

Czy można przewidzieć przemianę polimorficzną mocznika indukowaną ciśnieniem?

Optymalizacja parametrów periodycznych obliczeń DFT.



Anna Helena Mazurek

Promotor: dr hab. Łukasz Szeleszczuk

Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Cel pracy

Celem pracy był rozwój i optymalizacja opartej na teorii mechaniki kwantowej DFT (ang. Density Functional Theory) metody obliczeniowej [1] służącej do przewidywania występowania nowych termodynamicznie stabilnych form polimorficznych substancji leczniczych, które w zależności od posiadanych właściwości fizyko-chemicznych, mogą wykazywać odmienną biodostępność [2]. Jednym z czynników różnicujących obliczenia były narzucane parametry warunków zewnętrznych: ciśnienie i temperatura, czyli symulacja warunków przemysłowej produkcji leku.

Obiektem badań były kryształy mocznika, który podlega przemianom polimorficznym wg następującego schematu: forma I $\rightarrow$ forma III $\rightarrow$ forma IV, a przemiany te następują odpowiednio przy ciśnieniach 0,48 GPa i 2,80 GPa [3,4]. Obliczenia prowadzono w warunkach izobaryczno-izotermicznych (NPT) w programie CASTEP.

Celem pracy było również zweryfikowanie hipotezy czy możliwe jest efektywne przewidywanie przemian polimorficznych zachodzących pod wpływem zmian temperatury i ciśnienia oraz czy można do tego celu stosować metodę dynamiki molekularnej (ang. Molecular Dynamics, MD) w aspekcie DFT [5].

Wyniki obliczeniowe porównywano z dostępnymi w literaturze danymi eksperymentalnymi.

Metodyka badań

screening baz krystalograficznych $\rightarrow$ wybór obiektu badań: kryształ mocznika

wybór parametrów obliczeniowych

optymalizacja geometrii układów

obliczenia termodynamiczne w 0 K 1

analiza diagramu fazowego 2

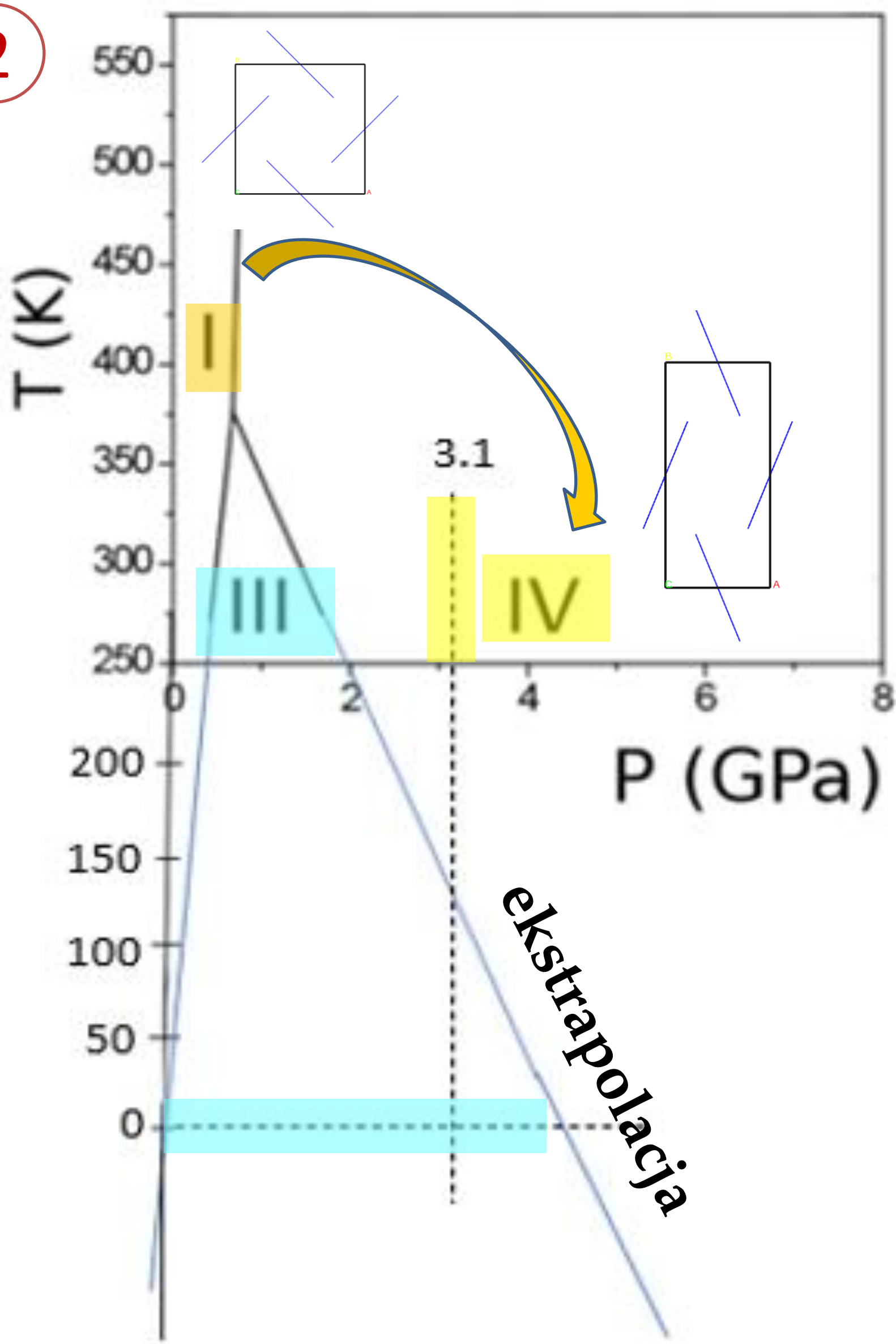
symulacje MD (NPT) w 298 K 3

Wyniki badań

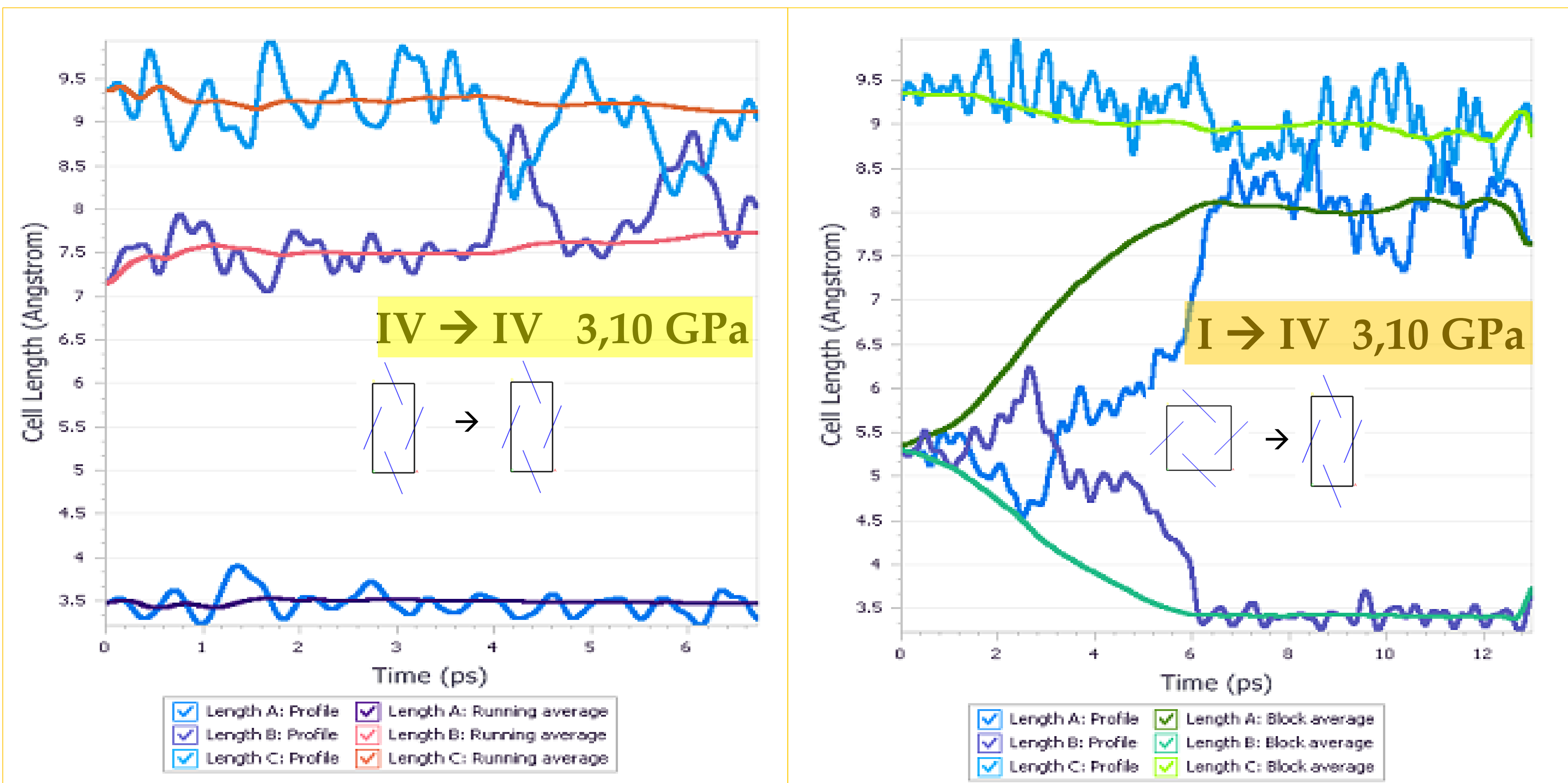
1

narzucone ciśnienie: 0,00 GPa		narzucone ciśnienie: 2,50 GPa		narzucone ciśnienie: 3,10 GPa	
geometria komórki elementarnej podczas symulacji: start $\rightarrow$ koniec	ΔG (GGA PBE TS)	geometria komórki elementarnej podczas symulacji: start $\rightarrow$ koniec	ΔG (GGA PBE TS)	geometria komórki elementarnej podczas symulacji: start $\rightarrow$ koniec	ΔG (GGA PBE TS)
I $\rightarrow$ I	6,420 eV	I $\rightarrow$ ~ III	6,512 eV	I $\rightarrow$ ~ I, III	6,541 eV
III $\rightarrow$ ~ III/I	6,499 eV	III $\rightarrow$ III	6,629 eV	III $\rightarrow$ ~ III	6,648 eV
IV $\rightarrow$ I	6,391 eV	IV $\rightarrow$ ~ III	6,589 eV	IV $\rightarrow$ IV	6,633 eV

2



3



Mazurek, A.; Szeleszczuk Ł.; Pisklak, D.M. Can We Predict the Pressure Induced Phase Transition of Urea? Application of Quantum Molecular Dynamics. Molecules, 2020, 25(7), 1584

Wnioski

- Możliwa jest prawidłowa **symulacja geometrii kryształów** związków polimorficznych poprzez zastosowanie modelowania molekularnego wykorzystującego obliczenia oparte na teorii DFT z uwzględnieniem warunków **ciśnienia** zewnętrznego. $\rightarrow$ Obrany kierunek badań w celu rozwoju zastosowanej metody jest słuszny.
- Zastosowano **nową metodę obliczeniową MD-DFT** umożliwiającą uwzględnienie czynnika **temperaturowego** $\rightarrow$ Poprawa jakości obliczeń w przewidywaniu występowania form polimorficznych związków chemicznych będących substancjami leczniczymi.

Piśmiennictwo:

- [1] Mazurek, A.H.; Szeleszczuk Ł.; Pisklak, D.M. Periodic DFT calculations – review of applications in the pharmaceutical sciences. Pharmaceutics 2020, 12(5)
- [2] Abramov, Y. Computational Pharmaceutical Solid State Chemistry: an introduction. in Computational Pharmaceutical Solid State Chemistry. (ed.) Abramov, Y. New Jersey, United States of America, 2016, p. 2.
- [3] Olejniczak, A.; Ostrowska, K.; Katrusiak, A. H-Bond Breaking in High-Pressure Urea. J. Phys. Chem. C 2009, 113, 15761–15767
- [4] Roszak, K.; Katrusiak, A. Giant Anomalous Strain between High-Pressure Phases and the Mesomers of Urea. J. Phys. Chem. C 2017, 12(11), 778-784
- [5] Car, R. Introduction to Density-Functional Theory and ab-Initio Molecular Dynamics. Mol. Informatics 2002, 21(2), 97-104