, se puede determinar la afinidad del fármaco por la ciclodextrina, la cual entre mayor sea el valor de esta constante, mayor será su afinidad.

Como ya se mencionó, los cálculos fueron efectuados con diferentes posiciones de las moléculas de los AINES empleados; además se tomó un criterio generoso de descarte entre los valores obtenidos, por lo que se considera una diferencia significativa de energías <20 kJ/mol.

Ahora bien, como podemos observar en la Tabla 8 para los complejos HIbu- α CD no existe diferencia significativa con respecto al lado de inclusión en la CD; este comportamiento también se puede observar para los complejos HNap- α CD con excepción de los complejos modelados en CCl₄ en donde el lado de inclusión favorecido es el lado ancho (AC) de la CD. Por otro lado, con respecto a la interacción fármaco- α CD en el medio, este no hace ninguna distinción para la inclusión del HIbu en α CD, en otras palabras, estos complejos presentan la misma exotermicidad en gas, agua y CCl₄ de acuerdo al criterio de diferencia de energías. Cabe señalar que, el complejo HNap- α CD introducido por el lado ancho de la ciclodextrina, sí presenta una diferencia muy importante en

su exotermicidad del modelo en CCl_4 . Con esto podemos decir que el modelo de solvente implícito resulta insuficiente para reproducir estos complejos.

Otro punto de comparación para el Hibu es con respecto a los funcionales, en donde el funcional M06-2X no refleja la inclusión que se ha demostrado experimentalmente, a diferencia del HNap en donde describe menos espontáneo, pero prácticamente igual de exotérmico. Por lo que se puede decir que, para estos modelos, el funcional B97D resulta más óptimo.

Analizando ahora la Tabla 9 (Complejos en fase gas) se hace notoria la preferencia de ambos fármacos a ser incluidos por el lado ancho de la CD, ya que, en las energías de inclusión, así como la exotermicidad existe una diferencia significativa para estos complejos. Adicionalmente la comparación entre funcionales arroja valores de energías de inclusión más negativas para el funcional B97D. Para el funcional M06-2X podemos observar que en la mayoría de los complejos se prefiere de igual manera una inclusión por el lado ancho de la CD, con la excepción del complejo Hibu- β CD, en donde no existe diferencia significativa que indique la preferencia de un lado de inclusión.

En la Tabla 10 (Complejos modelados en H_2O) se hace notoria la diferencia de las energías de inclusión de acuerdo al criterio establecido, así como de la exotermicidad para HNap- β CD y Nap⁻- β CD lo que señala una inclusión por el lado ancho de la CD. Por otro lado, para los complejos Hibu- β CD e Ibu⁻- β CD no se observa alguna diferencia significativa que demuestre la preferencia de inclusión del lado angosto (AN) o del lado ancho (AC) de la CD. De igual manera, también se hace evidente que para el funcional B97D se obtienen exotermicidades y energías de inclusión mucho más negativas que con el funcional M06-2X; no obstante, en comparación con los datos experimentales que se tienen de estos complejos, M06-2X presenta valores más precisos.

De acuerdo a los valores obtenidos en la Tabla 11 (Complejos modelados en CCl_4) podemos reforzar la tendencia del HNap- β CD y Nap⁻- β CD a formar la inclusión del fármaco por el lado ancho de la ciclodextrina a excepción del HNap- β CD que presenta una exotermicidad mayor cuando se forma el complejo del lado angosto de la CD. Por su parte el Hibu- β CD a pesar de presentar una mayor exotermicidad en el lado ancho de la CD, no se observa diferencia significativa

en las energías de inclusión para ambos lados de la ciclodextrina. Este comportamiento es igual para los dos funcionales utilizados en este proyecto.

Así mismo se hace notorio el efecto de una carga aniónica en todos los complejos estudiados (Tablas 9 a 11), ya que éstos presentarán energías de inclusión mucho más relevantes que sus contrapartes neutras; siendo el mismo caso para ambos funcionales.

Con los resultados obtenidos de las ciclodextrinas α y β (Tablas 8 a 11), se hace evidente la formación de un efecto estérico importante, demostrando así que para los complejos en α CD no hay una diferencia representativa en el lado de inclusión, mientras que para los modelados en β CD si existe una preferencia mayoritaria por el lado ancho de ésta.

TABLAS DE ENERGÍAS DE INCLUSIÓN, ENTALPÍA Y CTES DE FORMACIÓN

Tabla 8. Energías libres, entalpías (kJ/mol) y constantes de inclusión, para los complejos obtenidos con α CD en diferentes medios.

Lado CD	HIbu- α CD Gas		HNap- α CD Gas		HIbu- α CD H ₂ O		HNap- α CD H ₂ O		HIbu- α CD CCl ₄		HNap- α CD CCl ₄	
	CD ancho	CD angosto	CD ancho	CD angosto	CD ancho	CD angosto	CD ancho	CD angosto	CD ancho	CD angosto	CD ancho	CD angosto
B97D												
ΔG	-58.56	-61.11	-51.16	-52.25	-62.33	-54.15	-66.06	-71.37	-70.21	-56.85	-99.41	-68.12
ΔH	-128.26	-129.37	-122.16	-111.94	-110.59	-102.42	-138.26	-137.33	-126.77	-138.38	-25.52	6.47
K	1.024	1.025	1.021	1.021	1.025	1.022	1.027	1.029	1.029	1.023	1.041	1.028
M06-2X												
ΔG	--	--	--	--	4.74	4.97	-49.29	-39.71	--	--	--	--
ΔH	--	--	--	--	-72.46	-72.39	-118.82	-110.10	--	--	--	--
K	--	--	--	--	0.998	0.998	1.020	1.016	--	--	--	--

Tabla 9. Energías libres, entalpías (kJ/mol) y constantes de inclusión para los complejos obtenidos con β CD en fase gas.

	HIbu-βCD		HNap-βCD		Ibu-βCD		Nap-βCD	
Lado CD	CD ancho	CD angosto	CD ancho	CD angosto	CD ancho	CD angosto	CD ancho	CD angosto
B97D								
ΔG	-94.42	-53.87	-116.87	-86.28	-283.26	-168.87	-301.28	-198.25
ΔH	-171.52	-133.35	-201.85	-163.08	-368.33	-246.79	-390.39	-276.64
K	1.039	1.022	1.048	1.035	1.121	1.070	1.129	1.083
M06-2X								
ΔG	-49.95	-38.80	-64.69	-41.69	-279.96	-162.78	-242.91	-146.26
ΔH	-125.67	-112.20	-142.67	-115.89	-363.57	-248.12	-318.40	-223.65
K	1.020	1.016	1.026	1.017	1.119	1.068	1.103	1.061

Tabla 10. Energías libres, entalpías (kJ/mol) y constantes de inclusión para los complejos obtenidos con β CD en H₂O.

	HIbu-βCD		HNap-βCD		Ibu⁻-βCD		Nap⁻-βCD	
Lado CD	CD ancho	CD angosto	CD ancho	CD angosto	CD ancho	CD angosto	CD ancho	CD angosto
B97D								
ΔG	-56.81	-69.39	-103.14	-63.95	-77.21	-76.60	-125.80	-78.96
ΔH	-140.26	-148.53	-181.61	-136.20	-163.45	-156.29	-210.10	-146.17
K	1.023	1.028	1.042	1.026	1.031	1.031	1.052	1.032
M06-2X								
ΔG	-7.51	-20.47	-36.33	-7.79	-21.68	-27.28	-58.84	-29.81
ΔH	-92.12	-88.84	-101.60	-78.04	-98.75	-96.69	-130.72	-102.75
K	1.003	1.008	1.015	1.003	1.009	1.011	1.024	1.012

Datos experimentales de HIbu- β CD: -28.90 kJ/mol y HNap- β CD: -18.10 kJ/mol. [59]

Datos experimentales de Ibu⁻- β CD: -22.90 kJ/mol y Nap⁻- β CD: -15.90 kJ/mol. [74]

Tabla 11. Energías libres, entalpías (kJ/mol) y constantes de inclusión para los complejos obtenidos con β CD en CCl_4 .

	Hibu-βCD		HNap-βCD		Ibu⁻-βCD		Nap⁻-βCD	
Lado CD	CD ancho	CD angosto	CD ancho	CD angosto	CD ancho	CD angosto	CD ancho	CD angosto
B97D								
ΔG	-73.06	-57.89	-102.22	-75.23	-183.95	-103.02	-215.77	-113.16
ΔH	-160.33	-136.01	-11.81	-38.76	-269.65	-187.95	-308.23	-190.20
K	1.030	1.024	1.042	1.031	1.077	1.042	1.091	1.047
M06-2X								
ΔG	1.34	-3.54	-59.72	-28.90	-182.87	-63.71	-147.11	-38.82
ΔH	-80.18	-82.65	-102.42	-61.50	-267.31	-140.53	-223.14	-28.93
K	0.999	1.001	1.024	1.012	1.076	1.026	1.061	1.016

Sabemos, gracias a la segunda ley de la termodinámica que los valores negativos de ΔG indican que el proceso de formación del complejo de inclusión es espontáneo, esto quiere decir que se ve favorecido termodinámicamente.

La posición del grupo hidroxilo comprueba la influencia del medio; sin embargo, en los complejos con HNap- α CD por el tamaño de la cavidad, además del efecto estérico que se presenta en la molécula del fármaco, la geometría óptima establecida será con el grupo hidroxilo fuera del anillo. A diferencia del Ibu, el cual al no presentar un efecto estérico tan grande como el Nap el grupo carboxilo es más propenso a formar puentes de hidrógeno con la base de la ciclodextrina. Para los complejos β CD como ya se mencionó y dado que el medicamento si cabe en el centro del anillo las posiciones son más estables. Esto es evidencia de que la geometría de los complejos estará determinada por los sitios en donde los puentes de hidrógeno sean más fuertes.

Los cálculos para los complejos HIbu- α CD en H₂O arrojan datos de energía de inclusión que ponen en evidencia la falta de espacio en la cavidad de la ciclodextrina, es decir que para la formación de un complejo estable de HIbu- α CD se requiere de una muy alta energía. Debido a la baja solubilidad del ibuprofeno en agua, así como la pequeña distancia de la cavidad en la ciclodextrina las interacciones que se presentan en la formación del complejo son muy débiles para introducir por completo el fármaco en la molécula anfitrión [75].

En el modelado con α CD en CCl₄ el requerimiento de energía para este complejo es ligeramente mayor, lo cual pone en evidencia la influencia de la polaridad del medio. Resulta importante señalar, que, en los modelos de los complejos en su forma neutra, la energía de inclusión es más pequeña (menos negativa) en comparación con los complejos con el fármaco en su forma aniónica, esto es prueba de que si bien la inclusión es viable para casi todos los cálculos; en términos de polaridad el tamaño de la cavidad tiene también una influencia significativa en la formación de un complejo mucho más estable.

Al obtener valores positivos en las energías de inclusión para los complejos HIbu- α CD e HIbu- β CD podemos notar que estos se dan cuando los cálculos son realizados en CCl₄; como ya sabemos, la contribución principal a la

formación del complejo se debe a las interacciones de van de Waals. En estos casos estas interacciones no promueven la inclusión de la molécula, sin embargo, es sabido que estos complejos son capaces de reproducirse en el laboratorio, por lo que se necesitará de más energía para promover la contribución de estas interacciones, o de un medio diferente (como el agua) que favorezcan a las mismas.

Gracias a la capacidad hidrófoba de la cavidad en la ciclodextrina se hace evidente que un medio polar resulte más óptimo para la formación de los complejos, dado que los fármacos, al ser también hidrófobos se insertarán más fácilmente en la misma por el lado ancho de la CD; haciendo que el medio favorezca el proceso el cual puede verse entorpecido por el tamaño de la cavidad en la CD.

En los cálculos realizados con β CD se observan comportamientos similares entre los complejos en los 3 medios que fueron ocupados, lo que nos indica que la contribución de las interacciones no covalentes sí favorecen al complejo, además éstas incrementan proporcionalmente cuando el fármaco se encuentra en su forma aniónica.

Aunque los resultados más energéticos resultan en las simulaciones realizadas en fase gas, es de gran importancia tener en cuenta que los de mayor relevancia en este estudio son aquellos que se aproximen más a los datos experimentales.

Gráfico 1. E de incl Hibu- α CD y HNap- α CD B97D [kJ/mol].

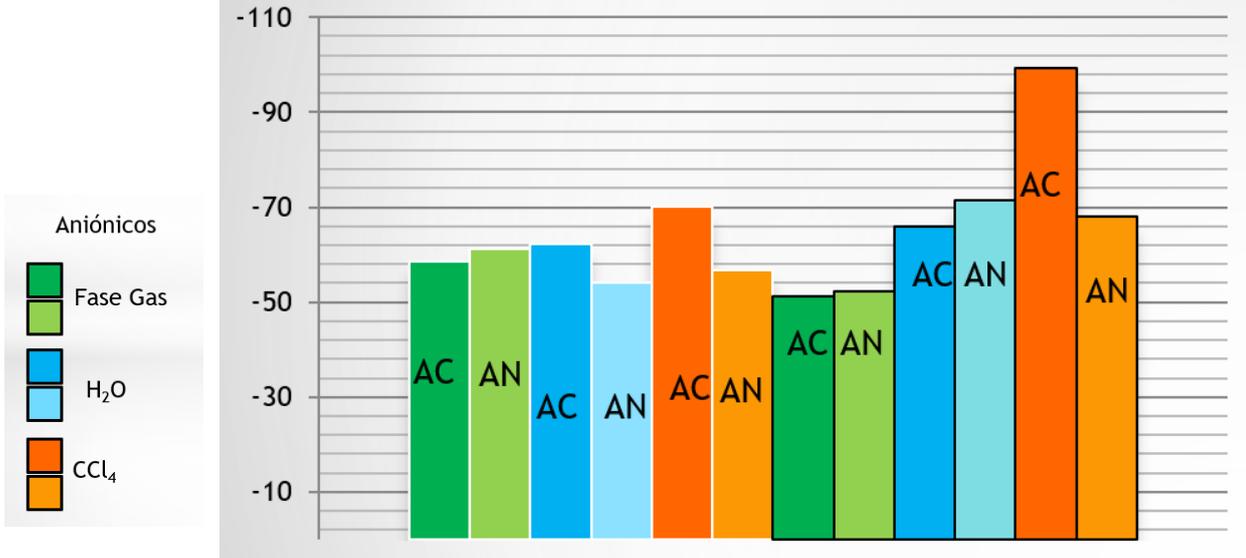


Gráfico 2. E de incl (kJ/mol) Hibu- α CD y HNap- α CD M06-2X.

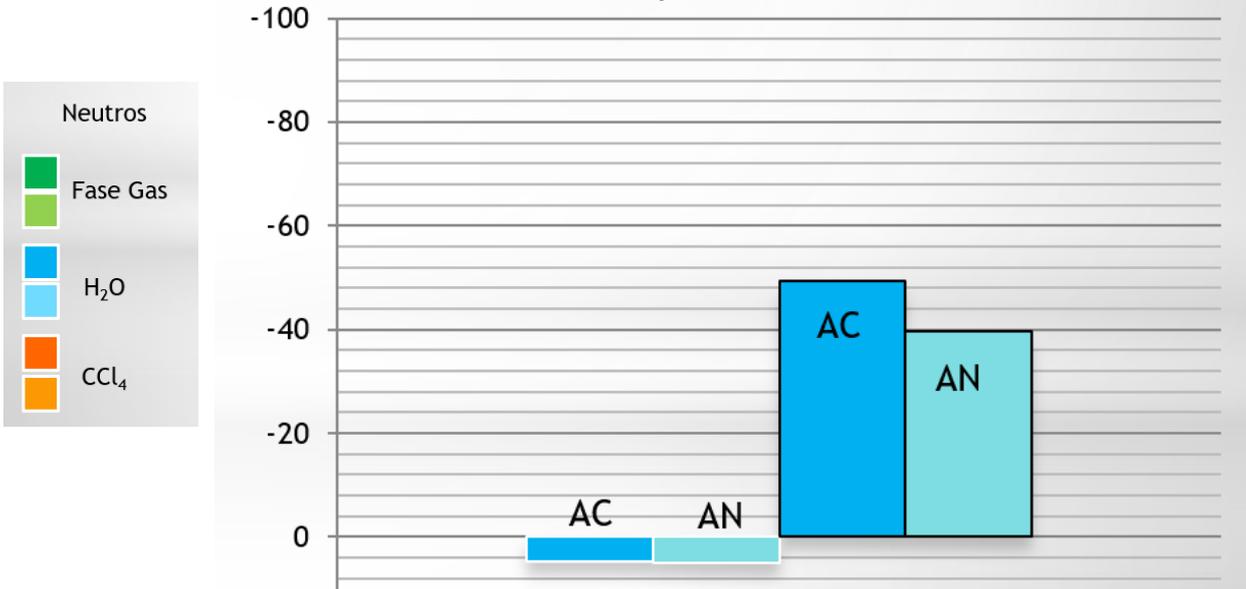


Gráfico 3. E de incl Hibu-BCD y Ibu⁻-BCD B97D [kJ/mol].

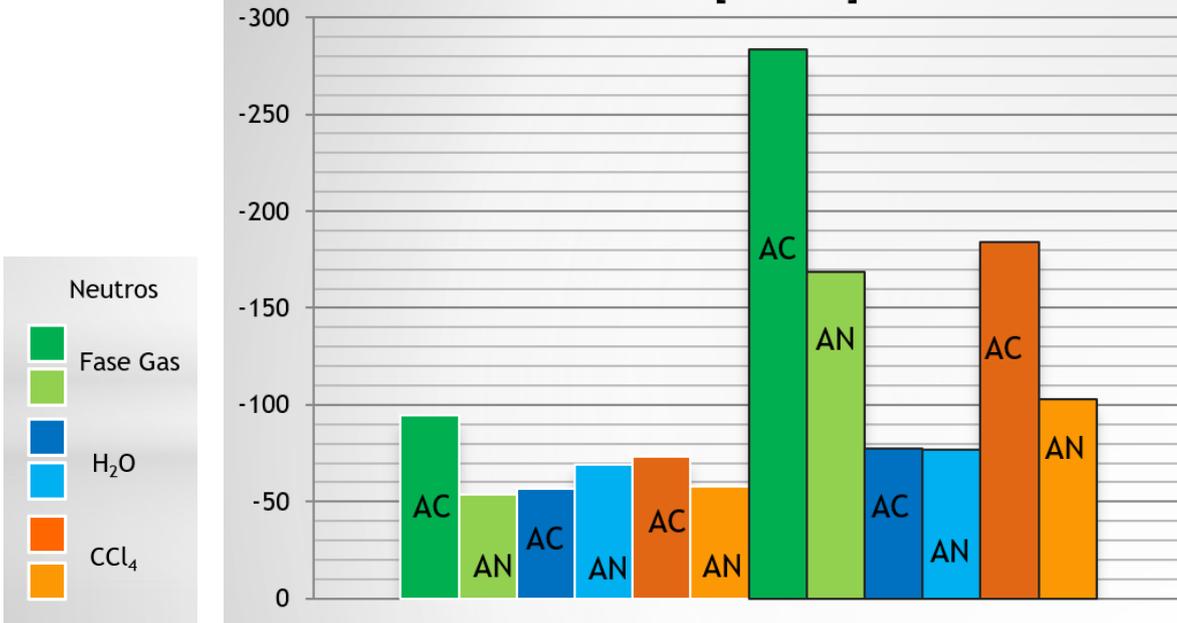


Gráfico 4. E de Incl Hibu-BCD and Ibu⁻-BCD M06-2X [kJ/mol].

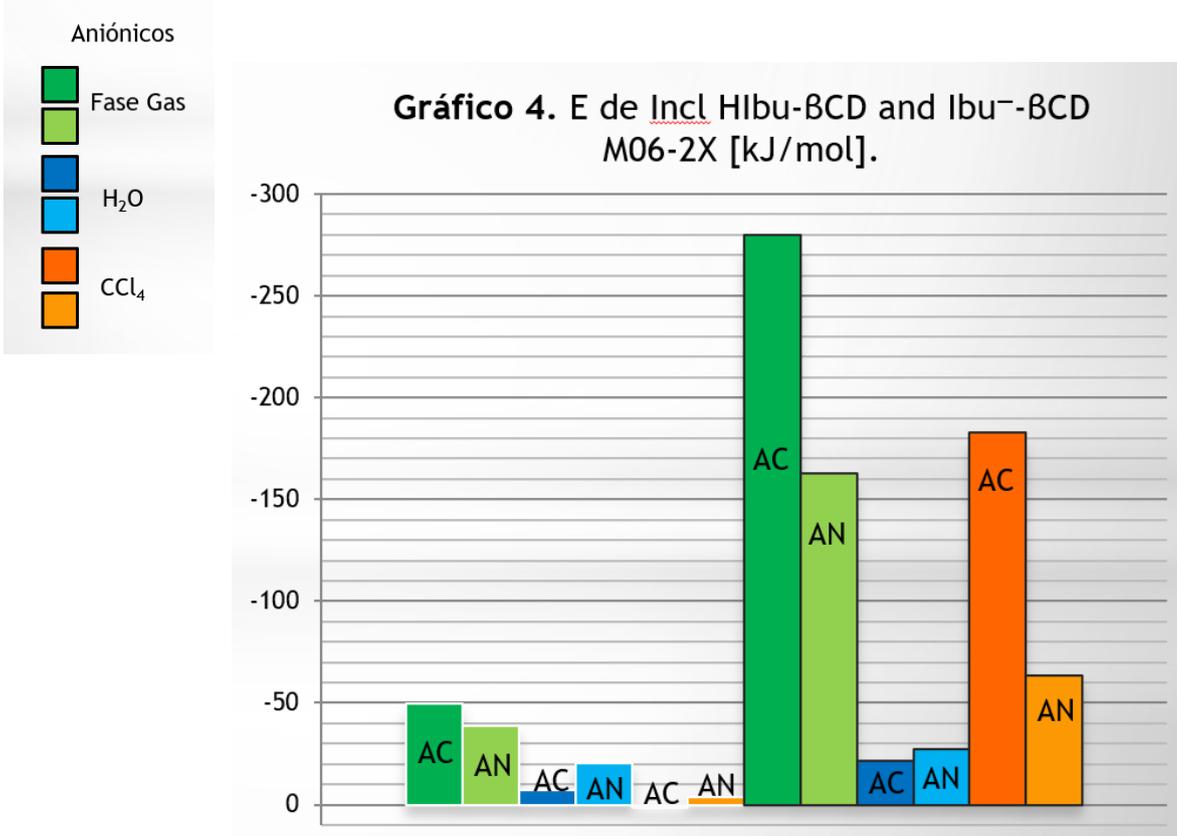


Gráfico 5. E de Incl HNap-BCD y Nap⁻-BCD B97D [kJ/mol].

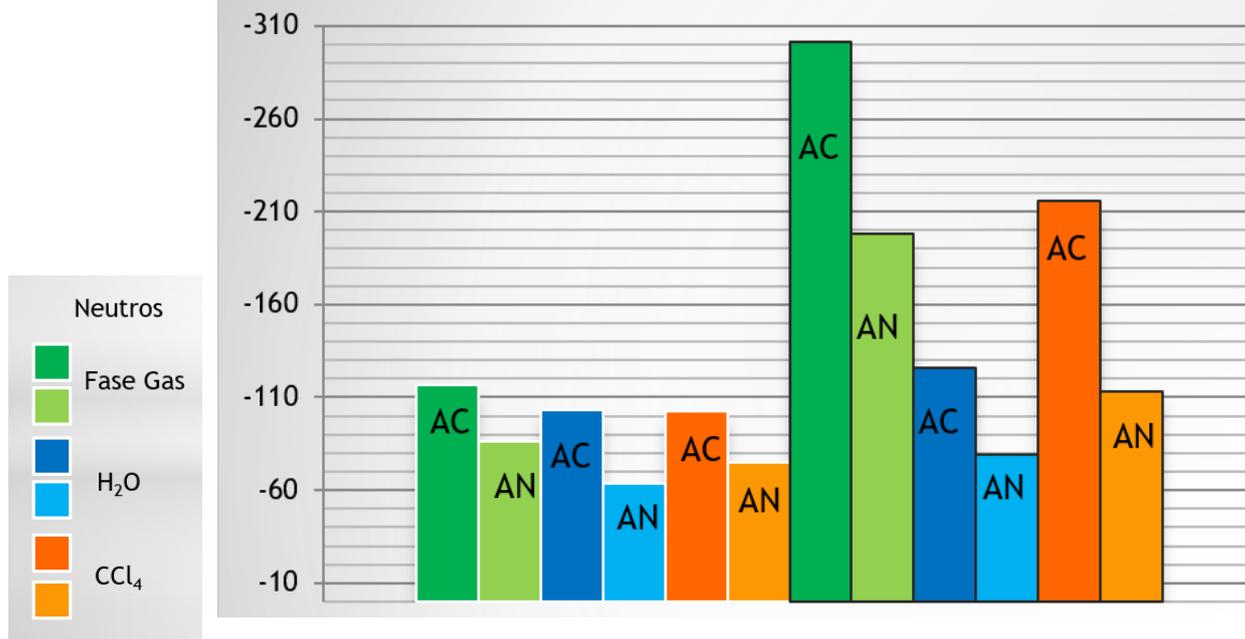
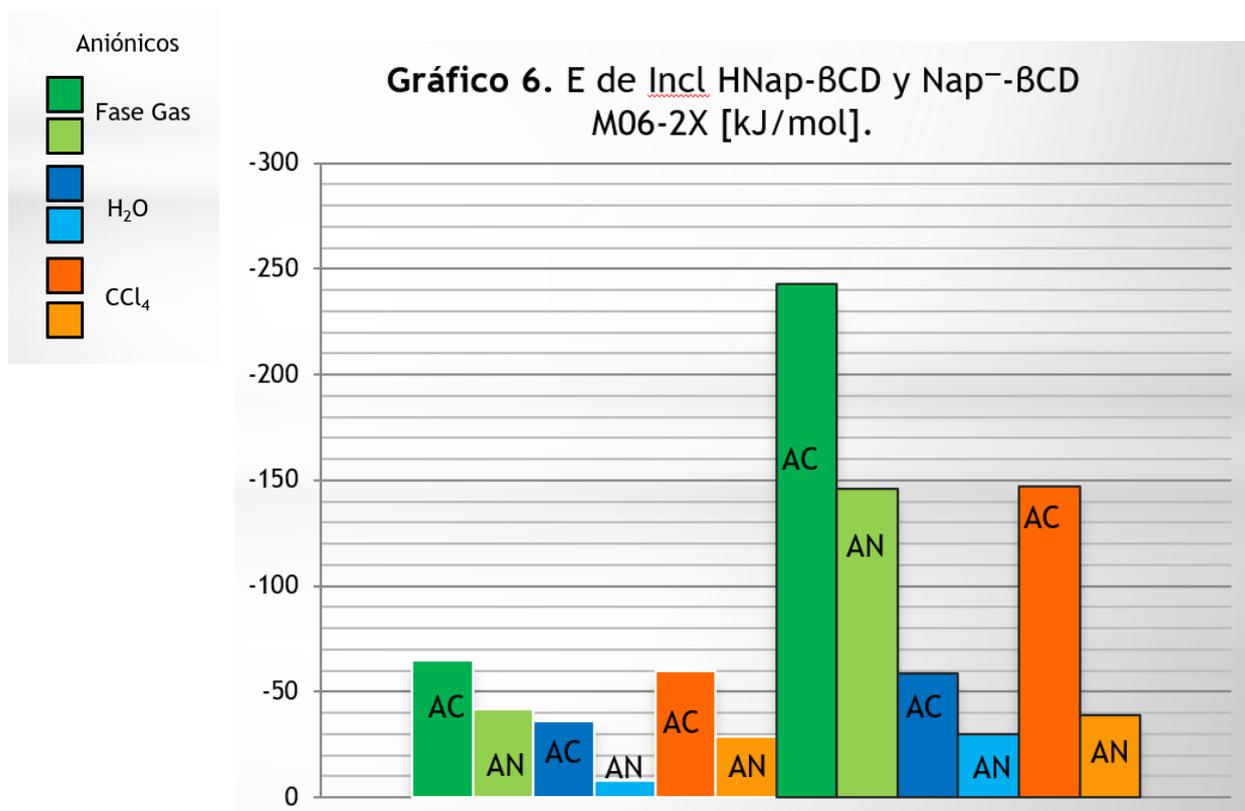


Gráfico 6. E de Incl HNap-BCD y Nap⁻-BCD M06-2X [kJ/mol].



En las gráficas 1-6, es posible visualizar las tendencias del naproxeno en su forma aniónica a ser el fármaco con energías más negativas de inclusión para ambos funcionales, considerando que esta molécula posee un efecto estérico más grande que el ibuprofeno, es factible decir que el grupo hidroxilo del Nap presenta mayor tendencia a promover las interacciones fármaco–ciclodextrina.

Se hace evidente entonces, que el uso de una molécula cargada en la formación de complejos de inclusión ayuda a que estas interacciones se lleven a cabo más fácilmente por lo que tendrán una energía de inclusión más negativa.

Además, es posible identificar las diferencias entre los funcionales utilizados en donde podemos encontrar que el ΔG es menos negativo para métodos DFT híbridos (HMGGA) como lo es el M06-2X y más negativo para métodos DFT locales, en este caso B97D. Dicho en otras palabras los métodos híbridos no locales predicen nubes de densidad electrónica molecular más simétricos que sus contrapartes locales [76]. Gracias a esto se puede explicar la similitud a los datos experimentales.

La formación de un complejo entre una ciclodextrina y una molécula huésped de carácter apolar es un proceso regido por cambios experimentados por el agua y el CCl_4 tras la asociación: deshidratación de la molécula huésped, desolvatación de la cavidad y la formación de una capa de hidratación para el complejo [77].

CONCLUSIONES

Al cotejar la validación del método y los resultados obtenidos para los complejos, podemos decir que el funcional B97D es más preciso para sistemas pequeños, mientras que el funcional M06-2X resulta en cálculos más precisos en moléculas más grandes como lo son los complejos estudiados en este proyecto, de acuerdo a los datos experimentales.

La termodinámica de los complejos simulados es una buena manera de sintetizar y corroborar los procesos que influyen en los complejos. Para el naproxeno en ambas ciclodextrinas la energía de Gibbs resulta más energética y por tanto más estable en comparación con el ibuprofeno, consecuencia de la influencia del efecto estérico de las moléculas en las interacciones que forman el complejo. La exotermicidad es similar en la mayoría de los sistemas.

Al comparar las energías de inclusión de los diferentes medios y los dos tipos de ciclodextrinas en donde se simularon los complejos formados resulta evidente que, si bien las propiedades en todos ellos se ven modificadas, el ancho de las cavidades y las interacciones con el medio tienen un papel importante en la constitución de un complejo estable. Gracias a estos valores podemos decir entonces que los complejos más óptimos para una aplicación farmacéutica, ergo, más estables son aquellos formados con la β CD.

La β CD es de las más utilizadas en la simulación y aplicación a la industria, porque suele ser más barata y como se ha comprobado, forma complejos mucho más estables con lo cual pueden estudiarse de una manera más eficaz.

No está de más recalcar que la formación de estos complejos depende tanto del tamaño del anillo, como del efecto estérico del huésped que se quiera implantar, al igual que de la posición en la que este sea insertado.

REFERENCIAS

- [1]. Lewars, E. G. (2016). *Computational Chemistry: Mathematical simulations of atoms and molecules behavior*. Journal Science today. Vol. 21, N°.124.
- [2]. Massana, J. (2016). *Estructura, propiedades y aplicaciones de las ciclodextrinas y derivados*. Tesis. Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Educación a Distancia. CDMX, México.
- [3]. Leyva, E., Monreal, E., Espinosa, C. (2001). *Estudio de los complejos de ácido oxonílico con γ -CD por espectroscopia UV-Vis*. Rev. Soc. Quím. Méx., UASLP.
- [4]. Santoyo, F., (2017). *Ciclodextrinas: hospedadores moleculares para el mundo contemporáneo*. Discurso para Académico. Academia de Ciencias Matemáticas, Físico-Químicas y Naturales de Granada. pp 12-13.
- [5]. Szejtli, J. (1998). *Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry*. Chemical Reviews, 98(5), 1743–1754.
- [6]. Ortega Miranda, C. (2016). *Modelización molecular de complejos de inclusión de ciclodextrinas con acetazolamida*. (Trabajo fin de grado inédito). Universidad de Sevilla, Sevilla.
- [7]. Jin, Zheng-Y. (2013). *Cyclodextrin Chemistry; Preparation and Application*. World Scientific. Chemical Industry Press. China pp 1-5.
- [8]. Nascimento, C. S., Anconi, C. P. A., et al., (2005). *Theoretical Study of the α -Cyclodextrin Dimer*. The Journal of Physical Chemistry A, 109(14), 3209–3219.
- [9]. Alfaro, J. (2014). *Métodos de simulación molecular: una revisión de las herramientas más actuales*. Universidad de Colombia. Academical Journal.
- [10]. Frisch, M. J. et.al. (2016). *Gaussian 09*, Revision A.02, Gaussian, Inc., Wallingford CT
- [11]. Frisch, M. J. et.al. (2009). *GaussView 5*, Version 5.0, Gaussian, Inc., Wallingford CT.
- [12]. Ahmadi, S., Barrios Herrera, L., Chehelamirani, M., Hostaš, J., Jalife, S., & Salahub, D. R. (2018). *Multiscale modeling of enzymes: QM-cluster, QM/MM, and QM/MM/MD: A tutorial review*. International Journal of Quantum Chemistry, 118(9), e25558. doi:10.1002/qua.25558
- [13]. Benítez, R., B. Caballero, N. (2011) *Estudio computacional del radical CISO₂ al nivel de teoría B3LYP/6-311+G(d)*. Rep. Cient. FACEN Vol. 2, N° 1.
- [14]. López, N., Maseras, F. Química computacional. Els Nostres Apunts. Instituto Catalán de Investigación Química. Consultado el: 15/OCT/22 de: <http://labvirtual.iciq.es/es/quimica-computacional/?pdf=379>

- [15]. Mó, O., & Yáñez, M. (2011). *La química computacional en la nueva frontera*. Arbor, 187(Extra_1), 143–155. doi:10.3989/arbor.2011.extran1119
- [16]. Ramirez, J. (2012). “*Química computacional*” *Historia de la Química Computacional*. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de Chihuahua.
- [17]. Milián, B. (2004). *Análogos tiorfénicos del TCNQ: Estudio teórico de las propiedades estructurales y electrónicas*. Departamento de Química Física, Instituto de Ciencia Molecular. Universidad de Valencia, España.
- [18]. Valles-Sanchez, A., Rosales-Marines, L., Serrato-Villegas, L., Farías-Cepeda, L. (2014). *Métodos y Usos de la Química Computacional*. Revista Científica de la Universidad Autónoma de Coahuila. Vol. 6, No 11 [http://www.actaquimicamexicana.uadec.mx/articulos/AQM11/11-3QuimicaComputacional.pdf].
- [19]. Chibeni, S. S., et al. (2018). *Filosofía e historia de la ciencia en el Cono Sur*: selección de trabajos del X Encuentro de la Asociación de Filosofía e Historia de la Ciencia del Cono Sur. 1a edición, Universidad Nacional de Córdoba.
- [20]. Polzella, S. & Lodeyro, P. (2012). *De la pureza de las simulaciones computacionales ab initio*. Epistemología e Historia de la ciencia • Volumen 18.
- [21]. Lewars, E. (2004). *Computational Chemistry; Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*. Springer. New York.
- [22]. Prieto J.M. (2007). *Antiinflamatorios No Esteroideos (AINES). ¿Dónde estamos y hacia dónde nos dirigimos? (Primera Parte)*. Cient Dent; 4;3:203-212.
- [23]. McMurry, J. (2004). *Organic Chemistry*, 6ta edición, Thomson, USA, pp 305, 519, 1034, 1035.
- [24]. Cuesta, S.A. (2014). *Estudio Químico, computacional y farmacológico del Ibuprofen*. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Escuela de Ciencias Químicas. Quito.
- [25]. Valsecia, M. (2009). *Analgesicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINES)*. Boletín Electrónico Latinoamericano. Editado por Salud y Fármacos. Vol. 12 No. 2.
[\[https://www.med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/0000cap7_aines.pdf\]](https://www.med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/0000cap7_aines.pdf)
- [26]. Blaisdell, E. (2005). *Analgesicos Antiinflamatorios UNAM*, Facultad de Química, México. Recuperado el 13/NOV/21 de: <http://www.navarrete.fq-unam.org/docs/AINES.pdf>

- [27]. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs). **(2021)**. Recuperado 11/ENE/21, de FDA website: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids>
- [28]. Gómez, M. A. M. **(2008)**. *Evaluación de la interacción de fármacos básicos con las proteínas plasmáticas mediante electroforesis capilar. Estudios de enantioselectividad y aplicaciones analíticas*. Universidad de Valencia, España.
- [29]. Cuesta, S., & Meneses, L. **(2015)**. *Estudio espectroscópico experimental y computacional de Ibuprofeno y sus precursores de síntesis*. La Granja, 21(1), 5-16.
- [30]. Guerra Ponce, W. L. **(2013)**. *Diseño y evaluación in vitro de comprimidos de liberación sostenida de ibuprofeno usando matrices hidrofílicas e hidrofóbicas*. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, México.
- [31]. Brogden, R. N., Heel, R. C., Speight, T. M., & Avery, G. S. **(1979)**. Naproxen up to Date. *Drugs*, 18(4), 241–277. doi:10.2165/00003495-197918040-00001
- [32]. Brogden, R. N., Pinder, R. M., Sawyer, P. R., Speight, T. M., & Avery, G. S. **(1975)**. Naproxen. *Drugs*, 9(5), 326–363. doi:10.2165/00003495-197509050-00002
- [33]. E. Yilmaz, M. Sezgin, and M. Yilmaz, **(2010)** "Enantioselective hydrolysis of racemic naproxen methyl ester with sol-gel encapsulated lipase in the presence of sporopollenin," *J. Mol. Catal. B Enzym.*, doi: 10.1016/j.molcatb.2009.10.003.
- [34]. Junquera, E., & Aicart, E. **(1999)**. *A fluorimetric, potentiometric and conductimetric study of the aqueous solutions of naproxen and its association with hydroxypropyl- β -cyclodextrin*. *International Journal of Pharmaceutics*, 176(2), 169–178. doi:10.1016/s0378-5173(98)00313-5
- [35]. Santoyo, F., **(2017)**. *Ciclodextrinas: hospedadores moleculares para el mundo contemporáneo*. Discurso para Académico. Academia de Ciencias Matemáticas, Físico-Químicas y Naturales de Granada. pp 13-14.
- [36]. Mura, P. **(2014)**. Analytical techniques for characterization of cyclodextrin complexes in aqueous solution: A review. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 113, 226–238. doi.org/10.1016/j.jpba.2014.02.022.
- [37]. Horikoshi, Kki. **(1979)**. Production and Industrial Application of ciclodextrina. *Process Biochemistry* 14(5). 26-30.
- [38]. Szejtli, J. **(2004)**. "Past, present and future of cyclodextrin research: " *Pure and Applied Chemistry*, vol. 76, no. 10, pp. 1825-1845. doi.org/10.1351/pac200476101825
- [39]. Yasuda, S., Miyake, K., Sumaoka, J., Komiyama, M., & Shigekawa, H. **(1999)**. *Effect of the Dipole-Dipole Interaction on the Self-Assembly of Cyclodextrin Inclusion Complexes*. *Japanese Journal of Applied Physics*, 38(Part 1, No. 6B), 3888–3891. doi:10.1143/jjap.38.3888

- [40]. Szejtli, Jozsef. **(1991)**. *Cyclodextrins in drug formulations: Part I*. Pharmaceutical Technology. 15 (8), 24-36.
- [41]. Mena Espinal, A. M., Meléndez Rivera, J. A., & Urcuyo García, F. R. C. **(2003)**. *Efecto de la Hidroxipropil-B-ciclodextrina en la solubilidad y estabilidad de principios activos escasamente solubles en agua: Acetaminofén, indometacina y furosemida*. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. León, Nicaragua.
- [42]. Duchêne, D. **(2011)**. *Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes*. Cyclodextrins in Pharmaceutics, Cosmetics, and Biomedicine, 1–18. Malabary, France. doi:10.1002/9780470926819.ch1
- [43]. Mark E. Davis and Marcus E. Brewster. **(2004)**. *Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future*. Nature Reviews. Vol. 3, 1025-1035.
- [44]. Xavier Júnior , F. H., Tavares, C. T., Rabello, M. M., Hernandes, M. Z., Bezerra, B. P., Ayala, A. P., Ximenes, R. M. **(2018)**. Elucidation of the mechanism of complexation between oncocalyxone A and cyclodextrins by isothermal titration calorimetry and molecular modeling. Journal of Molecular Liquids, 165-172.
- [45]. Pozo Vázquez, M. D. **(2013)**. Cucurbit [n] uriles: interacciones en disolución y en superficie para el desarrollo de sensores electroquímicos: Aplicaciones analíticas.
- [46]. Gio, B.G. **(2019)**. Complejos de Inclusión β -ciclodextrina con componentes de aceites esenciales. pag 1.
- [47]. Jiménez, C.A. **(2013)**. Segunda Ley de la Termodinámica. Instituto Tecnológico de Costa Rica. Pag. 17, 22-24.
- [48]. Santana, A. **(2013)**. Entropía, energía libre y equilibrio. Universidad de Puerto Rico. Consultado el 21 de febrero del 2022, de <https://academic.uprm.edu/asantana/quim3002/cap18.pdf>
- [49]. Dodziuk, H., Koźmiński, W., & Ejchart, A. **(2004)**. NMR Studies of Chiral Recognition by Cyclodextrins. ChemInform, 35.
- [50]. HUIZAR, K. E. T. **(2015)**. Reconocimiento de carboxilatos quirales por anfitriones que contienen aminas con grupos α -trifluorometilo. Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, México.
- [51]. Biotecnología Co., Ltd de Shandong Binzhou Zhiyuan. **(03 de febrero de 2017)**. *Aplicaciones de las ciclodextrinas en la Industria de la Capa*. Biotecnología Co., Ltd de Shandong Binzhou Zhiyuan. Consultado el 4 de octubre del 2021 de: <http://www.betacydextrin.com/info/application-of-cyclodextrins-in-coating-indust-12135564.html>
- [52]. Krabicová, I., Appleton, S. L., Tannous, M., Hoti, G., Caldera, F., Rubin Pedrazzo, A., Trotta, F. **(2020)**. History of Cyclodextrin Nanosponges. Polymers, 12(5), 1122. doi:10.3390/polym12051122

- [53]. Protein data bank: Castiglione, F.; Ganazzoli, F.; Malpezzi, L.; Mele, A.; Panzeri, W.; Raffaini, G. Beilstein J. *Org. Chem.* 13, 714–719, **2017**.
- [54]. Frisch, M. J. et.al. **(2009)** GaussView 5, Version 5.0, Gaussian, Inc., Wallingford CT.
- [55]. Frisch, M. J. et.al. **(2016)** Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian, Inc., Wallingford CT.
- [56]. Foresman, J.B. and Frisch. **(1996)** Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods. Second Edition, Gaussian Inc., Pittsburgh. [http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/8925/Estudio%20qu%
%c3%admico%2c%20computacional%20y%20farmacol%c3%b3gico%20d
e%20Ibuprofeno%20Sebastian%20Adolfo%20Cuesta%20Hoyos.pdf?seque
nce=1&isAllowed=y](http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/8925/Estudio%20qu%c3%admico%2c%20computacional%20y%20farmacol%c3%b3gico%20de%20Ibuprofeno%20Sebastian%20Adolfo%20Cuesta%20Hoyos.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- [57]. Liu, P., Zhang, D., & Zhan, J. **(2010)**. *Investigation on the Inclusions of PCB52 with Cyclodextrins by Performing DFT Calculations and Molecular Dynamics Simulations*. The Journal of Physical Chemistry A, 114(50), 13122–13128.
- [58]. Gg, S. **(2015)**. ISO 9000:2000 COPANT/ISO 9000-2000 NMX-CC-9000-IMNC-2000 NORMA MEXICANA IMNC. Sistemas de gestión de la calidad – Fundamentos y vocabulario Quality management systems -Fundamentals and vocabulary.
- [59]. Rekharsky, M., Inoue, Y. **(1998)**. Complexation Thermodynamics of Cyclodextrins. Faculty of Engineering, Osaka University, 2-1 Chem. Rev. 98, 1875 – 1917, Japan.
- [60]. Loftsson, T. **(1996)**. The effect of water-soluble polymers on aqueous solubility of drugs. International Journal of Pharmaceutics, 127(2), 293–296. doi:10.1016/0378-5173(95)04207-5
- [61]. Li, S., & Purdy, W. C. **(1992)**. Cyclodextrins and their applications in analytical chemistry. Chemical Reviews, 92(6), 1457-1470.
- [62]. Junquera González, E. **(2019)**. *Complejos de inclusión de ciclodextrinas en medios micelares*. Ene, vol. 9, pp. 46, 47.
- [63]. Aramburu, V. M., López, M. B., & Fasoli, H. J. **(2016)**. *Modelado de sistemas nanoestructurados como catalizadores de la reacción de la reducción de oxígeno*. Mecánica Computacional, 34(43), 2971-2972.
- [64]. Alcañiz, E. **(2019)**. *Tema 2. Orbitales Moleculares*. Curso de Química Inorgánica. UAH.
- [65]. Torres Morales, S. A. **(2014)**. *Evaluación para la separación enantiomérica del acetato de 5-fenil-3-metilpentilo, un fármaco prototipo para el tratamiento del*

alzheimer, por medio de la simulación de la mecánica molecular de los complejos que se forman con ciclodextrinas disponibles comercialmente. Tesis Doctoral, Universidad de San Carlos de Guatemala pp 10-12.

- [66]. Cao, Y., Xiao, X., Lu, R., & Guo, Q. **(2003)**. *Theoretical study of the inclusion processes of ibuprofen enantiomers with native and modified β -CDs.* Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry, 46(3), 198-199.
- [67]. Amaguaña Guevara, M. B. **(2021)**. *Simulación en interacciones de tipo Van der Waals en sistemas moleculares.* Riobamba-Ecuador. pp.8-10.
- [68]. FQ, UNAM. **(2000)**. *Interacciones químicas débiles.* CDMX, México. Recuperado el 25 de enero del 2021, de: http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Fuerzas_Intermoleculares_30280.pdf
- [69]. ERDEN, N., & CELEBI, N. **(1988)**. A study of the inclusion complex of naproxen with β -cyclodextrin. International Journal of Pharmaceutics, 48(1-3), 83–89. doi:10.1016/0378-5173(88)90250-5
- [70]. Yasuda, S., Miyake, K., Sumaoka, J., Komiyama, M., & Shigekawa, H. **(1999)**. Effect of the Dipole-Dipole Interaction on the Self-Assembly of Cyclodextrin Inclusion Complexes. Japanese Journal of Applied Physics, 38(Part 1, No. 6B), 3888–3891. doi:10.1143/jjap.38.3888
- [71]. Rosselló, C. G. **(2006)**. *Estudio teórico de las interacciones entre aniones y sistemas π .* (Doctoral dissertation, Universitat de les Illes Balears).
- [72]. Chávez, M. L. **(2015)**. *Termodinámicos (parte I).* Universidad Autónoma del Estado de México. Facultad de Ingeniería.
- [73]. Pérez J., **(2019)**. *El modelado molecular como herramienta para el descubrimiento de nuevos fármacos que interactúan con proteínas.* Universidad Complutense. Madrid, España.
- [74]. Gómez-Balderas, R., Juárez, M., Cárdenas, K. **(2020)**. *Termodinámica de la inclusión de Ibuprofeno y Naproxeno en β -ciclodextrina y 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina.* Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM.
- [75]. Felton, L. A., Popescu, C., Wiley, C., Esposito, E. X., Lefevre, P., & Hopfinger, A. J. **(2014)**. *Experimental and Computational Studies of Physicochemical Properties Influence NSAID-Cyclodextrin Complexation.* AAPS PharmSciTech, 15(4), 872–881.
- [76]. Valenzuela, J. A. **(2015)**. *Criterios de Sincronía/Asincronía en Mecanismos de Reacciones de Diels-Alder: Geometría, Transferencia de Carga y Constante de Fuerza de Reacción.* Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional Andrés Bello, pp 63-64.

https://repositorio.unab.cl/xmlui/bitstream/handle/ria/3582/a118645_Valenzuela_J_Criterios_de_sincronia_asincronia_en_2015_Tesis.pdf?sequence=1&isAllowed=y

- [77]. Castronuovo, G., Niccoli, M., & Varriale, L. (2007). Complexation forces in aqueous solution. Calorimetric studies of the association of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin with monocarboxylic acids or cycloalkanols. *Tetrahedron*, 63(30), 7051–7052. doi:10.1016/j.tet.2007.05.014

ANEXOS

Anexo 1. Simposio.



Imagen 1. Constancia otorgada por participar con el trabajo "Ibuprofen-naproxen-β-cyclodextrin interactions in water and CCl₄. A theoretical study" en el XII Simposio Internacional: Investigación Química en la frontera.

Anexo 2. Participación en la RMFQT.

El Comité Nacional de la
Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica

Otorga la presente

XX REUNION MEXICANA DE FISICOQUIMICA TEORICA

CONSTANCIA

A: Elvira Valencia-Gil, Dr. Patricio Limón, Dr. Rodolfo Gómez-Balderas

Por su participación en la XX RMFQT con el trabajo “Modelado molecular de las interacciones de Ibuprofeno y Naproxeno con β -Ciclodextrina.”, ocurrida en Cuernavaca, Morelos del 17 al 19 de noviembre de 2022



Dra. Cercis Morera Boado
UAEM
Comité Local de la RMFQT



Dr. Joaquín Barroso Flores
UNAM
Comité Nacional de la RMFQT

Anexo 3. Orbitales HOMO y LUMO de las CD nativas.

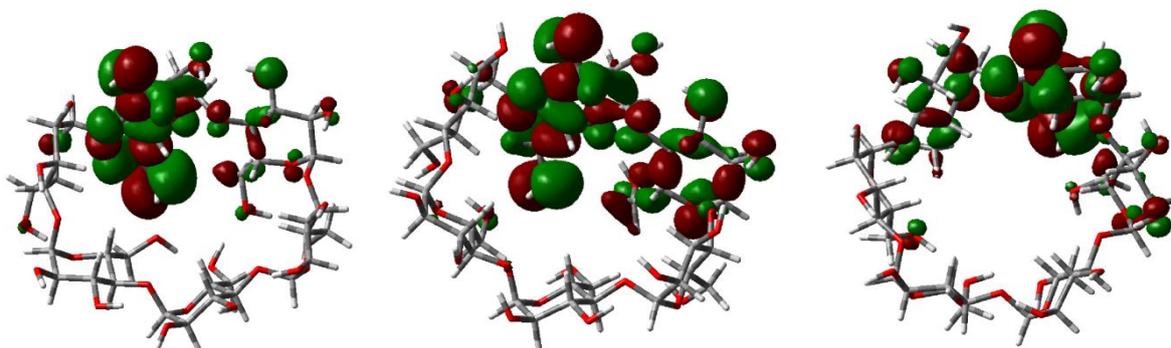


Imagen 1. Orbitales HOMO de α -CD en fase gas, H₂O y CCl₄ respectivamente.

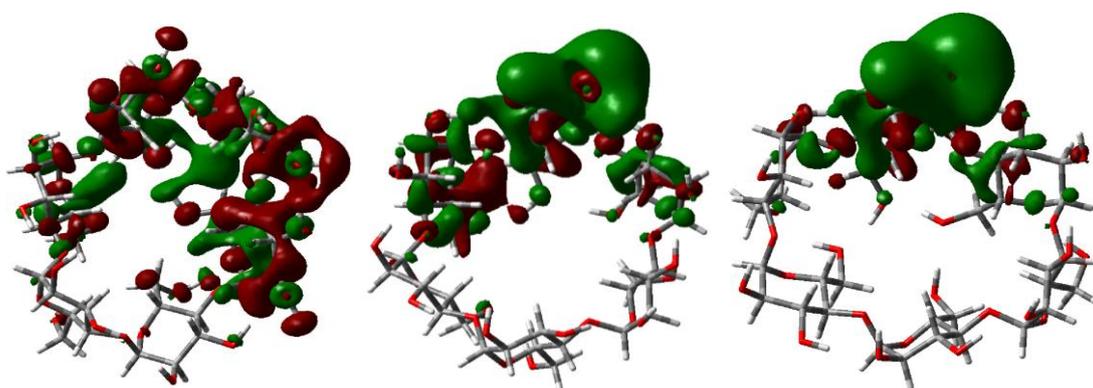


Imagen 2. Orbitales LUMO de α -CD en fase gas, H₂O y CCl₄ respectivamente.

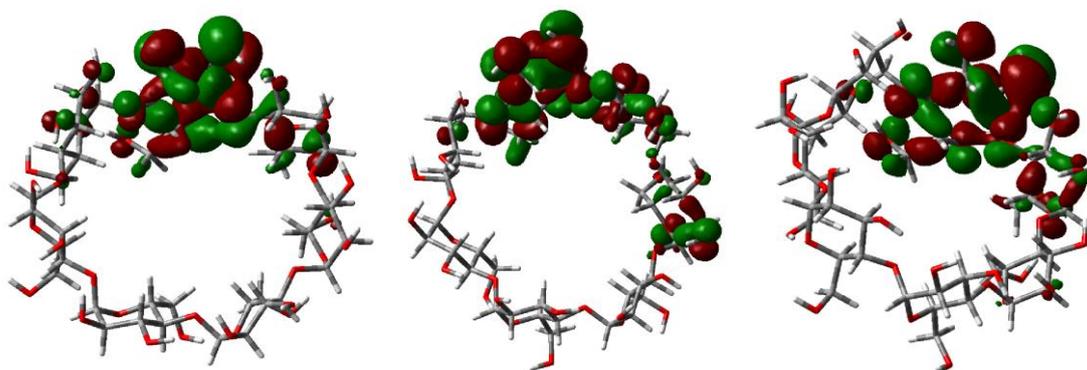


Imagen 3. Orbitales HOMO de β -CD en fase gas, H₂O y CCl₄ respectivamente.

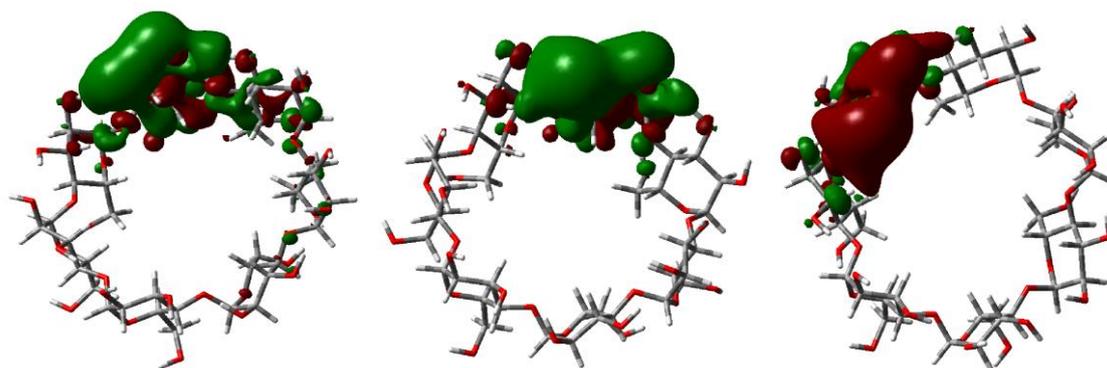


Imagen 4. Orbitales LUMO de β -CD en fase gas, H₂O y CCl₄ respectivamente.

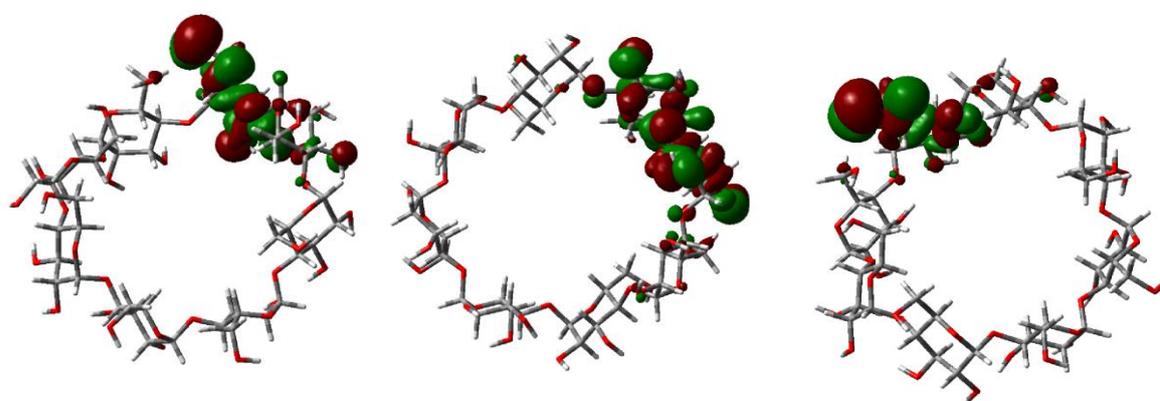


Imagen 5. Orbitales HOMO de γ -CD en fase gas, H₂O y CCl₄ respectivamente.

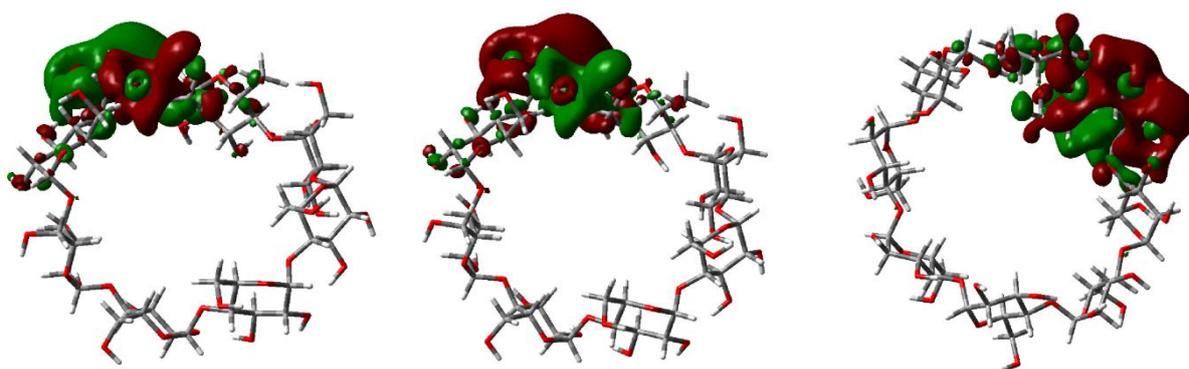


Imagen 6. Orbitales LUMO de γ -CD en fase gas, H₂O y CCl₄ respectivamente.