



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS, SAÚDE E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS MATERIAIS



ANTONIO DOUGLAS DA SILVA GUEDES LIMA

**Estudo DFT de propriedades de hipoglicemiantes orais e de suas
dispersões sólidas com a trometamina**

Orientador: Prof. Dr. Mateus Ribeiro Lage

Imperatriz - MA
2021

ANTONIO DOUGLAS DA SILVA GUEDES LIMA

Estudo DFT de propriedades de hipoglicemiantes orais e de suas dispersões sólidas com a trometamina

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais, da Universidade Federal do Maranhão, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciência dos Materiais.

Área de concentração: Ciências Exatas e da Terra
Orientador: Prof. Dr. Mateus Ribeiro Lage

Imperatriz - MA
2021

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

da Silva Guedes Lima, Antonio Douglas.

Estudo DFT de propriedades de hipoglicemiantes orais e de suas dispersões sólidas com a trometamina / Antonio Douglas da Silva Guedes Lima. - 2021.

152 f.

Orientador(a): Mateus Ribeiro Lage.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais/ccsst, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz-MA, 2021.

1. Hipoglicemiantes orais. 2. Materiais co-amorfo. 3. Teoria do Funcional da Densidade. I. Ribeiro Lage, Mateus. II. Título.

ANTONIO DOUGLAS DA SILVA GUEDES LIMA

**Estudo DFT de propriedades de hipoglicemiantes orais e de suas
dispersões sólidas com a trometamina**

Dissertação de mestrado apresentada à
Coordenação do Programa de Pós-Graduação em
Ciência dos Materiais da Universidade Federal
do Maranhão como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre em Ciência dos
Materiais.

Área de concentração: Ciências Exatas e da Terra

Apresentado em: 30 / 07 / 2021

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Mateus Ribeiro Lage (Orientador)

Universidade Federal do Maranhão – UFMA/Campus Balsas

Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro

Universidade Federal do Maranhão – UFMA/Campus Imperatriz

Prof. Dr. Luciano Tavares da Costa

Universidade Federal Fluminense - UFF/Niterói – RJ

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Ildete Guedes, personificação do amor materno.

À minha falecida avó, Maria Ilça Guedes, por ser um referencial de força, superação e sabedoria.

Ao Prof. Dr. Mateus Ribeiro Lage, pela paciência e dedicação ao apresentar o caminho da pesquisa científica e pela orientação.

Ao Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro, pela colaboração no desenvolvimento do presente trabalho.

Ao pesquisador Dr. Stanislav R. Stoyanov, pela colaboração no desenvolvimento da pesquisa científica realizada e à *ComputeCanada* pela disponibilização de recursos computacionais necessários ao desenvolvimento do trabalho.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais, por transmitir o valioso conhecimento em cada uma das disciplinas ministradas, contribuindo para o futuro da ciência e para o bem do mundo em que vivemos.

Aos colegas do grupo de pesquisa NUPFARQ/Labfarma. A Jailton, Izzadora, Lucas e Ylana, com quem compartilhei a maior parte do tempo, enfrentando nossos desafios no estudo de química teórica e computacional. Agradeço ainda ao Raychmam por sua gentileza nas discussões sobre o trabalho, e ao Alexandre, que desde a graduação, com seu senso de humor aguçado e sua disposição em ajudar, tem sido um amigo valoroso.

À CAPES, pelo apoio financeiro, permitindo minha permanência no mestrado.

Ao meu cachorro, Lobinho, que ao longo de todo esse período esteve ao meu lado, fazendo jus ao honorável título de melhor amigo do homem.

A todos, que direta ou indiretamente contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

“O Cosmos é tudo que é, foi, ou será. A nossa contemplação do Cosmos mexe conosco, dá um calafrio na espinha, um bolo na voz e uma sensação de desmaio como uma lembrança distante de cair de uma grande altura. Sabemos que estamos abordando o maior de todos os mistérios. O tamanho e a idade do Cosmo estão além do entendimento humano comum.

Perdido em algum lugar entre a imensidão e a eternidade está nosso minúsculo lar planetário, a Terra. Pela primeira vez na história da humanidade temos o poder de decidir o destino de nosso planeta e de nós mesmos. É um momento de grande perigo, mas a nossa espécie é jovem, curiosa, corajosa e demonstra muito potencial.”

Carl Sagan

RESUMO

Estudos de química teórica realizados com o uso de recursos computacionais tem promovido grandes avanços no desenvolvimento de materiais com aplicações em diversas áreas. A base dessa poderosa combinação, para além de outros métodos existentes, encontra-se apoiada na Teoria do Funcional da Densidade (DFT). O emprego de fundamentos de química teórica no desenvolvimento de compostos com aplicações farmacológicas permite o estudo de propriedades físico-químicas importantes e promove, dentre outras vantagens, economia de recursos em estudos experimentais. Em materiais co-amorfos dois ou mais compostos distintos são combinados, a fim de se obter um novo material com propriedades físico-químicas diferentes. A preparação de co-amorfos tem sido uma das estratégias mais promissoras para se conseguir um aumento na biodisponibilidade de fármacos, com a obtenção desses novos materiais a partir de fármacos pouco solúveis, combinados com coformadores com maior solubilidade em água. Hipoglicemiantes orais derivados da sulfoniluréia são utilizados no tratamento de *diabetes mellitus* tipo II. Esses fármacos apresentam baixa solubilidade em água e, conseqüente, baixa biodisponibilidade no organismo, impactando diretamente em sua eficácia terapêutica. No presente trabalho, foi realizado um estudo teórico, a partir do uso da DFT na investigação de propriedades dos fármacos hipoglicemiantes orais clorpropamida (CLP) e tolbutamida (TBM), bem como da interação de cada um desses fármacos com o coformador trometamina (TRIS). O estudo foi conduzido empregando-se o funcional DFT ω B97x-D em associação com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), como implementado no software *Gaussian16*, considerando ainda o uso do modelo de solvatação contínua *Integral Equation Formalism Polarizable Continuum Model* (IEFPCM), para análise de efeitos de solvatação. Cálculos de otimização de geometria, seguidos de cálculos de frequências vibracionais, foram realizados para cada um dos compostos e para os sistemas correspondentes às interações fármaco-coformador, confirmando cada geometria obtida como um ponto de mínimo na superfície de energia potencial, já que todas as frequências vibracionais calculadas são positivas. Propriedades estruturais, eletrônicas, termodinâmicas e índices de reatividade foram então calculados e as interações mais favoráveis foram identificadas com base em valores de energia de interação calculados. Ligações de hidrogênio entre fármaco e coformador foram elucidadas, em cada caso, a partir da análise de parâmetros estruturais e por meio de espectros teóricos FTIR e Raman, com a atribuição dos principais modos vibracionais, confrontando esses dados com resultados experimentais existentes na literatura. Os achados teóricos confirmam a estabilidade dos materiais co-amorfos obtidos a partir dos fármacos hipoglicemiantes orais CLP e TBM, usando a TRIS como coformador, e contribuem para uma melhor compreensão da formação dos co-amorfos CLP-TRIS (1:1) e TBM-TRIS (1:1).

Palavras chave: Teoria do Funcional da Densidade. Hipoglicemiantes orais. Materiais co-amorfo.

ABSTRACT

Theoretical chemistry studies performed with the use of computational resources have promoted great advances in the development of materials with applications in many areas. The basis of this powerful combination, beyond of other existing methods, is supported in Density Functional Theory (DFT). The employment of theoretical chemistry foundations in the development of compounds with pharmacological applications allow the study of important physical-chemistry properties and promote, among other advantages, the resources saving in experimental studies. In co-amorphous materials two or more different compounds are combined, in order to obtain a new material with different physical-chemistry properties. The preparation of co-amorphous materials has been one of the most promising strategies to promote an increase in the bioavailability of drugs, with the obtention of these new materials from drugs with low solubility in water with a coformer compound with higher solubility in water. Oral hypoglycemic drugs derived from sulfonylurea are used for the treatment of *diabetes mellitus* type II. These drugs have low aqueous solubility and, consequently, low bioavailability in human organism, directly impacting their therapeutic efficacy. In this work, a theoretical study was performed, from the use of the DFT in the investigation of properties of the oral hypoglycemic drugs chlorpropamide (CLP) and tolbutamide (TBM), as well as of interactions of each of these drugs with the coformer tromethamine (TRIS). The study was conducted employing the DFT functional ω B97x-D in association with the 6-311++G(d,p) basis set, as implemented in Gaussian16 software, considering also the use of the continuum solvation model Integral Equation Formalism Polarizable Continuum Model (IEFPCM), for analysis of solvation effects. Geometry optimization calculations, followed by vibrational frequencies calculations, were performed for each one of the compounds and for the systems corresponding to drug-coformer interactions, confirming each optimized geometry as a minimum in potential energy surface, since all vibrational frequencies calculated are positive. Structural, electronic, and thermodynamic properties, as well as reactivity indices were calculated for each compound and the most favorable interactions were identified with a basis on interaction energy values calculated. Hydrogen bonds between drug and coformer were elucidated, in each case, from structural parameters analysis and through theoretical FTIR and Raman spectra, with attribution of the main vibrational modes, confronting these data with experimental results available in the literature. The theoretical findings confirmed the stability of the co-amorphous materials obtained from the hypoglycemic oral drugs CLP and TBM, using TRIS as a coformer, and contributed for a better understanding of the formation of the co-amorphous materials CLP-TRIS (1:1) and TBM-TRIS (1:1).

Keyword: Density Functional Theory. Oral hypoglycemic agents. Co-amorphous materials.

TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS

LIMA, A. D. S. GUEDES.; RIBEIRO, P. R. DA SILVA.; LAGE, M. RIBEIRO. **ESTUDO TEÓRICO DE COMPOSTOS EMPREGADOS NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS UTILIZANDO A TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE.** ICAIC – International Conference for Academia and Industry Co-operation. IMMSEM – 1st International Meeting in Materials Science and Engineering of Maranhão. Instituto Federal do Maranhão, São Luis, MA, 2019.

LIMA, A. D. S. GUEDES.; RIBEIRO, P. R. DA SILVA.; LAGE, M. RIBEIRO. **ESTUDO DFT DE ESTRUTURAS E PROPRIEDADES ELETRÔNICAS DA TROMETAMINA.** XI JOFART - Jornada Farmacêutica da Região Tocantina. FACIMP–WYDEN, Imperatriz, MA, 2019.

LIMA, A. D. S. GUEDES.; RIBEIRO, P. R. DA SILVA.; RESENDE, J. A. L. CAMARGO; STOYANOV, S. R.; LAGE, M. RIBEIRO. **A DFT STUDY OF THE 2-HYDROXY-1,4-NAPHTHOQUINONATE COMPLEXES OF Co(II), Ni(II) AND Zn(II).** VIII SEEDMOL – Simpósio de Estrutura Eletrônica e Dinâmica Molecular, Universidade de Brasília, Evento Online, 2020.

LIMA, A. D. S. GUEDES.; RIBEIRO, P. R. DA SILVA.; LAGE, M. RIBEIRO. **DFT STUDY AND HIRSHFELD ANALYSIS OF INTERMOLECULAR INTERACTIONS HIPOGLICEMIAN-T-COFORMMER.** II MultiMAT – Encontro em Ciência e Engenharia dos Materiais do Sul do Brasil, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, PPGCIMAT, Evento Online, 2021.

LIMA, A. D. S. GUEDES.; SÁ, MÔNICA. R. de.; RIBEIRO, P. R. DA SILVA.; LAGE, M. RIBEIRO. **SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND DFT STUDY OF A NEW CO-AMORPHOUS SOLID OBTAINED FROM TOLBUTAMIDE AND TROMETHAMINE.** Brazil MRS Meeting & International Union of Materials Research Societies – International Conference on Electronic Materials – IUMRS-ICEM, Brazilian Materials Research Society – SBPMat, 2021.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema do método variacional do campo auto-consistente de Hartree-Fock entre duas configurações eletrônicas (i, j) e seus respectivos valores de energia.....	27
Figura 2. Classificação dos modos vibracionais.....	55
Figura 3. Esquemas das classes de formas de dispersões sólidas possíveis para um API.....	59
Figura 4. Classificação de dispersões sólidas.....	59
Figura 5. Comparação dos sistemas co-amorfos com as dispersões sólidas poliméricas amorfas.....	61
Figura 6. Ilustração dos raios atômicos (rY e rH), raios covalentes (rH e rX) e ângulo (θ) de formação da ligação de hidrogênio.....	63
Figura 7. Compostos coformadores comumente utilizados na formação de dispersões sólidas multicomponentes.....	65
Figura 8. Estrutura de sintões supramoleculares: Homosintões (I e II) e Heterosintões (II, IV e V).....	66
Figura 9. Modelo spring and parachut de liberação e concentração plasmática de fármacos no organismo a partir do emprego de co-amorfos.....	68
Figura 10. Fórmulas gerais da sulfonamida (a) e da sulfonilureia (b).....	70
Figura 11. Fórmula estrutural da clorpropamida.....	72
Figura 12. Célula unitária da clorpropamida.....	74
Figura 13. Fórmula estrutural da tolbutamida.....	76
Figura 14. Célula unitária da tolbutamida.....	77
Figura 15. Fórmula estrutural da trometamina.....	79
Figura 16. Célula unitária da trometamina.....	80
Figura 17. Etapas de realização dos cálculos e obtenção dos resultados.....	85
Figura 18. Geometria otimizada da TRIS no vácuo.....	89
Figura 19. Imagem mostrando as cargas atômicas parciais obtidas com o modelo de Mulliken (a), com o modelo CHELPG (b), com a orientação do vetor momento de dipolo, de módulo igual a 2,95 Debye e o mapa de potencial eletrostático (c) com os valores de potenciais mais positivos e mais negativos, em eV.....	92
Figura 20. Orbitais HOMO e LUMO da TRIS em fase gás.....	93
Figura 21. Espectros teórico em vácuo (a) e experimental (b) de FTIR da TRIS recristalizada por evaporação lenta do solvente.....	96
Figura 22. Geometria otimizada da CLP no vácuo.....	98
Figura 23. Cargas atômicas parciais da CLP obtidas do modelo de Mulliken (a), e obtidas pelo modelo CHELPG (b), com a orientação do vetor momento dipolar de módulo igual a 5,17 Debye e o mapa de potencial eletrostático (c) com os valores de potenciais mais	

positivos e mais negativos. Os valores destacados nas regiões específicas do MEP são dadas em unidades de eV.....	101
Figura 24. Orbitais HOMO e LUMO da CLP em fase gás.....	102
Figura 25. Geometria otimizada da TBM no vácuo.....	104
Figura 26. Cargas atômicas parciais da TLB obtidas do modelo de Mulliken (a), e obtidas pelo modelo CHELPG (b), com a orientação do vetor momento dipolar de módulo igual a 6,15 Debye e o mapa de potencial eletrostático (c) com os valores de potenciais mais positivos e mais negativos. Os valores destacados nas regiões específicas do MEP são dadas em unidades de eV.....	107
Figura 27. Orbitais HOMO e LUMO da TBM em fase gás.....	108
Figura 28. Interação CLP-TRIS obtida a partir de cálculos empregando o funcional DFT ω B97x-D e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p) no vácuo.....	110
Figura 29. Espectros FTIR experimentais da CLP, da TRIS e da interação CLP-TRIS no co-amorfo (a), e os correspondentes espectros FTIR calculados com método DFT (b). As bandas destacadas dentro do quadro verde no espectro teóricos apontam as modificações mais marcantes quanto alterações de intensidade, surgimento, desaparecimento e deslocamento de bandas na região.....	114
Figura 30. Espectros experimentais de Raman da CLP, da TRIS e da interação CLP-TRIS no co-amorfo (a), e os espectros correspondentes de Raman calculados com método DFT (b).....	118
Figura 31. Interação TBM-TRIS estudada a partir de cálculo computacional empregando-se o funcional DFT ω B97x-D e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), no vácuo.....	122
Figura 32. Espectros FTIR experimentais da TLB, da TRIS e da interação TLB-TRIS no co-amorfo (a), e os espectros FTIR teóricos correspondentes, calculados com uso da DFT (b).....	125
Figura 33. Espectros experimentais de Raman da TLB, da TRIS e da interação TLB-TRIS no co-amorfo (a), e os espectros teóricos correspondentes, calculados empregando-se a DFT (b).....	129

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Exemplos de conjuntos de funções de base	40
Quadro 2. Classificação dos fármacos conforme FDA/BCS	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Índices de reatividade global associados aos orbitais de fronteira	48
Tabela 2. Características gerais dos três tipos de ligações de hidrogênio mais comuns	64
Tabela 3. Índices de reatividade química da TRIS.....	94
Tabela 4. Índices de reatividade química da CLP	103
Tabela 5. Índices de reatividade química da TBM.....	109
Tabela 6. Descritores globais de reatividade calculados para CLP e TRIS.	111
Tabela 7. Atribuição dos principais modos vibracionais relativos ao espectro de infravermelho da CLP, da TRIS e da interação CLP-TRIS compreendidos na região de 400 a 4000 cm^{-1}	115
Tabela 8. Atribuição dos principais modos vibracionais relativos ao espectro Raman da CLP, da TRIS e da interação CLP-TRIS compreendidos na região de 900 a 1600 cm^{-1}	119
Tabela 9. Descritores globais de reatividade TBM e TRIS	123
Tabela 10. Atribuição dos principais modos vibracionais relativos ao espectro de infravermelho da TBM, da TRIS e da interação TBM-TRIS compreendidos na região de 400 a 4000 cm^{-1}	126
Tabela 11. Atribuição dos principais modos vibracionais relativos ao espectro Raman da TBM, TRIS e TBM-TRIS compreendidos na região de 150 a 1700 cm^{-1}	130
Tabela 12. Comparativo dos parâmetros termodinâmicos para das interações fármaco-coformador dos hipoglicemiantes orais. Valores de ΔG e ΔH dados em kcal/mol.....	134
Tabela 13. Comparativo dos parâmetros termodinâmicos para das interações fármaco-coformador dos hipoglicemiantes orais.....	132

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Do inglês, <i>Afinity Electronic</i>
API	Do inglês, <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i>
B3LYP	Funcional DFT de Becke aprimorado por Lee-Yang-Parr
B88	Funcional DFT de Axel Becke de 1988

BCS	Do inglês, <i>Biopharmaceutical Classification System</i>
β-CD	beta-ciclodextrina
CAM	Do inglês, <i>Co-amorphous System</i>
CAM-B3LYP	Funcional DFT implementado com Método de Atenuação Columbiana
CCDC	Do inglês, <i>Cambridge Crystallographic Data Centre</i>
CHELP-G	Do inglês, <i>Charges from Electrostatic Potentials – and Geometry</i>
CLP	Clorpropamida
CSD	Do inglês, <i>Cambridge Structural Database</i>
DFT	Do inglês, <i>Density Functional Theory</i>
DMII	Diabetes Mellitus Tipo II
DSC	Do inglês, <i>Differential Scanning Calorimetry</i>
DTA	Do inglês, <i>Differential Termogravimétric Analysis</i>
FDA	Do inglês, <i>Food and Drug Administration</i>
FTIR	Do inglês, <i>Fourier-Transform Infrared Spectroscopy</i>
GGA	Do inglês, <i>Gradient Generalized Approximation</i>
GLB	Glibenclamida
GLZ	Gliclazida
HF	Hartree-Fock
HK	Hohenberg-Kohn
HP-β-CD	2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina
IEFPCM	Do inglês, <i>Integral Equation Formalism of Polarizable Continuum Model</i>
IP	Do inglês, <i>Ionization Potential</i>
IR	Do inglês, <i>Infrared</i>
KS	Kohn-Sham
LCAO	Do inglês, <i>Linear Combination of Atomic Orbitals</i>
LDA	Do inglês, <i>Local Density Approximation</i>
LSDA	Do inglês, <i>Local Spin Density Approximation</i>
MP	Moller-Plesset

MPE	Mapa de Potencial Eletrostático
NMR	Do inglês, <i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
NUPFARQ	Núcleo de Pesquisas Farmacêutica e Química Aplicada
PASD	Do inglês, <i>Polymeric Amorphous Solid Dispersion</i>
PCM	Do inglês, <i>Polarizable Continuum Model</i>
PEG	Polietilenoglicol
PPGCM	Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais
PVP	Polivinilpirrolidona
SCRf	Do inglês, <i>Self-Consistent Reaction Field</i>
TBM	Tolbutamida
TD-DFT	Do inglês, <i>Time Dependent Density functional Theory</i>
TG	Termogravimetria
TRIS	Trometamina
UV-Vis	Do inglês, <i>Ultra Violet visible</i>
VdW	Van der Waals

Sumário

1. INTRODUÇÃO	17
2. REFERENCIAL TEÓRICO	19
2.1. MÉTODOS DE QUÍMICA TEÓRICA.....	19
2.1.1. Evolução dos Modelos Atômicos e A Mecânica Quântica.....	20
2.1.2. O Método Hartree-Fock	23
2.1.3. Teoria do Funcional da Densidade - DFT	27
2.1.4. Funcionais DFT	34
2.1.5. Conjuntos de funções de base	38
2.1.6. Métodos de solvatação implícita.....	43
2.1.7. Orbitais moleculares de fronteira e índices globais de reatividade.....	44
2.1.8. Cargas Atômicas Parciais	48
2.1.9. Superfície de potencial eletrostático.....	51

2.2.	PRINCÍPIOS TEÓRICO DOS ESPECTROS VIBRACIONAIS	52
2.2.1.	Espectroscopia no Infravermelho	55
2.2.2.	Espectroscopia Raman	56
2.3.	ESTADO SÓLIDO E A BIODISPONIBILIDADE DE FÁRMACOS	57
2.3.1.	Interações intermoleculares e a solubilidade de dispersões multicomponentes. 62	
2.4.	FÁRMACOS HIPOGLICEMIANTES E O COMPOSTO COFORMADOR.....	70
2.4.1.	Clorpropamida – CLP	72
2.4.2.	Tolbutamida – TBM	75
2.4.3.	O emprego da trometamina (TRIS) como coformador	79
2.4.4.	Síntese e caracterização do co-amorfo da CLP com a TRIS	81
2.4.5.	Síntese e caracterização do co-amorfo da TBM com a TRIS.	82
3.	OBJETIVOS	84
3.1.	OBJETIVO GERAL.....	84
3.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	84
4.	METODOLOGIA	84
4.1.	REALIZAÇÃO DOS CÁLCULOS COMPUTACIONAIS.....	85
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	88
5.1.	ESTUDO TEÓRICO DE PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DA TROMETAMINA (TRIS).....	88
5.1.1.	Cálculo de otimização de geometria da TRIS	89
5.1.2.	Estudo de propriedades eletrônicas da TRIS	90
5.1.3.	Análise dos orbitais de fronteira da TRIS	93
5.1.4.	Espectros teóricos e experimentais da TRIS	95
5.2.	ESTUDO TEÓRICO DE PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DA CLORPROPAMIDA (CLP).....	97
5.2.1.	Otimização de geometria	97
5.2.2.	Propriedades eletrônicas	99
5.2.3.	Análise dos orbitais de fronteira da CLP	102
5.3.	ESTUDO TEÓRICO DE PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DA TOLBUTAMIDA (TBM).....	103
5.3.1.	Otimização de geometria	103
5.3.2.	Propriedades eletrônicas	105
5.3.3.	Análise dos orbitais de fronteira da TBM	108

5.4.	ESTUDO TEÓRICO DA INTERAÇÃO INTERMOLECULAR CLP-TRIS.....	109
5.4.1.	Espectros teóricos e experimentais da CLP, da TRIS e da interação CLP-TRIS.	112
5.5.	ESTUDO TEÓRICO DA INTERAÇÃO INTERMOLECULAR TBM-TRIS.....	121
5.5.1.	Espectros teóricos e experimentais da TBM, da TRIS e da interação TBM-TRIS.	124
5.6.	COMPARATIVO DE PARÂMETROS CALCULADOS NO ESTUDO DE INTERAÇÕES CLP-TRIS E TBM-TRIS.....	132
6.	CONCLUSÕES.....	134
7.	PERSPECTIVAS PARA TRABALHOS FUTUROS.....	137
	REFERÊNCIAS.....	137

1. INTRODUÇÃO

A evolução da forma na qual o ser humano interage com o mundo se deu na medida da sua capacidade de modificar o ambiente ao seu redor. Isso significa dizer que a necessidade de criar ferramentas, utensílios e manipular substâncias está intimamente relacionado com as mudanças e evolução ocorridas. Nesse sentido, a compreensão das estruturas que constituem a matéria, bem como a sua manipulação para devidas transformações fizeram surgir a ciência dos materiais. Do ponto de vista teórico, essa compreensão implica em uma capacidade de previsão de materiais a serem obtidos e de suas propriedades. A química teórica surge tanto sendo devido a evolução natural das ciências em um caráter interdisciplinar da filosofia, da matemática, da física e da química, *a priori*, bem como da necessidade de otimização de todos os recursos empregados nos mais diversos tipos de síntese e até mesmo em caracterizações.

O modelo teórico mais adequado para a descrição de estruturas, reações, interações e propriedades é aquele que mais fielmente descreve suas características físico-químicas, corroboradas por ensaios e verificações experimentais. Logo, deve estar em consonância com o modelo atômico-molecular mais bem aceito e consagrado na comunidade científica. Os métodos relativos a Teoria do Funcional da Densidade (*Density Functional Theory* – DFT), aliados ao grande desenvolvimento da capacidade de processamento de dados de modernos computadores permitem a obtenção de ótimos resultados [1, 2]. Isso tem promovido um grande avanço em todas as áreas da atividade humana.

O emprego dos recursos computacionais aliados com a química teórica abriu, por exemplo, o horizonte para o surgimento da química computacional do estado sólido de componentes farmacêuticos, que promoveu e promove a descoberta e desenvolvimento de fármacos, antecipando-se as etapas de estudos *in vitro* e *in vivo* e impactado toda a cadeia da indústria farmacêutica [3].

Pesquisas realizadas no desenvolvimento de novos fármacos estão intimamente relacionadas ao estudo de propriedades físico-químicas dessas substâncias. Isso ocorre devido ao fato de que esses estudos auxiliam na compreensão do mecanismo de ação dessas substâncias no organismo. Assim, o estudo da estrutura química, da dispersão sólida formada, e da forma de obtenção de fármacos possui uma grande relevância no que se refere a características desejadas, com vistas a uma atividade biológica potencializada [4].

Os ingredientes farmacológicos ativos (*Active Pharmaceutical Ingredient – API*) são substâncias que possuem atividades biológicas comprovadas, com aplicações terapêuticas específicas. Os APIs podem ser administrados na forma sólida, por via oral, em comprimidos ou cápsulas. Diferentes tipos de materiais contendo APIs podem ser obtidos, de acordo com a forma de preparo, podendo ser constituídos por polimorfos, solvatos, sais, amorfos, co-amorfos e co-cristais [5].

No tratamento de portadores de *Diabetes Mellitus* tipo II (DMII), doença que provoca distúrbios metabólicos pela desregulação na produção de insulina e induz quadros de altas taxas de glicose no organismo, o uso de fármacos hipoglicemiantes é administrado com o intuito de regular e promover a liberação de insulina no organismo. Embora já existam no mercado fármacos com atividade hipoglicemiante, estudos adicionais ainda são necessários, na busca por medicamentos mais eficientes [6, 7].

Substâncias hipoglicemiantes são marcadas por possuírem em sua estrutura molecular o grupo sulfonilureia, sendo classificadas em gerações de fármacos que embora atuem de forma semelhante no processo de insulino-secreção, são marcadas por diferenças quanto ao período de lançamento no mercado e a potencialidade na regulação dos quadros de hiperglicemia. Dos hipoglicemiantes populares disponíveis no mercado, estão a tolbutamida (TBM) e a clorpropamida (CLP), pertencentes à primeira geração de fármacos hipoglicemiantes orais [8, 9].

Muito embora o desenvolvimento desses fármacos seja uma grande inovação no âmbito farmacêutico para o tratamento da DMII, problemas associados a suas propriedades físicas, como a baixa solubilidade em água, têm sido um desafio para o uso dessas formulações. Com a baixa taxa de dissolução e conseqüente baixa absorção do fármaco no organismo, sua eficácia terapêutica é diretamente comprometida, com redução da sua biodisponibilidade [10].

Em estudos realizados por integrantes do Núcleo de Pesquisa em Ciências Farmacêuticas e Química Analítica Aplicada (NUPFARQ) anteriormente, no Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais (PPGCM), da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), foram obtidos materiais co-amorfos de CLP [11] e TBM [12], utilizando como coformador a trometamina (TRIS). Os novos materiais obtidos são estáveis e favorecem um aumento da solubilidade aquosa e um aumento da biodisponibilidade do fármaco [13, 14].

No presente trabalho, foi realizado um estudo teórico, com o intuito de se aprofundar nas investigações para um melhor entendimento da formação e de propriedades de dispersões sólidas dos fármacos hipoglicemiantes TBM e CLP com a TRIS como coformador. O estudo foi realizado empregando-se o funcional DFT ω B97x-D [15] juntamente com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p) e a versão baseada no *Integral Equation Formalism* do método de solvatação contínua *Polarizable Continuum Model* (IEFPCM), como implementado no software *Gaussian16* [16, 17].

2. REFERENCIAL TEÓRICO

O extenso arcabouço teórico que engloba princípios de física desenvolvidos no decorrer do século XX viabiliza o estudo de sistemas atômicos e moleculares, levando a avanços significativos no estudo de sistemas químicos. Aliado ao avanço no desenvolvimento de teorias científicas que viabilizaram a implementação de métodos teóricos modernos, o desenvolvimento de computadores mais eficientes também contribuiu para a realização de cálculos para o estudo de sistemas cada vez maiores e mais complexos [18].

Avanços alcançados tornam possíveis na atualidade estudos mais aprofundados da formação de materiais, de suas estruturas e propriedades, promovendo um avanço em todas as áreas da ciência, com importantes desdobramentos tecnológicos em curtos intervalos de tempo, algo nunca visto antes em toda a história da humanidade. Com isso em vista, os próximos tópicos apresentam os principais pontos relativos a fundamentos de métodos de química teórica empregados neste trabalho.

2.1. MÉTODOS DE QUÍMICA TEÓRICA

A química teórica pode ser compreendida como uma descrição matemática elaborada da química [19]. Nesse sentido, a descrição se estende ao comportamento de elétrons e átomos, regidos pelas leis da mecânica quântica. O domínio de fenômenos nessa escala conduz à elucidação da formação de moléculas, que corresponde ao campo da química quântica. E a química computacional compreende o emprego de métodos implementados em

programas de computador na realização de cálculos computacionais, na resolução de problemas na área de química [19, 20].

Algumas informações sobre propriedades de sistemas químicos são difíceis de serem obtidas experimentalmente, ou envolvem processos que sejam muito custosos para sua obtenção experimentalmente. A química computacional é bastante útil na obtenção dessas propriedades a um custo relativamente baixo, uma vez que embora o estudo teórico exija uma capacidade de processamento significativa, nos dias atuais recursos computacionais são mais acessíveis [1, 20]. Assim, métodos de química teórica têm sido amplamente empregados em vários laboratórios de pesquisa como ferramenta no estudo de variados tipos de sistemas químicos. Os resultados alcançados são importantes para uma melhor análise e compreensão de propriedades de materiais, em associação com resultados experimentais.

As aplicações da química teórica se estendem a diversas áreas da química e áreas afins. Na físico-química, permite a obtenção de propriedades termodinâmicas [21], na interpretação de espectros e na determinação de propriedades estruturais, bem como na obtenção de parâmetros energéticos [22, 23, 24]. Na química orgânica, viabiliza o estudo da estabilidade relativa de isômeros [25] e de mecanismos de reação [26, 27]. Possibilita o estudo aprofundado de complexos de metais de transição [28, 29]. Na bioquímica, torna possível o estudo conformacional de sistemas moleculares como macromoléculas, proteínas e enzimas, com potenciais aplicações no âmbito do desenvolvimento de novos fármacos [30, 31]. No estudo de dispersões sólidas, métodos de química teórica são também muito úteis contribuindo na compreensão da formação e da estabilidade desses sistemas, bem como na análise de propriedades estruturais e eletrônicas dos mesmos [32, 33].

2.1.1. Evolução dos Modelos Atômicos e A Mecânica Quântica

O modelo atômico de J. J. Thompson, descreveu a estrutura do átomo como sendo constituída de uma matriz de carga positiva, em que os elétrons estariam distribuídos. Em seguida, um novo modelo foi proposto por Ernest Rutherford, a partir de suas constatações com novos experimentos desenvolvidos por seus alunos H. Geiger e E. Marsden, em que bombardearam uma lâmina delgada de ouro com partículas α . No estudo, a maior parte partículas atravessavam a lâmina, com pequenos desvios e algumas poucas partículas sendo

refletidas, o que levou Rutherford a concluir que a estrutura dos átomos seria constituída de um núcleo pequeno, com carga positiva, circundado pelos elétrons situados em órbitas, em uma região denominada eletrosfera [34].

Embora as constatações de Rutherford sejam bastante relevantes, seu modelo deixava lacunas. O modelo não fornecia uma explicação plausível que justificasse a estabilidade do átomo. Considerando que os elétrons estariam em movimento na eletrosfera, os princípios do eletromagnetismo de Maxwell já indicavam que deveria ocorrer perda de energia pelos elétrons acelerados, que se chocariam com o núcleo, levando ao colapso do átomo. Além disso, era necessário também explicar o espectro descontínuo do átomo de hidrogênio, que aguçava a curiosidade da comunidade científica na época [34, 35].

Na intenção de interpretar os resultados de Rutherford e com base em trabalhos como os de J. Balmer e J. R. Rydberg, por exemplo, sobre predição de linhas espectrais de emissão do átomo de hidrogênio, Niels Bohr formulou uma nova teoria para explicar o espectro descontínuo do átomo de hidrogênio. Bohr levou em consideração os resultados de Planck e de Einstein, considerando o princípio de quantização da energia e concluiu que os elétrons estavam distribuídos em órbitas com momento angular quantizado, que correspondem a níveis estacionários de energia. Segundo Bohr, a transição entre níveis de energia ocorria com o recebimento ou emissão de quantidades discretas de energia [34].

Paralelamente à evolução dos modelos atômicos, surge um primeiro argumento matemático do qual decorreu o princípio de quantização da energia, que foi apresentado pelo físico alemão Max Planck. Ele propôs que as energias de osciladores elementares no domínio atômico são diretamente proporcionais às suas próprias frequências de oscilação, sendo a proporcionalidade estabelecida a partir de uma constante, denominada h , a constante de Planck, cujo valor foi definido. Isso permite a descrição de uma distribuição discreta de energia para pequenas variações desses osciladores [18, 34].

A partir dos estudos de Planck, Albert Einstein realizou uma interpretação do efeito fotoelétrico, ao observar a ocorrência da ejeção de elétrons de uma placa metálica quando um feixe de luz era incidido sobre a mesma. Foi observado que a ejeção de elétrons ocorre com uma dada energia cinética ao receber uma quantidade de energia advinda dos fótons, sendo a energia cinética dependente da frequência da radiação que incide sobre a superfície da placa [34].

Outra contribuição importante surgiu a partir dos trabalhos do físico francês Louis de Broglie. Sua teoria propõe que o elétron pode apresentar comportamento ondulatório, associado a um comprimento de onda. Anos mais tarde, sua teoria foi comprovada experimentalmente, a partir dos trabalhos de C. J. Davisson e L. H. Germer, com o experimento em que se observava a difração de elétrons. Os resultados desse experimento apresentaram boa concordância com o número de onda previsto por de Broglie [34, 36].

A partir dessas contribuições, uma melhor compreensão de fenômenos em nível atômico foi alcançada a partir do desenvolvimento de uma equação de onda para o elétron, pelo físico austríaco Erwin Schroedinger, cuja versão independente do tempo é expressa na Equação 1 mostrada abaixo.

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m} \frac{d^2}{dr^2} + V(r) \right] \psi(r) = E\psi(r) \quad (1)$$

Na equação de onda desenvolvida por Schroedinger, os termos dentro dos colchetes correspondem às contribuições da componente cinética e potencial, respectivamente. Os mesmos podem também ser representados em termos do operador hamiltoniano \hat{H} aplicado sobre a função de onda $\Psi(\mathbf{r})$, de forma a se obter a energia total de um sistema, o que é representado na Equação 2, abaixo.

$$\hat{H} = -\sum_i^{elec} \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 - \sum_A^{nucleo} \frac{\hbar^2}{2m_A} \nabla_A^2 - \sum_i^{elec} \sum_A^{nucleo} \frac{e^2 Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i>j}^{elec} \frac{e^2}{r_{ij}} + \sum_{A>B}^{nucleo} \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} \quad (2)$$

Onde:

\hbar é a constante de Planck reduzida;

∇^2 é o operador laplaciano para o i -ésimo elétron e para o núcleo ($\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$);

m_e é a massa do elétron;

m_A é a massa do núcleo;

e é a carga elementar;

r_{iA} , r_{ij} e r_{AB} correspondem à distância de separação do i -ésimo elétron ao núcleo A , do i -ésimo elétron o elétron j e entre os núcleos A e B , respectivamente.

Z_A e Z_B são as cargas dos núcleos A e B , respectivamente.

Apesar de ser um marco quanto à construção de uma nova visão da estrutura da unidade básica da matéria, o átomo, a equação de Schrödinger tem sua aplicabilidade limitada, com solução analítica apenas para sistemas hidrogenóides. Pois a dificuldade na descrição de sistemas com mais de um elétron introduz um elevado grau de complexidade na resolução da equação [34, 37].

2.1.2. O Método Hartree-Fock

O método Hartree-Fock faz parte de uma classe de métodos de química teórica que parte exclusivamente do cálculo de todos os parâmetros, sem uso de aproximações empíricas, sendo denominados de métodos *ab initio* (do latim ‘do início’). São métodos que tornam possível a determinação de funções de onda para cálculo de propriedades de sistemas químicos, como moléculas, partindo do uso de aproximações, viabilizando a determinação de uma solução da equação de onda para sistemas multieletrônicos.

A primeira aproximação considerada nesses métodos consiste em uma simplificação dos cálculos a partir do desacoplamento dos movimentos de núcleos e elétrons do sistema, a partir de modificação implementada no Hamiltoniano. Essa abordagem é denominada aproximação de Born-Oppenheimer, que se justifica devido à grande diferença de massa e de velocidade movimentação de núcleos e elétrons. Em um primeiro momento, essas partículas ocupam posições fixas, e assim, os elétrons se adaptam quase que instantaneamente ao potencial dos núcleos, que se movem lentamente [18, 36]. Com esse tratamento, o operador Hamiltoniano assume a forma apresentada na Equação 3, mostrada abaixo.

$$(\hat{H}_e + V_{NN})\psi_e(r; R) = E_e\psi_e(r; R) \quad (3)$$

Na equação, a componente \widehat{H}_e corresponde à soma do primeiro, terceiro e quarto termos da Equação 2, devido ao movimento relativo dos elétrons com respeito as posições nucleares. Já o termo V_{NN} corresponde à repulsão nuclear, constante para um dado conjunto de coordenadas nucleares R , que é adicionado na energia total E_e . Cada termo representa uma das parcelas que contribuem para a determinação da energia total, constituída pelas energias cinéticas do movimento dos elétrons, nas interações de potenciais elétricos núcleo-elétron, núcleo-núcleo e elétron-elétron [36, 37].

Os resultados provenientes da resolução da equação de Schrödinger para o movimento separado de núcleos e elétrons já vislumbra as possibilidades de seu uso, como a construção da superfície de energia potencial corrigida para cada estado eletrônico de um sistema núcleo-elétron. Para descrever a formação de moléculas com o estabelecimento de ligações, a função de onda do sistema a ser formado deve descrever todos os estados eletrônicos espaciais e de *spin* de átomos multieletrônicos. Os métodos usados para a realização de cálculos da estrutura eletrônica de moléculas têm origem na definição dos sistemas quânticos constituídos de partículas idênticas, a partir da determinação de uma função de onda geral que contemple todos os estados monoelétrônicos de menor energia [34].

Essa função de onda foi obtida primeiramente com a proposta do físico e matemático inglês Douglas R. Hartree, através da determinação da energia, a partir dos potenciais de interação elétron-elétron e elétron-núcleo, que devem ser o mais próximo possível do real. O alcance na descrição desse potencial ocorre a partir de um potencial inicial que satisfaça as condições de contorno e sirva de primeira abordagem para o estabelecimento de aproximações na resolução numérica da equação de onda para cada elétron, independentemente, fornecendo autofunções monoelétrônicas. O produto dessas autofunções fornece então a função de onda total que minimiza a energia do sistema pela obtenção de um novo potencial, que representa uma nova função estimada e aprimorada para o campo médio, tal como apresentado na Equação 4 [18, 38].

$$\left(\sum_{i=1}^N \widehat{H}_i\right)\psi_N = E_N \psi_N ; \quad \psi_N = \psi_1 \cdot \psi_2 \cdot \dots \cdot \psi_n ; \quad E_N = \sum_{i=1}^N \varepsilon_i \quad (4)$$

O método de Hartree, como apresentado acima é denominado de método variacional do campo auto-consistente. Mas apesar da proposta inicial fornecer resultados razoáveis para

o cálculo da energia de um sistema, o método inicial não contemplava o princípio da exclusão de Pauli da indistinguibilidade eletrônica e anti-simetria dos estados de *spin*. Ou seja, não especificava que a função de onda deveria ser anti-simétrica com respeito à troca de quaisquer dois elétrons, de modo que jamais ocupassem os mesmos estados eletrônicos definidos pelas coordenadas espaciais e de *spin*. Isso conseqüentemente implica em deixar de contemplar a interação eletrônica oriunda de estados distintos, como preconiza o princípio de exclusão, o que induzia a erros na definição fidedigna da energia total do sistema [34].

Para superar este problema, o recurso matemático implementado pelo físico estadunidense Jhon C. Slater, permitiu a obtenção de uma função de onda total anti-simétrica a partir de uma combinação linear através da solução de um determinante de autofunções de estado eletrônico, como apresentado nas Equações 5 e 6, permitindo assim o atendimento do princípio da exclusão de Pauli [36, 39, 40].

$$\psi_A = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{vmatrix} \psi_\alpha(1) & \psi_\alpha(2) \\ \psi_\beta(1) & \psi_\beta(2) \end{vmatrix} \quad (5)$$

$$\psi_A = \frac{1}{\sqrt{2}} [\psi_\alpha(1)\psi_\beta(2) - \psi_\beta(1)\psi_\alpha(2)] \quad (6)$$

Onde:

α e β indicam os estados quânticos de *spin* das partículas 1 e 2.

Com o emprego do determinante de Slater, Douglas Hartree e o físico soviético Vladimir Fock desenvolveram, independentemente, operadores para descrição da função de onda de sistemas multieletrônicos. Através do operador de troca \hat{K} tem-se um valor que é resultado da própria exigência da antissimetria da função de onda. Já o operador de Coulomb \hat{J} está associado à repulsão eletrostática entre um determinado elétron e a distribuição de carga gerada a partir dos demais elétrons do sistema [38, 39], como apresentado na Equação 7.

$$\hat{F}\psi_i = (\hat{T} + \hat{V}_{NE} + \hat{J} - \hat{K})\psi_i = \varepsilon_i\psi_i \quad (7)$$

Onde:

\hat{F} é o operador de Fock (Tal como o hamiltoniano);

ε_i representa os autovalores de energias dos orbitais;

$\hat{T} = -\frac{1}{2}\nabla^2$ é o operador de energia cinética;

$\hat{V}_{NE} = \sum_A^{n\u00FAcleo} \frac{-Z_A}{r_{iA}}$ é o operador de energia potencial nucleo-el\u00e9tron;

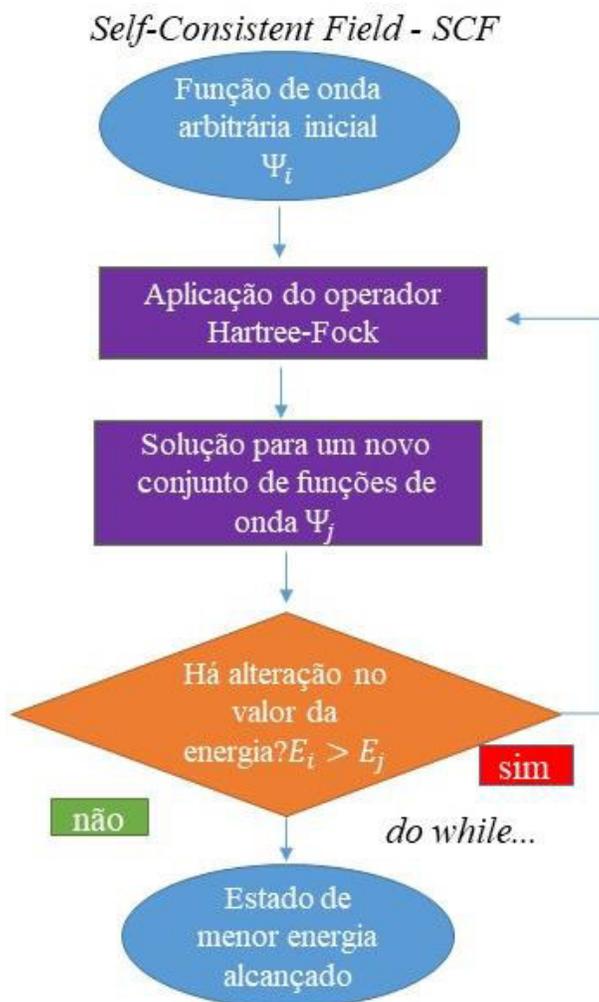
$\hat{J}\psi_i(1) = \left\{ \sum_j^{orb.ocup} \int \psi_j(2) \frac{1}{r_{12}} \psi_j(2) d\tau_2 \right\} \psi_i(1)$ é o operador de potencial el\u00e9tron-el\u00e9tron (correla\u00e7\u00e3o eletr\u00f4nica);

$\hat{K}\psi_i(1) = \left\{ \sum_j^{orb.ocup} \int \psi_i(2) \frac{1}{r_{12}} \psi_j(2) d\tau_2 \right\} \psi_j(1)$ é o operador de troca (anti-simetria).

A combina\u00e7\u00e3o linear obtida do determinante de Slater d\u00e1 origem aos orbitais moleculares, que s\u00e3o calculados a partir de um conjunto de fun\u00e7\u00f5es de base, considerando o princ\u00edpio variacional do campo auto-consistente (*Self-Consistent Field - SCF*). A energia obtida com uma fun\u00e7\u00e3o arbitr\u00e1ria \u00e9 sempre maior ou igual \u00e0 energia obtida com a fun\u00e7\u00e3o exata do hamiltoniano. O esquema do princ\u00edpio variacional \u00e9 ilustrado na Figura 1.

Diferentemente do m\u00e9todo de Hartree, baseado simplesmente no produto de autofun\u00e7\u00f5es monoel\u00e9tr\u00f4nicas, o m\u00e9todo de Hartree-Fock contempla a anti-simetria de estados eletr\u00f4nicos a partir da defini\u00e7\u00e3o dos potenciais de troca e correla\u00e7\u00e3o da intera\u00e7\u00e3o dos el\u00e9trons devido \u00e0 orienta\u00e7\u00e3o de *spin*, permitindo a obten\u00e7\u00e3o da energia de orbitais moleculares.

Figura 1. Esquema do método variacional do campo auto-consistente de Hartree-Fock entre duas configurações eletrônicas (i, j) e seus respectivos valores de energia.



Fonte: Adaptado de Foresman e Frish, 1996.

2.1.3. Teoria do Funcional da Densidade - DFT

O desenvolvimento de conceitos, estratégias e ferramentas de cálculos na mecânica quântica permitiu a descrição teórica de ligações químicas. Entretanto, essa abordagem possuía limitações no âmbito do estudo teórico de sistemas com maior número de átomos e com muitos elétrons, o que leva a um aumento brusco no custo computacional para a realização dos cálculos.

As limitações ocorrem principalmente devido ao fato de que com o aumento do número de elétrons, que são representados a partir de um conjunto de quatro coordenadas cada um, sendo três coordenadas espaciais (x , y e z) e uma de spin, a quantidade de dados provenientes da função de onda e de sua manipulação algébrica aumentava drasticamente. Logo, a realização de cálculos de sistemas com número muito grande de elétrons fazendo uso de métodos *ab initio* torna-se inviável, devido ao custo computacional nesses casos ser muito grande [41].

Para contornar tais limitações buscou-se uma abordagem nova, com o uso de um observável que promovesse a redução no número de variáveis. Como proposta inicial, adotou-se como observável físico a densidade eletrônica, uma vez que ao integrar todo o espaço atômico, contempla o número total de elétrons, além de usar a posição dos núcleos como referência de regiões com alta densidade [41].

A primeira proposta da descrição de sistemas multieletrônicos usando a densidade eletrônica como parâmetro principal partiu dos trabalhos independentes do físico e matemático britânico L. H. Thomas e do físico italiano Enrico Fermi, no desenvolvimento do então conhecido modelo Thomas-Fermi. O modelo consiste em assumir premissas para determinação da densidade eletrônica, das quais destacam-se as seguintes: No átomo há um campo efetivo dado pelo potencial gerado pelo núcleo que se estende a uma distância r ; Os elétrons estão distribuídos uniformemente em um espaço de seis dimensões, encerrados em elementos de volume desse espaço com h^3 (h - constante de Planck), onde possuem mobilidade entre variações de volume nas quais encontram-se uma quantidade fixa de elétrons de spins opostos, mas com variações de momento entre volumes adjacentes que podem ser expressados por fração de momento eletrônico [41, 42].

A partir do estabelecimento dessas premissas foi possível se obter a energia de cada uma dessas células de volume. E empregando uma distribuição estatística da contribuição de todas as células de densidade eletrônica de um sistema, foi possível a determinação da energia cinética e, conseqüentemente, da energia total, uma vez que as energias do potencial elétron-elétron e elétron-núcleo em termos da sua densidade eletrônica entre elementos de volume já haviam sido obtidas [43].

Embora a abordagem tenha sido pioneira na descrição de sistemas de muitos corpos para configurações multieletrônicas, o modelo não era capaz de prever a formação de

ligações químicas. A imprecisão na determinação da energia das ligações químicas se dava principalmente pela limitação na representação da energia cinética. Além disso, o modelo deixava de contemplar a energia de troca, não atendendo assim ao princípio da exclusão de Pauli. Como tentativa de salvar o modelo, o físico inglês Paul Dirac implementou termos relativos a energia de troca, mas a imprecisão para a energia cinética ainda permanecia, além de em nenhum dos caso ser abordada a correlação eletrônica [38, 44].

A DFT é então implementada com uma base teórica mais sólida a partir do trabalho dos físicos Pierre Hohenberg e Walter Kohn, com o que é estabelecido nos teoremas de Hohenberg-Kohn (HK) [45][46]. A abordagem parte da premissa de que a densidade eletrônica desempenha um papel primordial na descrição de um sistema. Uma vez que isso tenha sido definido, o primeiro teorema de HK é então proposto, estabelecendo que o estado fundamental de um sistema multieletrônico sob a ação de um potencial externo fica completamente definido a partir da densidade eletrônica [38, 43, 46].

O segundo teorema de HK estabelece um funcional da densidade tal como uma função composta da função de onda, que em última análise, depende de suas variáveis espaciais e de spin, e que por sua vez define a energia do sistema em um dado estado arbitrário, que poderá ser maior ou igual à energia total do sistema no estado fundamental. Esse funcional teste determina novos valores de potenciais, assim como determina novos valores de energia, cuja diferenciação buscará alcançar uma condição estacionária de energia devida ao estado fundamental em um dado potencial externo v_{ext} , conforme apresentado na Equação 6, mostrada abaixo [38, 41, 43].

$$\delta\{E_{v_{ext}}[\rho] - \mu[\int d^3r \rho(\mathbf{r}) - N]\} = 0 \quad (6)$$

Ao atingir tal condição, é então determinado o potencial químico μ do sistema, obtido pela solução da Equação de Euler-Lagrange, como apresentado na Equação 7, apresentada a seguir [37, 43, 46].

$$\mu = \frac{\delta E_{v_{ext}}[\rho]}{\delta n(\mathbf{r})} = v_{ext} + \frac{\delta F_{HK}[\rho]}{\delta n(\mathbf{r})} \quad (7)$$

A aplicação prática da DFT com a implementação de uma metodologia para obtenção da densidade do estado fundamental foi obtida a partir dos trabalhos de Walter Kohn e do físico americano Lu Jeu Sham, na obtenção das equações de Kohn-Sham (KS). O trabalho de KS assume como ponto de partida os teoremas de HK, e está intimamente relacionado ao método de Hartree-Fock, sendo que compartilham de um tratamento semelhante para determinação da energia cinética e para os potenciais elétron-núcleo e elétron-elétron em termos de funcionais da densidade. A partir desses termos é calculado a energia total do sistema, como apresentado na Equação 8, descrita a seguir [36, 38, 39, 47].

$$E_{DFT}[\rho(\mathbf{r})] = T_S[\rho(\mathbf{r})] + V_{Ne}[\rho(\mathbf{r})] + J[\rho(\mathbf{r})] + E_{ex}[\rho(\mathbf{r})] \quad (8)$$

Onde

$T_S[\rho(\mathbf{r})]$ é o funcional de energia cinética.

$V_{Ne}[\rho(\mathbf{r})]$ é o funcional de energia potencial entre núcleos e elétrons.

$J[\rho(\mathbf{r})]$ é o funcional de energia de correlação (repulsão eletrônica).

$E_{ex}[\rho(\mathbf{r})]$ é o funcional de energia de troca.

O trunfo nas equações KS é a abordagem para determinação da energia cinética, na qual em um primeiro momento, considera o sistema no contexto clássico em um dado estado de elétrons não-interagentes imerso em um potencial externo estático. Nessa abordagem, a energia cinética é determinada em um funcional da densidade exato dado como um determinante de Slater composto pelos orbitais moleculares, como expresso na Equação 9.

$$T_S[\rho(\mathbf{r})] = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^{N_{elec}} \int d^3r \varphi_i^*(\mathbf{r}) \nabla^2 \varphi_i(\mathbf{r}) \quad (9)$$

As correções relativas ao sistema real de elétrons interagentes são atribuídas ao termo do funcional de troca e correlação para obtenção da energia exata como uma diferença entre o tratamento não-clássico e a aproximação do sistema não-interagente, expressa na Equação 10.

$$E_{ex}[\rho(r)] = (T[\rho(r)] - T_S[\rho(r)]) + (E_{ee}[\rho(r)] - J[\rho(r)]) \quad (10)$$

Primeiramente, na primeira subtração entre parênteses, à direita da igualdade, na Equação 10, é inserida uma correção da energia cinética, enquanto a segunda subtração entre parênteses corresponde tanto à correção da energia de correlação elétron-elétron e como também à energia de troca [38, 41]. Com essa primeira abordagem, a aplicação do princípio variacional de HK é também estendida ao tratamento dado por KS [46, 47]. Entretanto, a densidade obtida no sistema de elétrons não-interagentes fornece um potencial efetivo $v_{eff}(\mathbf{r})$, que inclui as correções da variação do funcional de troca e correlação em relação às variações da densidade eletrônicas $\delta n(\mathbf{r})$. Assim, o potencial químico μ obtido do teorema variacional de HK é adaptado nas equações de KS, como apresentado na Equação 11.

$$\mu = \frac{\delta E_{v_{eff}}[\rho]}{\delta n(\mathbf{r})} = v_{eff}(\mathbf{r}) + \frac{\delta T_S[\rho]}{\delta n(\mathbf{r})} \quad (11)$$

Sendo

$$v_{eff}(\mathbf{r}) = v_{ext}(\mathbf{r}) + \frac{\delta J[\rho]}{\delta n(\mathbf{r})} + \frac{\delta E_{ex}[\rho]}{\delta n(\mathbf{r})}$$

Com isso, a energia dos orbitais pode ser obtida, bem como a energia total, em um processo iterativo autoconsistente a partir de uma densidade genérica inicial de um sistema com elétrons não interagentes, com a densidade de elétrons e os valores de energia correspondentes sendo usados na descrição de um sistema real. A diferença estimada entre o termo da energia cinética exata da Equação de KS comparada ao sistema de elétrons não interagentes é muito pequena, e com isso, a abordagem DFT proveniente dos teoremas de HK e das equações de KS implementam uma grande vantagem na realização dos cálculos em química quântica computacional.

A partir do desenvolvimento das equações de KS, as melhorias na DFT são atribuídas a uma melhor descrição da parcela de energia correspondente aos funcionais de troca e correlação. A definição de troca e correlação na DFT está associada aos funcionais locais de curto alcance, uma vez que eles dependem apenas da densidade em um dado ponto e nas suas

vizinhanças. O tratamento desse funcional é melhor abordado com sua divisão, descrevendo separadamente o efeito de troca e o efeito de correlação, dos quais o termo de troca é o que mais contribui para determinação da energia [38].

Ambas as energias, de troca e correlação, têm um termo de curto e longo alcance quanto à interação entre dois elétrons. O termo de correlação de longo alcance é responsável pela energia de correlação estática, enquanto a parte de curto alcance é uma correlação dinâmica. Já o termo de troca tem sua energia fortemente afetada pelos efeitos de correlação eletrônica, visto que efeitos quânticos da repulsão eletrônica clássica devem ser corrigidos para considerar os efeitos de *spin* dentro dos princípios de exclusão de Pauli [38, 43]. Essas correções partem de considerações qualitativas em termos quantitativos da probabilidade de formação de cavidades (*holes*), chamadas de cavidades de troca e correlação de Fermi, que ocorre apenas entre elétrons de mesmo *spin* [38, 41].

Na intenção de determinar a energia exata do funcional de troca e correlação foram consideradas interpolações ponderadas das contribuições dos termos de troca e correlação, por combinações entre métodos embasados na função de onda (*ab initio*) e da densidade (DFT). Os primeiros resultados alcançados por essa abordagem foram ruins, fornecendo valores superestimados para as energias dos funcionais de troca e correlação, o que foi justificado pelo fato de que o potencial de troca em um dado ponto é fortemente dependente da densidade em pontos distantes [38, 41].

Nessa abordagem de interpolação ponderada a parte de longo alcance da energia de correlação proveniente das funções de onda anula de forma efetiva a parte deslocalizada da energia de troca, quando na verdade deveria cancelar esse efeito de anulação. Para contornar esse efeito, adota-se a premissa de que a densidade local pode ser tratada como um gás de elétrons uniforme, onde a densidade é uma função que varia lentamente. Com esta abordagem, surge a denominada Aproximação da Densidade Local (do inglês: *Local Density Approximation* - LDA), que já havia sido anteriormente contemplada dentro do modelo de Thomas-Fermi, com correções no funcional de troca realizados por Dirac [38, 44, 47].

As propostas de solução analítica para a obtenção da energia de correlação de um gás de elétrons uniforme parte de um tratamento do termo de correlação de forma puramente dinâmica, que surge entre os limites da densidade, com correções do método DFT fornecidos por adequações nas fórmulas de interpolações ponderadas parametrizadas por aproximações

de constantes que produzem suaves ajustes numéricos nos resultados. Os estudos mais recentes abordam estes problemas separando o funcional de correlação em uma parte de longo alcance e outra parte de curto alcance, com parte da energia de troca calculada por métodos *ab initio* com HF [38].

Vale ressaltar que no caso mais geral, as densidades de spin α e β não são iguais, e assim a LDA passa a ser tratada com uma Aproximação da Densidade Local de Spin (do inglês: *Local Spin Density Approximation* – LSDA). O tratamento de densidades de *spin* também pode ser feito em termos de uma função de polarização de *spin*, sendo que para sistemas de camada fechada, a LSDA torna-se igual a LDA, e as maiores generalizações de cálculos frequentemente adotam um intercâmbio entre a LDA e LSDA [34, 38].

As melhorias sobre a aproximação LSDA consideram um sistema mais próximo do real, contemplando as condições dos efeitos não locais para interação de longo alcance da densidade nos funcionais de troca e correlação em uma distribuição não uniforme. Essa aproximação é alcançada considerando a derivada de primeira ordem do funcional de troca e a correspondente quantidade para a energia de correlação. Entretanto, a inclusão direta de termos de primeira ordem da derivada da densidade eletrônica produz resultados de menor qualidade, quando comparados aqueles relativos ao modelo LDA-LSDA puro, uma vez que negligencia as correções implementadas pelas cavidades (*holes*) de Fermi [37, 38, 43].

Para conservar as melhorias já implementadas com a LDA-LSDA, a primeira derivada da densidade é então utilizada como uma variável no funcional de troca e correlação, do qual se obtém novos valores do potencial de troca empregados na definição do potencial efetivo para o cálculo da energia com as equações de KS. Com isso, inaugura-se o método denominado Aproximação do Gradiente Generalizado (do inglês *Gradient Generalized Approximation* - GGA), que melhora significativamente os métodos LDA para o cálculo da energia total de átomos e moléculas, levando à obtenção de estruturas, energias de ligação e energias de ativação em bom acordo com os cálculos *Ab initio* e com resultados experimentais [38, 48].

Estudos envolvendo a formação de ligações de hidrogênio em homodímeros e heterodímeros têm sido realizados usando métodos *ab initio* e a teoria DFT, empregando diferentes funcionais, em especial, no estudo de fármacos e biomoléculas. Nesses estudos, a geometria, a energia, frequências vibracionais e propriedades eletrônicas têm sido

investigadas, trazendo resultados que estão em boa concordância com aqueles obtidos através de variadas técnicas experimentais [2, 49].

2.1.4. Funcionais DFT

Embora a DFT possa ser considerada uma boa alternativa no estudo de sistemas com muitos átomos com elevado grau de precisão, a descrição de sistemas envolvendo interações atômicas a longa distância, tipicamente para sistemas com interações de Van der Waals, é uma tarefa desafiadora. Esses casos ainda são a razão de uma busca contínua por aprimoramentos na descrição de interações a longa distância [2]. Decorre desta necessidade, o desenvolvimento de funcionais de densidade aprimorados, com correções para maior precisão no tratamento de forças de dispersão.

A partir da base já estabelecida com a metodologia proposta por Kohn-Sham, surgiram diferentes classes de aproximações do funcional de troca e correlação contemplando as aproximações LDA-LSDA e GGA. Entre muitos exemplos, um funcional de troca GGA pioneiro e bastante popular foi o proposto por Axel D. Becke (B88), como apresentado na Equação 12. São consideradas combinações de diferentes tratamentos, LDA e GGA com correções para determinação da energia de troca em termos da densidade e de sua derivada como variáveis, e parametrizações de ajustes (β) com base em dados já consolidados [38, 39, 50].

$$\varepsilon_X^{B88} = \varepsilon_X^{LDA} + \Delta\varepsilon_X^{GGA-B88} \quad (12)$$

Onde:

$$\Delta\varepsilon_X^{B88} = -\beta\rho^{1/3} \frac{x^2}{1+6\beta x \sinh^{-1}x}; \text{ sendo: } x = \frac{|\nabla\rho|}{\rho^{4/3}}$$

Na sequência do desenvolvimento dos funcionais de densidade, uma terceira geração dos funcionais de troca e correlação considera elementos de parametrizações para além do tratamento das aproximações GGA. Nesses casos, os funcionais híbridos contemplam a energia de troca com contribuições LSDA e GGA provenientes da teoria DFT considerando ajustes na forma das interpolações ponderadas do funcional de troca obtidas juntamente com o método Hartree-Fock.

A justificativa dessa abordagem está no esquema de pesos das várias contribuições para a energia de troca e correlação, obtido por um ajuste numérico de um conjunto de dados de referência [51]. Essa abordagem, que está representada na Equação 13, é popularmente conhecida como funcional B3LYP (Um aprimoramento do funcional de Becke, com implementação de parâmetros por Lee-Yang-Parr). É um funcional híbrido que foi implementado em um software comercial pela primeira em 1998, disponibilizado em um pacote da companhia *Gaussian inc.*

$$E_{xc} = a_0 E_{HF} + a_1 E_{x(LSD)} + a_2 E_{x(GGA)} + a_3 E_{LYP} \quad (13)$$

Pela qualidade de resultados obtidos com o B3LYP, o método passou a figurar entre os funcionais mais utilizados em pesquisas, com um grande número de citações em publicações científicas de química e ciência dos materiais [52]. Contudo, o método B3LYP apresentou falhas no estudo de algumas propriedades, como a polarizabilidade de longas cadeias, de estados excitados em cálculos dependentes do tempo (*Time Dependent DFT – TDDFT*) com transferência de carga [51].

Os ajustes nos funcionais de terceira geração ocorreram no conjunto de dados de referência que ponderavam os funcionais de troca para adequação assintótica do comportamento da curva do potencial. Nesse sentido, surgiu a proposta do método de atenuação coulombiana denominado CAM-B3LYP, que combina as qualidades do B3LYP com correções de longo alcance para o funcional de troca nas interações entre orbitais descritos com o método Hartree-Fock. Assim, o funcional passa a considerar os pesos de 0,19HF mais 0,81B88 para a interação de troca de curto alcance, e 0,65HF mais 0,35B88 em longo alcance [53].

Essa abordagem viabilizou a obtenção de energias de atomização com precisão similar à obtida a partir do uso do funcional B3LYP, mas apresentando um melhor desempenho no estudo de excitações eletrônicas de transferência de carga, em bom acordo com resultados experimentais em dados UV-*vis* [51, 54]. Além disso, o funcional forneceu bons resultados em outros estudos e serviu como modelo no desenvolvimento de outros novos funcionais.

Dentre os funcionais híbridos desenvolvidos recentemente incluindo correções para interações entre átomos a longa distância em sistemas químicos, o funcional ω B97x-D, destaca-se como um dos mais largamente utilizado para estudo de compostos orgânicos. Conforme reportado na literatura, este funcional garante boa precisão para cálculos de propriedades termodinâmicas de compostos orgânicos e no tratamento de interações a longa distância [15], sendo que a energia é calculada considerando-se uma correção a partir de um termo de dispersão, conforme apresentado na Equação 14.

$$E_{DFT-D} = E_{KS-DFT} + E_{disp}. \quad (14)$$

O primeiro termo da Equação 14 corresponde à energia do sistema já calculado pelo método Kohn-Sham, com correções para o efeito de troca e correlação a partir de funcionais híbridos com parâmetros de correção GGA e LDA/LSDA [2]. O segundo termo considera a energia relativa a efeitos de correção de energia de dispersão de pares atômicos, por um fator de amortecimento que reduz o valor da energia para grandes distâncias de separação, de modo que impeça uma divergência no potencial de Van Der Waals (vdW) [15]. A energia de dispersão é calculada a partir da expressão apresentada na Equação 15.

$$E_{disp.} = - \sum_{i=1}^{N_{at}-1} \sum_{j=i+1}^{N_{at}} \frac{C_6^{ij}}{R_{ij}^6} f_{amort.}(R_{ij}) \quad (15)$$

Na equação, N_{at} corresponde ao número de átomos do sistema, C_6^{ij} é um coeficiente de dispersão dos pares atômicos ij e R_{ij} é a distância de separação interatômica. O termo de amortecimento e correção assintótica para o potencial de vdW da interação dos pares atômicos é dado por: $f_{amort.}(R_{ij}) = \frac{1}{1+a(R_{ij}/R_r)^{-12}}$, onde R_r é a soma dos raios de vdW dos pares atômicos ij .

O funcional ω B97x-D foi implementado de modo a incluir 100% da energia exata do funcional de troca e correlação de longo alcance, com uma pequena fração do funcional de troca e correlação de curto alcance (~22%), com modificações no funcional B97 no termo de troca para curtas interações de longo alcance, no termo de correlação, além de ajuste em

correções de dispersão empírica e no parâmetro de otimização não-linear da margem de erro médio quadrático em $\omega=0,2 \text{ Bohr}^{-1}$.

Uma comparação entre funcionais DFT com e sem correção de dispersão é reportada, a partir do uso dos funcionais ω B97x-D e B3LYP. Com estes funcionais foram realizados cálculos de 48 energias de atomização, 30 energias de reações químicas, 166 parâmetros geométricos de sistemas moleculares, além de 12 resultados de distâncias em interações intermoleculares e uma curva de transferência de carga de longo alcance entre moléculas distintas. Os resultados apontam que, em geral, o funcional ω B97x-D é superior, fornecendo resultados significativamente melhores, o que comprova sua maior precisão no tratamento de sistemas que envolvam interações não-covalentes [15].

Em outro estudo comparativo foram realizados cálculos do potencial redox para o ferroceno com acetonitrila, empregando-se também funcionais com e sem efeito de dispersão de longo alcance, o B3LYP e o ω B97x-D, incluindo também o uso de diferentes conjuntos de funções de base. Estes estudos adicionais mostraram que o uso do funcional ω B97x-D em combinação com o conjunto de funções de base SDD/cc-pVTZ forneceram a melhor descrição do potencial redox e de parâmetros estruturais e energéticos, com uma predição confiável do potencial redox na faixa experimental medida [55].

O funcional ω B97x-D e a variante do funcional híbrido M06-2X foram recentemente empregados para determinar a taxa de transporte de carga em dispositivos orgânicos eletrônicos de cristais líquidos formados por benzenocoroneno *tetra-* e *octo-* substituído. A escolha do uso desses funcionais foi condicionada ao fato de que esses compostos são marcados por formarem sistemas eletrônicos π -conjugados unidimensionais em semicondutores agregados via interações não covalentes, como interações π - π , forças de van der Waals e ligações de hidrogênio. No estudo, observou-se que o uso dos funcionais DFT ω B97x-D, M06-2X, CAM-B3LYP e LC- ω PBE são mais adequados, em comparação ao uso do funcional B3LYP, para cálculos de mobilidade de carga. Dentre os funcionais empregados, o ω B97x-D foi especialmente mais preciso, quando comparado com os demais, na determinação dos valores dos elementos de matriz de transporte de carga, da definição da taxa de transporte e da energia de organização de monômeros adjacentes [56].

2.1.5. Conjuntos de funções de base

Os métodos de química quântica são desenvolvidos em associação com os conjuntos de funções de base, que são conjuntos de funções matemáticas usadas para construção da função de onda e que são empregados na mecânica quântica para o desenvolvimento de estudos das propriedades de diversos sistemas. As especificações das funções de base podem ser interpretadas como o dimensionamento eletrônico em determinadas regiões do espaço, conforme a configuração do sistema em estudo.

A precisão dos cálculos está diretamente ligada à definição de um conjunto de funções de base mais adequado para o sistema. A escolha deve ser feita com o devido dimensionamento, considerando também a praticidade para a execução dos cálculos computacionais, a fim de se alcançar uma boa relação entre a precisão dos resultados e o tempo necessário para o processamento dos cálculos, levando-se em conta a capacidade computacional das máquinas utilizadas [39].

Os conjuntos de funções de base mais tradicionais são aqueles que descrevem a componente radial dos orbitais atômicos. Os conjuntos tipicamente usados em cálculos computacionais são divididos em dois grupos, o orbitais do tipo Slater (do inglês, *Slater-type orbital* – STO) e os desenvolvidos a partir de funções gaussianas (do inglês, *Gaussian-type orbital* – GTO), cujas diferenças se dão principalmente na adequação de parâmetros variacionais não-lineares como multiplicadores de funções dedicadas às subcamadas de cada nível atômico [38, 39].

Os orbitais do tipo GTO possuem a componente radial da função de onda normalizada por uma gaussiana primitiva. Essa função tem seus limites de integração compreendida entre os sub-níveis de energia. Nessa mesma função há implementações de parâmetros multiplicadores N expandido em séries com os números quânticos (n , l e m), viabilizando maior eficiência de determinação das energias dos orbitais atômicos e moleculares, com a distribuição de funções em subcamadas específicas. A Equação 16, mostra a função GTO para os orbitais tipo p .

$$\varphi_{abc}^{GTO}(x, y, z, r) = N(l, \zeta)N(m, \zeta)N(n, \zeta)x^l y^m z^n e^{-\zeta r^2} \quad (16)$$

Onde,

$$N(l, \zeta) = \left(\frac{2}{\pi}\right)^{1/4} [(2l - 1)!!]^{-1/2} 1 \zeta^{[l+(1/2)]/2}$$

O produto $x^l y^m z^n$ corresponde ao momento angular orbital, e o zeta ζ é um parâmetro relativo às coordenadas eletrônicas e controla a extensão do orbital. As integrações das funções GTO multi-centrais em sistemas moleculares são relativamente mais simples do ponto de vista computacional, além de fornecer resultados mais contundentes. Isto levou a uma grande popularização do uso de conjuntos de funções de base implementados a partir de funções gaussianas [57, 58].

Na formação de orbitais moleculares é importante considerar influências que ocorrem nas formas das subcamadas atômicas por influência de orbitais de átomos vizinhos, promovendo uma polarização da nuvem da eletrônica. A polarização influencia fortemente no momento angular orbital, e esse efeito deve ser considerado na definição das funções de base com o acréscimo de orbitais com momento angular estendido para o estado fundamental de cada átomo [39, 58]. Além disso, as funções de base devem contemplar circunstâncias nas quais os elétrons estão relativamente distantes do núcleo, tais como moléculas com pares isolados, ânions, estados excitados e sistemas com potencial de ionização baixo [39].

A escolha adequada do conjunto de funções de base é essencial para a obtenção de resultados consistentes, que se aproximem ao máximo na representação do sistema real estudado. O Quadro 1 a seguir apresenta exemplos de diferentes tipos de conjuntos de funções de base tipicamente disponíveis em softwares usados em química computacional, permitindo uma escolha adequada conforme as características mais gerais de um sistema.

Quadro 1. Exemplos de conjuntos de funções de base

<p>STO-ζG: Orbitais Gaussianos primitivos ajustados aos orbitais tipo Slater</p> <p>Base mínima</p> <p>ζ – funções de para cada orbital em cada átomo na molécula; STO-ζG</p> <p>Funções polarizadas</p> <p>Polarização da densidade eletrônica dos orbitais atômicos; STO-ζG *</p> <p>Funções difusa</p> <p>Funções para orbitais distantes (espalhados), ânions, estados excitados; STO-ζG *</p> <p>Valências divididas</p> <p>Especificação de orbitais internos (X), e níveis internos (Y) e externos (Z) da valência; X-YZG</p>	<p>Categorias de funções de base</p> <p>6-31G : 6 funções para os orbitais internos, 3 funções para valências internas e 1 função para níveis externos.</p> <p>6-31G* Funções de polarização em átomos pesados</p> <p>6-31G** Funções de polarização em átomos pesados e hidrogênio</p> <p>6-31+G Funções difusas em átomos pesados</p> <p>6-31++G Funções difusas em átomos pesados e hidrogênio</p> <p>6-31+G* Polarização e funções difusas em átomos pesados</p>
---	--

No estudo de sistemas químicos em que ocorrem interações intermoleculares, com a formação de dímeros, por exemplo, conjuntos de funções de base também são usados para descrever a distribuição eletrônica em orbitais atômicos e a formação de orbitais moleculares. Entretanto, em uma distribuição de funções de base dedicadas aos orbitais atômicos, ocorre a tendência de compartilhamento de funções de base entre átomos vizinhos, o que pode induzir à obtenção de resultados duvidosos quanto à energia do sistema [39, 57].

Erros de truncamento nos cálculos de energia de interação entre átomos são os responsáveis por erros no cálculo de energia de sistemas em que ocorrem interações intermoleculares. Este é o foco da correção do erro de superposição de base (*Basis Set Superposition Error – BSSE*), ao comparar a energia de sistemas calculados com distribuição saturada e insaturada de funções de base nos subníveis de energia [57].

Uma melhor aproximação na correção BSSE se dá com uma estrutura teórica de comparações entre sistemas com diferentes configurações de dimensionamento de funções de base. Assim, sistemas cujas distribuições de funções de bases são adequadamente ajustadas nos subníveis atômicos são caracterizados como saturados. Sistemas com uma distribuição irregular que não contempla um ajuste adequado das funções de base a esses

mesmos subníveis, estes por sua vez são caracterizados como insaturados. Essas possibilidades dão lugar a formação de “orbitais fantasmas” quando analisados sistemas que estabelecem interações intermoleculares. Nessas circunstâncias, a energia total obtida pode ser superestimada, e sua correção é realizada a partir de uma abordagem de contrapeso (*counterpoise – cp*), a fim de reduzir o erro em sistemas insaturados devido a ocorrência de superposição de funções de onda entre compostos vizinhos [59].

É válido ressaltar que a ocorrência de um sistema com subníveis possuindo bases totalmente saturadas é improvável. Isto ocorre devido aos truncamentos dos valores de energia a cada ciclo variacional do campo autoconsistente, implicando sempre na manifestação de diferenças observadas nesses cálculos de correção, e demandando uma cuidadosa escolha do conjunto de funções de base adequada e a análise do resultado obtido pela correção BSSE [57].

Outros ajustes quanto ao dimensionamento de funções de base podem ser feitos considerando o modelo proposto pelo químico teórico britânico John Pople entre funções de base mínima e de valência dividida. Na definição de base mínima, atribui-se o dimensionamento de funções de base contendo uma função radial por subcamada atômica apenas com orbitais tipo Slater aproximados na forma de uma combinação linear de n funções primitivas do tipo gaussiana (STO- n G), que são escolhidas para minimizar as integrais dos desvios quadráticos [57].

O tratamento de base mínima é abordado dentro da realização de cálculos variacionais em aproximações do parâmetro ζ entre os subníveis de energia. Isso implica em uma diminuição do custo computacional do cálculo de integrais pela atribuição do mesmo expoente ζ compartilhado entre os orbitais s e p nas funções tipo gaussiana – GTO. Esse modelo permitiu um excelente acordo com resultados experimentais do momento dipolar de moléculas diatômica heteronucleares, o que implica em uma excelente definição das cargas parciais, determinadas a partir da distribuição eletrônica nos orbitais [57, 58].

O modelo de funções de base com valência dividida realiza um tratamento estendido das funções gaussianas, em que funções de base mínima são usadas para camadas internas do átomo, enquanto a valência dos orbitais atômicos são divididos em duas partes. Nesses casos, são usadas funções radiais diferentes com ajustes de parâmetros correspondentes às

coordenadas de funções de estado eletrônico e coeficientes dos multiplicadores N para obtenção das energias do estado fundamental do átomo.

Em suas primeiras abordagens da valência dividida, o modelo falhava com o dimensionamento 4-31G de funções de base com funções de valência, colapsando para os subníveis internos do átomo. Para contornar essa falha, os parâmetros e coeficientes foram ajustados em 6-21G, que melhorou o dimensionamento de funções de base nos orbitais evitando o colapso a partir da saturação dos orbitais internos [57].

Popularmente usado, o conjunto de funções de base 6-311 fornece uma flexibilidade na descrição de sistemas com polarização de elétrons de valência, sendo comprometidos com o ajuste de funções de base mínima saturadas. Nesse conjunto, os níveis internos de energia são saturados com 6 funções de base. Essas funções de base realizam aproximações da energia total desconsiderando o efeito de correlação eletrônica. Essas aproximações são realizadas ao admitir que os níveis internos pouco são influenciados pelo ambiente químico, ao passo que os elétrons de valência são diretamente afetados [16, 57, 60].

Nesse sentido, os elétrons de valência contemplam a descrição da correlação eletrônica calculada pela teoria MP em conjuntos triplamente divididos (311). Além disso, as funções de base para a valência são implementadas com ajustes nos parâmetros ζ para os subníveis s e p , nos termos de primeira e segunda ordem da variação da função radial. Além disso, os termos de segunda ordem fornecem as funções dos cinco níveis magnéticos (m) do subnível d , que são usados para descrever a polarização atômica de átomos não-hidrogenóides [16, 57, 60].

Por último, considerações são feitas nas funções de base atômica para descrição de funções de base difusas, uma vez que os modelos de polarização implementados com as funções GTO double- ζ de valência dividida não contemplam satisfatoriamente a descrição de ânions. Assim, funções de base para descrição de subníveis mais externos são dedicados junto aos níveis de valência. Essa abordagem é amplamente empregada para determinação de estados excitados, e incluem ainda orbitais demasiadamente distantes, comumente denominado de orbitais de Rydberg [57].

2.1.6. Métodos de solvatação implícita

A aplicação de métodos de química teórica abrange ainda o estudo do efeito de solvatação no sistema sob investigação. A solvatação de espécies neutras ou carregadas é um processo que é de fundamental importância no estudo de muitos fenômenos em química, tais como defeitos em crescimento de cristais, formação de camada superficial de um sólido, interações em partes ativas de uma enzima, transferência de prótons ou unidade de transferência de energia em uma molécula em reações químicas. Essas são algumas das situações em que o efeito do solvente é comumente descrito como hidratação, solvatação e microsolvatação para designar as interações de moléculas do solvente com o soluto [61].

O Modelo de Polarização Contínua (*Polarizable Continuum Model* - PCM) usando a variante de formalismo de equação integral (*Integral Equation Formalism Variant* - IEFPCM) é um método usado intensivamente para investigar o efeito de solvatação em uma grande diversidade de casos. Com este método, o soluto é considerado inserido em uma cavidade no solvente, que denota um campo de reação de derivadas contínuas com relação às posições atômicas e campos de perturbação externa devido à distribuição de cargas superficiais na interface soluto-solvente e resultando em um momento de dipolo implícito.

Em geral, um modelo de solvatação implícita trata o solvente como um meio dielétrico contínuo que responde à distribuição de cargas soluto-solvente, em uma abordagem denominada campo auto-consistente de reação (*Self-Consistent Reaction Field* – SCRF) [61-63]. A resposta gerada pela molécula é observada diretamente, influenciando na otimização de geometria e na variação da energia livre devido a formação do sistema solvatado, além da influência nas cargas atômicas parciais.

Ainda a partir da interação soluto-solvente, é calculada a energia livre de solvatação, que é uma medida de afinidade do soluto com o solvente e pode ser relacionada com o potencial químico de um soluto A em fase líquida [63], como representado através da Equação 15.

$$\mu_{sol}(A) = \mu_g^*(A) + \Delta G_{sol}^*(A) + RT \ln[A]_{sol} \quad (15)$$

A Equação 15 deriva da diferença de potencial químico padrão em equilíbrio entre a fase gasosa (μ_g^*) e em solução (μ_{sol}), que corresponde ao trabalho realizado sobre o sistema para transferência do soluto da fase gasosa (do vácuo, mais especificamente) para a fase líquida. Um valor de $\Delta G_{sol}^*(A)$ negativo indica a viabilidade termodinâmica da dissolução da substância em um determinado solvente, sugerindo forças atrativas soluto-solvente [62], sem descrever explicitamente a interação soluto-solvente, no caso de métodos de solvatação implícita. Nesses casos então, ao invés de serem consideradas as próprias espécies químicas constituintes do solvente, um campo eletrostático é empregado, mimetizando a presença de um *continuum* de solvente, ou seja, uma camada extensa de solvente que envolve o soluto.

Como abordado anteriormente no tópico sobre métodos de química teórica, a combinação de orbitais atômicos de dois ou mais átomos leva à formação de um estado discreto de energia do sistema então formado. Um dos métodos mais populares utilizados para construção da função matemática que descreve o comportamento dos elétrons em uma molécula é o da Combinação Linear de Orbitais Atômicos (*Linear Combination of Atomic Orbitals* – LCAO). Essa combinação está diretamente relacionada com o conjunto de funções de base empregado, bem como com o princípio variacional e empregado na teoria DFT, a partir das equações KS e dos funcionais híbridos [43, 57].

Dos resultados da química quântica, a obtenção de orbitais moleculares de sistemas de interesse está entre os resultados mais importantes e amplamente abordados na atualidade. Além de representar a estrutura de ligações químicas pela combinação linear dos orbitais atômicos, os orbitais moleculares estão diretamente relacionados com a reatividade química e isso pode ser estudado com base em uma análise dos orbitais de fronteira, como é abordado no tópico a seguir [64].

2.1.7. Orbitais moleculares de fronteira e índices globais de reatividade

Os orbitais moleculares expressam a densidade eletrônica de variados estados de energia na constituição de um sistema, sendo calculados a partir da sobreposição da função de onda dos pares de elétrons de valência, na formação de ligações químicas [65]. Dois orbitais específicos demonstram-se essenciais no estudo de uma ampla gama de reações químicas de vários compostos, saturados ou insaturados, denominados orbitais de fronteira.

São eles o orbital molecular ocupado de maior energia (*Highest Occupied Molecular Orbital* – HOMO) e o orbital molecular desocupado de menor energia (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital* – LUMO) [65].

Na teoria quântica, mudanças na densidade eletrônica de um sistema químico são provenientes das combinações das funções de onda de estado excitado com a função de onda de estado fundamental. A diferença de energia calculada entre o orbital HOMO e o orbital LUMO ($gap_{\text{HOMO-LUMO}}$) também está mais próxima das primeiras energias de excitação eletrônica [65, 66].

Um valor baixo de $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ corresponde a uma maior mobilidade dos elétrons π , devido à adição de elétrons energeticamente favorável ao orbital LUMO com valor de energia baixo, viabilizando a recepção de elétrons de um orbital HOMO. Por outro lado, um $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ grande, implica em uma estabilidade cinética alta e reatividade química baixa, sendo energeticamente desfavorável adicionar elétrons a um LUMO com energia alta, proveniente de um HOMO de energia baixa [67].

O $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ também está associado ao comprimento de onda da radiação eletromagnética que uma molécula pode absorver. Assim, em um sistema com gap grande é necessário uma radiação com comprimento de onda mais curto (radiação mais energética) para a excitação eletrônica. Isso está associado às propriedades eletrônicas moleculares. Por outro lado, um sistema com gap de energia menor é caracterizado por ser mais polarizável e geralmente associado a maior reatividade química e baixa estabilidade cinética, permitindo maior mobilidade eletrônica entre os orbitais HOMO e LUMO. Nesse sentido, os orbitais de fronteira podem ser úteis na análise de reatividade de um sistema, conforme o gap de energia que separa os orbitais HOMO e LUMO [68].

De acordo com o teorema de Koopmans, a energia do orbital HOMO pode ser diretamente associada com o potencial de ionização eletrônico (IP), como sendo a energia necessária para retirada de elétron desse orbital, enquanto a energia do orbital LUMO é associada à afinidade eletrônica (AE), correspondendo à energia liberada quando um elétron é acomodado nesse orbital [19, 65]. Além dessa correspondência, esses orbitais de fronteira podem também ser atribuídos ao potencial nucleofílico de uma molécula, como sendo relacionado ao orbital molecular HOMO, enquanto a natureza eletrofílica está relacionada à energia do orbital molecular LUMO [26].

Uma vez que se atribui os valores de IP e AE aos valores de energia de HOMO e de LUMO, respectivamente, é possível relacioná-los à eletronegatividade (χ), definida por Mulliken como uma grandeza associada ao negativo do potencial químico (μ), sendo entendida como uma medida da resistência a perda da eletrodensidade. E conforme estudo de Parr e Yang, de 1989, à luz da teoria do funcional da densidade é possível medir a tendência de fuga de uma nuvem eletrônica, que corresponde a mudança de energia de um sistema, em um ambiente de potencial externo constante [120]. Assim, espécies com potenciais diferentes interagem entre si para formar um sistema com potencial químico característico. À medida que os átomos mantêm suas identidades eletrônicas, seus potenciais químicos se igualam na busca de um equilíbrio energético. De modo geral, o potencial químico é obtido pela média aritmética entre IP e AE [43, 66].

Os orbitais de fronteira definem também um parâmetro de reatividade adicional, que retrata a estabilidade do sistema, representado pela dureza (η). Neste caso, é feita uma correlação do $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ com a dificuldade de retirada de elétrons, por outro lado, o conceito de maciês (S) corresponde ao recíproco inverso da dureza (η). Quanto menor o $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ de uma molécula maior é sua reatividade. Logo, a molécula que possui um $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ grande é bastante estável e, portanto, é definida como dura, ou rígida, quanto a relutância para perda de elétrons [43, 66, 67]. Outro significado que pode ser atribuído a esses parâmetros de reatividade são dados no contexto da classificação dos ácidos e bases de Lewis. Nas reações ácido-base, as interações mais favoráveis ocorrem entre pares de compostos com características duro-duro ou macio-macio, sendo assim denominados por princípio de ácidos e bases duros e macios (*Hard and Soft Acid and Bases* – HSAB). Do ponto de vista da teoria DFT, a dureza química é expressa em termos da resistência às mudanças do potencial químico do sistema com respeito ao número de elétrons em um potencial externo fixo, o que também pode ser expresso em termos da diferença média do IP com AE , ou seus orbitais equivalentes HOMO e LUMO [69].

Pode-se ainda atribuir um potencial médio molecular, denominado potencial químico μ , que representa o potencial químico de equilíbrio de um sistema. Enquanto que de mesmo módulo, mas de uma perspectiva inversa, χ indica a energia do composto como um todo que é necessária para atração e fixação de elétrons de um sistema vizinho [67].

Por fim, um outro descritor de reatividade a ser considerado, apresentado por Parr *et al.*, em 1989, é definido como índice de eletrofilicidade (ω), que é diretamente proporcional ao quadrado do potencial químico e inversamente proporcional à dureza [43]. A partir deste parâmetro, propõe-se estimar a capacidade eletrofilica de uma molécula, avaliando quando uma molécula se comportará como eletrófilo, para valores altos de eletrofilicidade, ou como nucleófilo, para valores baixos do mesmo parâmetro. Tal tendência de comportamento advém de características locais da molécula, mediante à presença de sítios atômicos suscetíveis a ataques nucleofílico ou eletrofilico [45, 70].

Todos esses indicadores são índices de reatividade globais, determinados a partir das energias dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO, e são amplamente usados na química, na determinação de propriedades físico-químicas que auxiliam na predição de reações e de interações intermoleculares [66]. Na Tabela 1, mostrada a seguir, tem-se as expressões matemáticas usadas para o cálculo de cada um dos índices supracitados.

Os orbitais de fronteira também assumem uma importância de destaque no estabelecimento de interações intermoleculares via ligação de hidrogênio. Nesse caso, a espécie eletronicamente densa, com pares de elétrons livres do grupo aceitador Y, está apta a transferir carga proveniente do orbital HOMO para o doador de próton, que tipicamente remete ao orbital LUMO. Isso ocorre de maneira a influenciar a polarizabilidade do grupo doador H–X, mediante ação de um campo elétrico local [71].

Em materiais formados a partir de ligações de hidrogênio $Y \cdots H-X$, ocorre o surgimento de degenerescência dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO, uma vez que estes representam as espécies receptoras (Y) e doadoras de prótons (HX), cujos orbitais estão em mesmo estado de energia eletrônica. Logo, a quantidade de carga eletrônica transferida do HOMO para o LUMO configura um perfil que remete a uma força da interação intermolecular de natureza eletrostática [71].

Tabela 1. Índices de reatividade global associados aos orbitais de fronteira.

Propriedade	Expressão
Potencial de Ionização - IP	$IP = -E_{HOMO}$
Afinidade eletrônica - AE	$AE \cong -E_{LUMO}$
Gap	$Gap = E_{LUMO} - E_{HOMO}$
Hardness - η	$\eta = \frac{[E_{HOMO} - E_{LUMO}]}{2}$
Softness - S	$S = \frac{1}{2\eta}$
Eletronegatividade - χ	$\chi = \frac{[E_{LUMO} + E_{HOMO}]}{2}$
Potencial Químico - μ	$-\mu = \chi$
Eletrofilicidade - ω	$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$

2.1.8. Cargas Atômicas Parciais

A compreensão de processos envolvendo reações químicas e/ou interações entre espécies químicas diferentes é um dos temas centrais no trabalho dos químicos. As reações nucleofílicas são um dos tipos mais básicos de reações que ocorrem na química orgânica. Uma previsão precisa de sítios de reações nucleofílicas e a ordem de reatividade entre os diferentes locais em processos químicos é uma tarefa desafiadora. Dentre as ferramentas disponíveis para a investigação de tais processos, os métodos de química teórica consideram vários fatores calculados que influenciam diretamente na ocorrência desses processos [72, 73].

Das propriedades que consistem em uma fonte de informação valiosa no estudo de reações químicas estão as propriedades eletrônicas, que possuem como principais descritores a superfície de potencial eletrostático, as cargas atômicas parciais e o momento de dipolo. Propriedades moleculares são dependentes dessas propriedades eletrônicas, sendo que é possível ainda determinar sítios mais propensos a possíveis ataques nucleofílicos/eletrofilícos ou mesmo a interações intermoleculares [72].

As cargas atômicas parciais são de grande importância na química, sendo determinadas a partir de simulações computacionais e amplamente usadas na interpretação de propriedades de moléculas e materiais. Podem ser usadas como descritores de reatividade, correspondendo bem à visão do químico para o estabelecimento de ligações iônicas ou covalentes, polaridade e interações intermoleculares. E muito embora não sejam observáveis diretas, determinadas experimentalmente, e que as cargas parciais calculadas não sejam um retrato fiel da distribuição de cargas, os modelos têm fornecido bons resultados de modo que têm concordado bem com aqueles obtidos em laboratório [19, 72].

Há vários métodos que podem ser empregados para se calcular as cargas parciais. Diferentemente da definição das cargas formais inteiras, as cargas parciais são frações de densidade eletrônica situadas próximo de cada núcleo, concomitantemente à influência que essas mesmas frações de carga sofrem por parte da carga nuclear. Da DFT, as cargas parciais atômicas Q_i são expressas pela Equação 16 [41].

$$Q_i = \sum_i^{atoms} Z_i - \sum_j^{elect} \int |\psi_j(r_j)|^2 dr_j \quad (16)$$

Sendo o primeiro termo da Equação 16 a somatória da i -ésima carga nuclear atômica Z_i , e o segundo termo relativo a densidade eletrônica $|\psi_j(r_j)|^2$ em um dada posição próxima ao núcleo dr_j , integrada sobre todo o espaço.

As cargas parciais são determinadas a partir da análise populacional eletrônica, que pode ser determinada tanto por métodos de particionamento da função de onda, como também pode ser proveniente de métodos embasados na densidade eletrônica em torno dos núcleos, e corresponde às clássicas cargas formais [41]. Dentre os métodos que usam de forma direta a função de onda, o método de Mulliken é o método mais popular utilizado pelos

químicos. Esse método baseia-se na teoria dos orbitais moleculares, considerando a partição da função de onda, ou de densidade eletrônica, sobreposta e compartilhada da população eletrônica atribuída às regiões de ligação entre átomos [19, 73].

A precisão nos resultados do cálculo de cargas parciais pelo método de Mulliken está intimamente ligada ao conjunto de funções de base atribuído à obtenção dos orbitais moleculares. Isto ocorre por considerar a partição das funções de onda entre os orbitais atômicos e uma sobreposição de orbitais em uma ligação química, ponderando sobre a formação dos orbitais entre orbitais ligantes, anti-ligantes e não ligantes a partir de uma análise proveniente da matriz populacional de carga líquida calculada dos coeficientes normalizados dessas mesmas funções de onda [74].

O método é considerado bastante eficaz em cálculos realizados com o emprego de base mínima, enquanto que para conjuntos de funções de base grandes, os resultados podem conduzir a valores equivocados das cargas parciais. Isso se deve principalmente pela utilização de funções difusas, que descrevem átomos adjacentes mais que o átomo no qual estão centrados [19, 74].

O uso do potencial eletrostático para obtenção das cargas parciais é um método que considera a atribuição de valores de potenciais medidos em uma grade de pontos integrados em uma superfície ao redor de toda a molécula. Esse potencial é obtido a partir da resolução das funções de onda na formação dos orbitais moleculares, sendo um resultado refinado dos cálculos de campo auto-consistente, o que confere uma precisão teórica de sua determinação [75].

Como critério de definição da grade de integração, é adotada uma camada projetada externamente aos raios de vdW dos átomos que constituem a molécula. Com esse critério estabelecido, adota-se o átomo de hidrogênio, com respeito a seu raio de vdW, como carga de prova para medição desse potencial. Ademais, considera-se o potencial proveniente dos núcleos e o efeito de blindagem que os elétrons internos exercem. Esse método permite a definição das cargas parciais atômicas derivadas do potencial elétrico [75].

Refinamentos da definição das cargas parciais atômicas derivadas do potencial eletrostático foram realizadas com algoritmos de ajustes de potenciais em processos iterativos com aplicação de multiplicadores de Lagrange para definição de máximos e mínimos dessa superfície. Tais refinamentos levam em consideração a escolha adequada do

conjunto de funções de base como fator determinante para obtenção de resultados confiáveis, sendo adotadas as funções de base de John Pople. Ademais, o algoritmo considera também os efeitos que as mudanças na geometria implicam sobre as mudanças do potencial elétrico e, conseqüentemente, nas cargas parciais. Esses refinamentos são denominados de CHELP-G (do inglês *Charges from Electrostatic Potentials – and Geometry*) [75-77].

A partir da distribuição de cargas parciais por toda a molécula entre cargas positiva e negativa, a polaridade na molécula pode ser expressa em um vetor de momento dipolar total [41, 66]. O momento de dipolo é útil na previsão de resultados [157], pois a longas distâncias a distribuição eletrônica total pode ser cada vez mais bem representada como uma expansão multipolar aproximada, descrevendo interações moleculares como interações multipolo-multipolo (carga-carga, carga-dipolo ou dipolo-dipolo), que são simples do ponto de vista computacional [41, 74].

2.1.9. Superfície de potencial eletrostático

Embora as cargas parciais atômicas sejam uma importante propriedade para compreensão de propriedades eletrônicas, ela por si só não fornece uma imagem completa de propriedades moleculares, sendo necessário considerar outros parâmetros. O potencial eletrostático é outro parâmetro importante, correspondendo ao potencial criado no espaço em torno de uma molécula a partir da distribuição estática do estado fundamental e, juntamente com as cargas parciais, tem sido muito útil como um indicador das regiões de uma molécula para a qual um eletrófilo que se aproxima é inicialmente atraído. Tem sido aplicado com sucesso com sucesso ainda no estudo de interações que envolvem a orientação relativa de reagentes polares e não polares [49, 78].

Uma expansão multipolar de cargas atômicas parciais permite calcular quantitativamente o grau em que uma carga de teste é atraída ou repelida por uma molécula, permitindo assim obter a superfície de potencial eletrostático obtido em função da posição relativa em um ponto qualquer do espaço, de acordo com a função expressa na Equação 17 [41, 118].

$$V(\mathbf{r}) = \sum_A \frac{z_A}{|R_A - \mathbf{r}|} - \int \frac{|\psi_j(\mathbf{r}_j)|^2}{|\mathbf{r}_j - \mathbf{r}|} d\mathbf{r}_j \quad (17)$$

Sendo o primeiro termo da equação o potencial produzido considerando a somatória da i -ésima carga nuclear atômica Z_i , em um dado ponto r em relação a posição nuclear R_A , e o segundo termo relativo ao potencial produzido pela densidade eletrônica $|\psi_j(r_j)|^2$ em r , integrada sobre todo o espaço em um dada posição próxima ao núcleo dr_j a partir da ponto de maior densidade.

A equação considera a contribuição da somatória de todas as cargas positivas dos núcleos e um termo da integração contínua sobre a carga negativa proveniente da distribuição da densidade eletrônica. Por consequência, o sinal e a intensidade do potencial em uma região depende dos termos referentes à carga nuclear e da densidade eletrônica [78].

Uma análise quantitativa da superfície do potencial eletrostático, necessária na previsão de sítios de reatividade, passa pela análise do potencial calculado sobre os vértices de uma grade de integração, em que são definidos valores de potenciais máximos e mínimos locais sobre a superfície e, conseqüentemente, sugere quais são os sítios mais propensos a ataque eletrofílico ou nucleofílico [78, 79]. A reatividade química pode ainda ser descrita em termos de forças de longo alcance através do potencial eletrostático em interações intermoleculares por via de efeitos de polarização e transferência de carga entre grupos de diferentes eletronegatividades com tendência de formação de ligações de hidrogênio [80].

2.2. PRINCÍPIOS TEÓRICO DOS ESPECTROS VIBRACIONAIS

Os espectros vibracionais são importantes ferramentas utilizadas na identificação de compostos químicos, viabilizando, através de uma análise bastante apurada, a determinação da composição e da estrutura de espécies químicas, sendo considerados como uma “impressão digital” de cada substância. Fazendo-se o tratamento teórico adequado, espectros vibracionais podem ser obtidos também a partir de cálculos empregando-se métodos de química teórica [19, 81].

A energia dos estados eletrônicos nas moléculas está diretamente relacionada a parâmetros geométricos. Comprimentos e ângulos de ligação são determinados a partir de forças de atração e repulsão entre os átomos na própria molécula, podendo-se determinar a posição de equilíbrio de cada um dos átomos no sistema e a energia correspondente [82]. As energias de um sistema (eletrônica, vibracional e rotacional) são quantizadas, sendo que a

descrição dos deslocamentos dos átomos no sistema remete à descrição de osciladores harmônicos com diferentes modos vibracionais, observados a partir dos pontos de inflexão na curva de energia potencial. A energia total contempla todas as formas de energia possíveis de um sistema e tem suas contribuições indicadas na Equação 18 [81, 82].

$$E_{tot} = E_{elet} + E_{vibr} + E_{rotac} + E_{trans} \quad (18)$$

A definição da energia total parte do uso de aproximações quanto ao movimento relativo dos elétrons nos átomos do sistema, cuja distribuição espacial ajusta-se instantaneamente às posições nucleares, conforme preconiza a aproximação de Born-Oppenheimer.

Um espectro é definido em termos de um gráfico, cujas regiões, ou faixas, são representadas em bandas com variadas intensidades que correspondem aos deslocamentos em termos de variações de ângulos de ligação atômica e diedros em relação a um plano molecular, assim como deslocamentos de comprimentos de ligações correspondentes a estiramentos simétricos e assimétricos [83]. Essas bandas estão diretamente relacionadas com grupos funcionais moleculares e com propriedades físicas e químicas que podem ser observadas experimentalmente, como a existência de interações intermoleculares, efeitos estéricos e ressonância, por exemplo [83].

Frequências de radiações incidentes são absorvidas e estão associadas a modos vibracionais de grupos funcionais específicos. A expressão geral que fornece o número de onda, diretamente ligado à energia do modo de vibração, é descrita na Equação 19.

$$\tilde{\nu}_{tot} = \tilde{\nu}_{el} + \tilde{\nu}_e \left(v + \frac{1}{2} \right) - \tilde{\chi}_e \tilde{\nu}_e \left(v + \frac{1}{2} \right)^2 + \tilde{B}_v J(J + 1) - \tilde{D} J^2 (J + 1)^2 \quad (19)$$

Onde:

$\tilde{\nu}_{el}$ é a frequência da energia eletrônica em um ponto de potencial mínimo;

$\tilde{\nu}_e$ é a frequência correspondente à vibração dos núcleos da molécula;

$\tilde{\chi}_e$ é uma constante de anarmonicidade de correção do oscilador harmônico;

\tilde{B}_v é uma constante rotacional de massa reduzida do sistema;

J é uma constante de quantização da energia do movimento roto-vibracional do sistema;

\tilde{D} é uma constante de ajuste das distorções centrífuga do movimento roto-vibrônico.

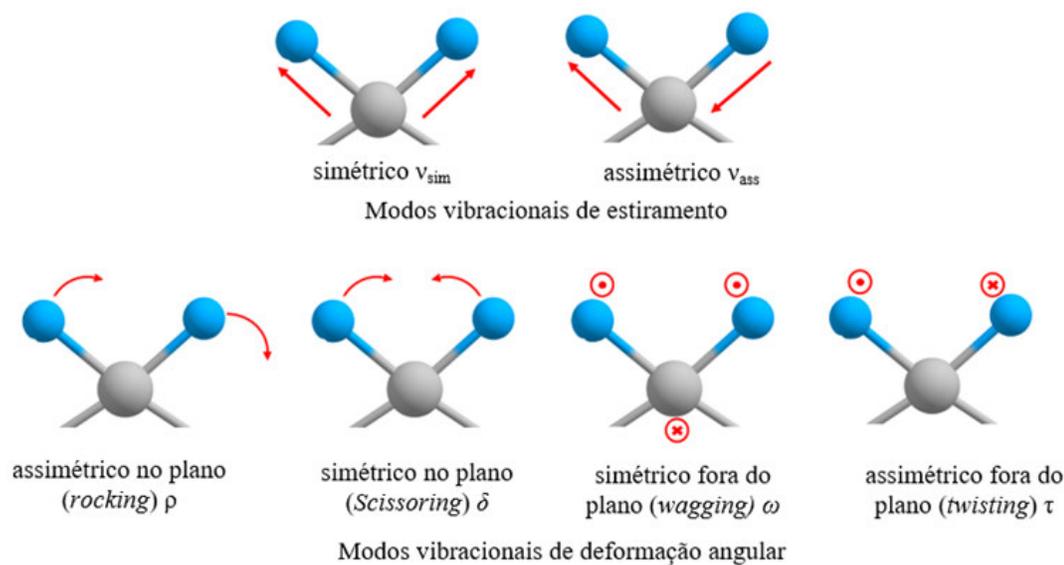
A energia total é proporcional à frequência, considerando-se a quantização da energia, $\tilde{\nu}_{tot} = E_{tot}/hc$. E a absorção (ou transmissão) de energia ocorre através das transições de estados energéticos devido a transições radioativas no espectro eletromagnético, e podem ser associadas com as variações dos números de onda tal como é expressado na Equação 20 [84].

$$\tilde{\nu} = \frac{|E_{tot\,final} - E_{tot\,inicial}|}{hc} = |\tilde{\nu}_{tot\,final} - \tilde{\nu}_{tot\,inicial}| \quad (20)$$

Onde $\tilde{\nu}_{tot\,final} > \tilde{\nu}_{tot\,inicial}$ correspondendo a uma absorção, e $\tilde{\nu}_{tot\,final} < \tilde{\nu}_{tot\,inicial}$ correspondendo a uma emissão no espectro. As aproximações dos valores de frequência dos osciladores harmônicos são amplamente usadas em cálculos computacionais dos modos vibracionais a partir dos métodos de química teórica. O movimento vibracional considerado a partir do uso desses métodos é visto como uma superposição de todos os modos vibracionais, e através da aplicação da transformada de Fourier as frequências vibracionais de grupos específicos podem ser determinadas, gerando um espectro com todas as frequências vibracionais de uma dada molécula [19].

O conjunto de modos vibracionais para uma dada molécula estão diretamente relacionados aos graus de liberdade de movimento de seus átomos no espaço tridimensional. Esses movimentos ocorrem com a variação contínua da distância interatômica ao longo do eixo de ligação entre dois átomos em estiramentos e na deformação, pela variação dos ângulos entre duas ou quatro ligações (ângulo diedro). Esses modos podem ser classificados em deformação simétrica (*scissoring*), ou assimétrica (*rocking*) no plano das ligações, e deformações simétrica (*wagging*) e assimétrica (*twisting*) fora do plano. A Figura 2 ilustra as classes de modos vibracionais possíveis para uma molécula [85].

Figura 2. Classificação dos modos vibracionais



Fonte: Adaptado de Holler *et al.*, 2009.

2.2.1. Espectroscopia no Infravermelho

Os espectros no infravermelho (do inglês *infrared* – IR) originam-se de transições vibracionais, consistindo na medição das absorções resultantes da exposição de uma amostra de uma substância a um espectro de frequências de radiação eletromagnética na faixa do IR. A quantidade de energia absorvida é representada graficamente expressando a intensidade com altura da banda de absorção em uma dada frequência [19]. Na Equação 19 os três primeiros termos estão diretamente relacionados à energia eletrônica $\tilde{\nu}_{el}$ e ao deslocamento dos núcleos $\tilde{\nu}_e$, considerando o número quântico vibracional ν e uma constante de anarmonicidade de correção \tilde{x}_e [84]

O espectro geral de uma molécula é, portanto, uma assinatura única, no qual indica os átomos que a constitui e das ligações químicas presentes em sua constituição, ou seja, sua estrutura. É válido destacar que nem todos os movimentos vibracionais produzem bandas no espectro de IR, pois as absorções ocorrem apenas a partir de modos vibracionais que estejam associados a variação no momento de dipolo da molécula, levando a ressonância entre a energia do feixe de radiação eletromagnética incidente e a energia eletrônica do modo vibracional de um grupo específico, que oscilam na mesma frequência do espectro no IR [81, 84].

Em essência, o IR de um composto é obtido através de um rastreamento nessa faixa do espectro com a variação da frequência. Entretanto, com a variação do caminho óptico devido ao uso de um interferômetro, o sinal que perpassa o composto é interpretado com uso de uma expansão em séries de funções periódicas, denominada transformada de Fourier [81]. Com esse recurso físico-matemático, a obtenção do espectro experimentalmente torna-se mais viável. Considerando os métodos *ab initio* e DFT, a obtenção teórica do espectro de infravermelho com transformada de Fourier (do inglês *Fourier Transform Infrared* - FTIR) torna-se possível, sendo uma importante ferramenta para pesquisa [19, 81, 84].

Os espectros de infravermelho compreendem uma faixa do espectro eletromagnético que se estende de 10 a 14.000 cm^{-1} , e são categorizados em três partes. A primeira parte vai de 14.000 a 4.000 cm^{-1} , denominado por infravermelho próximo, marcadas por transições de estados harmônicos. A segunda parte, que vai de 400 a 4.000 cm^{-1} é a região do infravermelho médio e são caracterizadas por vibrações relativas aos modos internos de rotação e vibracional da molécula. E por fim, a faixa de 10 a 400 cm^{-1} é denominada região do infravermelho distante, associada principalmente a modos de rede, no estudo de sólidos cristalinos [85].

2.2.2. Espectroscopia Raman

Modos vibracionais podem ainda ser determinados a partir de espectros obtidos pelo espalhamento inelástico de fótons, que ocorre devido às interações de campo entre o campo eletromagnético de feixes monocromáticos incidentes e a densidade eletrônica típica de grupos funcionais e modos vibracionais específicos devido a flexões e torções dos ângulos de ligações e ângulos diedro. A técnica é conhecida como espectroscopia Raman em homenagem ao desenvolvedor do método, o físico indiano Chandrasekhara Venkata Raman [86].

No espalhamento elástico, a radiação incidente não se distingue da radiação espalhada, sendo definida por espalhamento Rayleigh. Na ocorrência de uma absorção ou emissão, há a transição de estado eletrônico quando se trata de um espalhamento inelástico de fótons. Quando o fóton espalhado apresentar maior energia que o incidente ao receber momento da molécula, ocorre o espalhamento anti-Stokes. Quando o fóton incidente é

refletido com uma energia menor, por transferir momento para a molécula, é denominado espalhamento Stokes [85, 86].

Na Equação 19 os dois últimos termos se referem a movimentos rotacionais com a constante rotacional de massa reduzida \tilde{B}_v e a constante de distorção centrífuga rotovibrônica \tilde{D} , ambos acoplados com o número quântico rotacional J , que estão íntimamente relacionados com o espalhamento de fótons no espectro Raman [84].

Na formação de sistemas em que ocorrem interações intermoleculares, como as ligações de hidrogênio na formação $X-H\cdots Y$, o processo é acompanhado pelo enfraquecimento da ligação covalente $X-H$, com o aumento da distância entre os átomos na ligação e redução na frequência correspondente ao estiramento. Isso implica em um aumento considerável na intensidade da banda espectral, em comprimentos de onda maior [71].

2.3. ESTADO SÓLIDO E A BIODISPONIBILIDADE DE FÁRMACOS

Diferentes dispersões sólidas podem ser preparadas considerando substâncias farmacológicas como um dos constituintes. Isso pode levar à produção de materiais com propriedades diferentes, podendo ser produzidos sólidos cristalinos, polimórficos ou materiais amorfos. A produção de tais dispersões é baseada na mudança dos componentes da rede cristalina, que pode ser constituída por componentes únicos ou por uma estrutura multi-componente, com a formação de sais, co-cristais, co-amorfos ou solvatos/hidratos [87, 88].

Diferentes dispersões podem ainda ser preparados com modificações a partir da ocorrência de estruturas polimórficas de um ou mais componentes constituintes do material. Ainda que apresentem semelhanças em relação à composição, diferem em sua estrutura interna por comprimentos e ângulos de ligação distintas, influenciando diretamente no arranjo estrutural, além de efeitos que incidem sobre suas propriedades, tais como estabilidade física e química, solubilidade e biodisponibilidade, impactando diretamente em sua performance farmacêutica [87, 88].

As estruturas amorfas ocorrem devido a modificações físicas da estrutura de um sólido obtida pela transformação de um material cristalino em uma substância com ausência de uma ordem cristalina a longo alcance, mas exibindo interações de curto alcance, com a formação de dímeros e trímeros [25]. Materiais amorfos possuem a forma de mais alta energia de um material sólido, e como consequência têm maior movimento molecular e

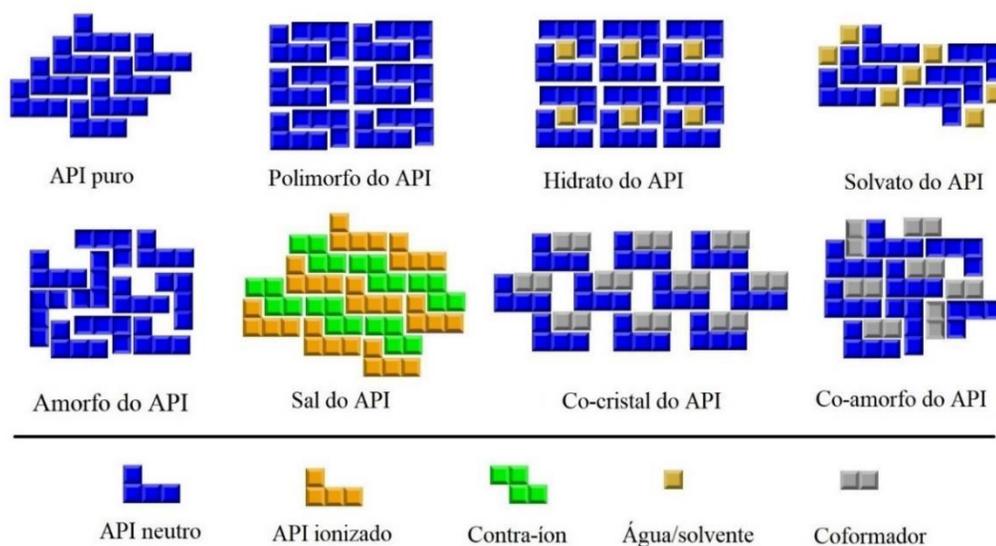
propriedades termodinâmicas características que levam a solubilidade e taxa de dissolução maiores [25, 87].

Em contraponto a sua maior solubilidade, materiais amorfos apresentam instabilidade termodinâmica devido à tendência de recristalização durante o processamento e estocagem, bem como na presença de fluidos biológicos, o que por sua vez implica em uma limitação no seu uso para fins farmacológicos. Como estratégias de novas formulações de dispersões sólidas, a obtenção de co-amorfos a partir da interação entre um ingrediente farmacêutico ativo (no inglês: *Active Pharmaceutical Ingredient* – API) e um coformador tem se demonstrado como uma alternativa promissora para modulação de suas propriedades físico-químicas, visando um aumento da solubilidade e estabilidade da dispersão sólida formada [14, 25].

Assim, materiais amorfos farmacêuticos são definidos como dispersões obtidas da combinação de duas ou mais substâncias associadas, constituídas por um API e um composto coformador que seja inócuo, não causando alterações de propriedades farmacológicas do API e que também seja seguro para o consumo humano, nesse contexto, denominado materiais co-amorfos [14, 87].

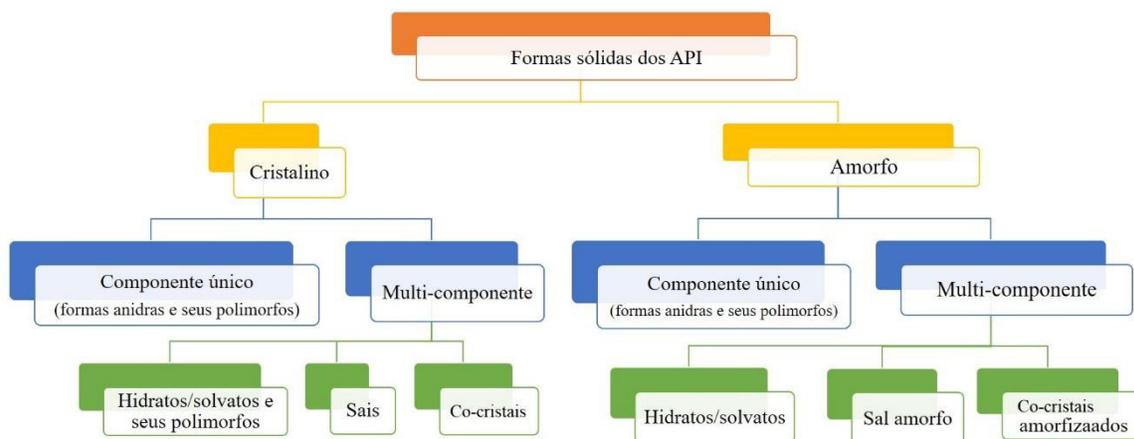
Há uma grande diversidade de dispersões sólidas que possuem APIs como um dos componentes, principalmente ao considerar as possibilidades polimórficas do próprio API. As possibilidades são ainda maiores com a combinação do API com outros compostos para obtenção de co-amorfos e co-cristais, podendo ser organizadas em classes como mostrado na Figura 3 e na Figura 4, com os tipos de dispersões sólidas obtidas de materiais multi-componentes formados com API.

Figura 3. Esquemas das classes de formas de dispersões sólidas possíveis para um API.



Fonte: Adaptado de Shan e Zaworotko, 2008.

Figura 4. Classificação de dispersões sólidas.



Fonte: Adaptado de Aitipamula *et al.*, 2012.

Uma melhor compreensão de estruturas de moléculas e de materiais tornou-se possível com o desenvolvimento da espectroscopia para caracterização por difração de raios X [89, 90]. Em 1985 a estrutura completa de um co-cristal de quinidrona foi elucidada, como cadeias alternadas em zigue-zague mantidas unidas por ligações de hidrogênio com empilhamento dos orbitais π dos anéis aromáticos. Mas antes disso, pairava a incerteza quanto a fórmula e estrutura molecular, bem como a interações intermoleculares que regiam

a formação dos co-cristais, especulando-se entre a natureza covalente, iônica e dipolo-dipolo das interações [91-93].

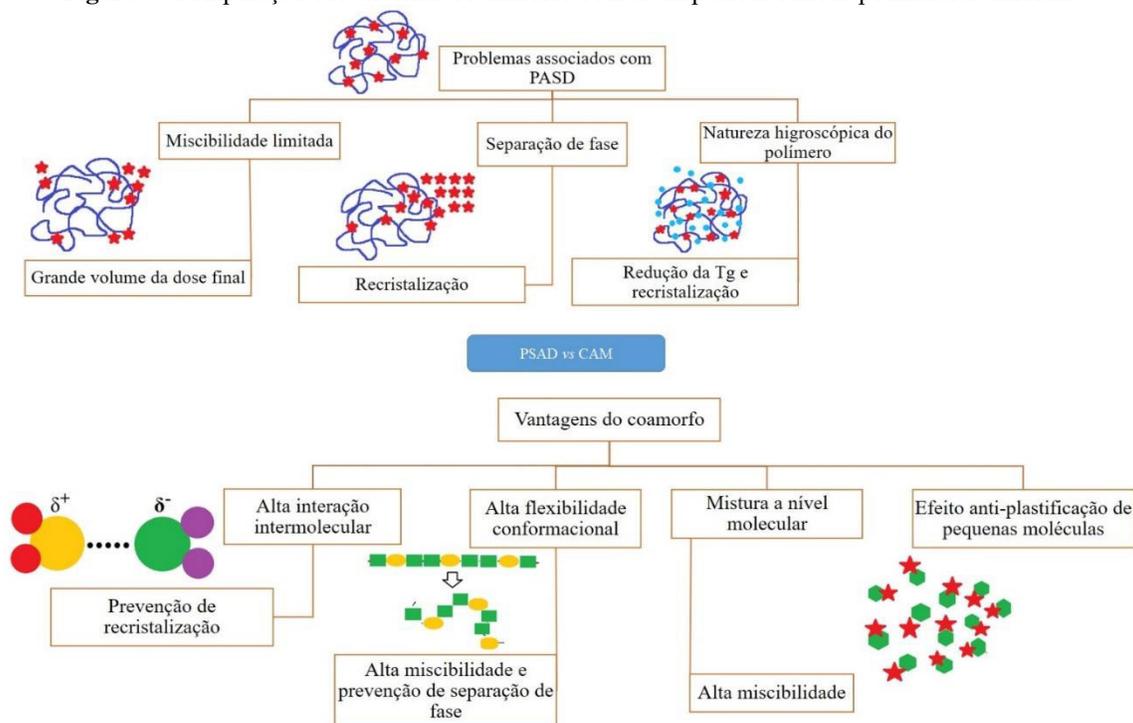
A proporção estequiométrica API-coformador no co-amorfo demonstra-se como um ponto favorável, em contraponto com o uso comum de grande quantidade de excipientes e aditivos para atingir um mesmo objetivo [94]. O termo co-amorfo foi introduzido inicialmente por Chieng *et al.* em 2009 nos seus estudos sobre estabilidade de sistemas binários de indometacina amorfa e cloridrato de ranitidina [95]. Contudo, os primeiros registros do uso de conformadores junto a substâncias amorfas remontam aos estudos desenvolvido por Sekiguchi e Obi em 1961, com a obtenção de misturas eutéticas de sulfatiazol com ureia, ácido ascórbico, acetamida e nicotinamida, onde observou um considerável aumento na solubilidade [96].

A obtenção de co-amorfos usando um segundo fármaco como conformador é relatada por Yamamura *et al.*, em 1996, pela combinação de cimetidina com naproxeno [13, 97]. Caracterizações espectroscópicas revelam que esses co-amorfos são formados pelo estabelecimento de ligações de hidrogênio entre seus constituintes, que por sua vez inibem a formação de um arranjo tridimensional das moléculas, estabilizando assim essas dispersões em um estado amorfo [98]. Desde então, o número de estudos de sistemas amorfos com pequenas moléculas como conformadores tem aumentado significativamente, como método preferido para aumento da dissolução e estabilização do estado amorfo de um composto, havendo uma extensa quantidade de mecanismos de obtenção de dispersões moleculares de fármacos em matriz vítrea relatadas na literatura [25].

Em fármacos amorfos o API é tipicamente incorporado a uma matriz vítrea polimérica, formando dispersões sólidas de polímeros amorfos (*Polymeric Amorphous Solid Dispersion – PASD*). Os polímeros atuam como estabilizadores através da ocorrência de interações intermoleculares, o que induz a um aumento da temperatura de transição vítrea e diminuição da mobilidade molecular do API, inibindo a nucleação, a formação de polimorfos e o crescimento de cristais [99, 100]. Tais dispersões sólidas poliméricas apresentam baixa miscibilidade, em que grandes cadeias poliméricas influenciam na dosagem unitária, além de serem sensíveis ao aquecimento e umidade, levando a uma possível separação de fase e recristalização do fármaco [13, 14].

A obtenção de co-amorfos (*Co-amorphous System* – CAM), apresenta-se como uma grande vantagem em relação a dispersões em matrizes poliméricas dado a alta estabilidade alcançada e uma melhora significativa em relação aos seus equivalentes cristalinos ou mesmo a forma isolada amorfa do API. Ocorre a promoção de um aumento de solubilidade já prevista para o estado amorfo de fármacos e com o uso de coformadores com estabelecimento de fortes interações intermoleculares entre os componentes no estado sólido, previne ainda a recristalização [87]. O esquema apresentado na Figura 5 mostra um panorama comparativo geral entre dispersões sólidas poliméricas amorfas (PASD) e sistemas co-amorfos (CAM) [14].

Figura 5. Comparação dos sistemas co-amorfos com as dispersões sólidas poliméricas amorfas.



Fonte: Adaptado de Karagianni *et al.*, 2018.

Tanto co-amorfos como co-cristais possuem uma particularidade da modulação de suas propriedades físico-químicas. Em teoria, os co-amorfos combinam as vantagens do co-cristal, uma mistura uniforme a nível molecular e de alta solubilidade, com as vantagens do estado amorfo, que apresenta um arranjo desordenado das espécies químicas em sua estrutura, conduzindo a um aumento ainda maior da dissolução. Como característica comum, ambos possuem sua formação em proporção estequiométrica e podem ser estabilizadas

através de interações intermoleculares. Contudo, alguns compostos têm preferência de estados quando da sua coexistência com outros compostos, como por exemplo, itraconazol com ácido L-tartárico forma um co-cristal, enquanto o itraconazol com ácido fumárico tende a formar uma dispersão co-amorfa [14, 101].

Uma determinada quantidade de substância passa para a solução quando um equilíbrio dinâmico é estabelecido entre a solução e o sólido (substância não dissolvida), em uma dada pressão e temperatura. As forças intermoleculares estabelecidas na rede cristalina dificultam a saída de espécies químicas constituintes do sólido para a solução. Mas a partir da obtenção de dispersões co-amorfas, é possível ajustar a intensidade dessas forças, aumentando assim a solubilidade aquosa e as taxas de dissolução de fármacos pouco solúveis [87].

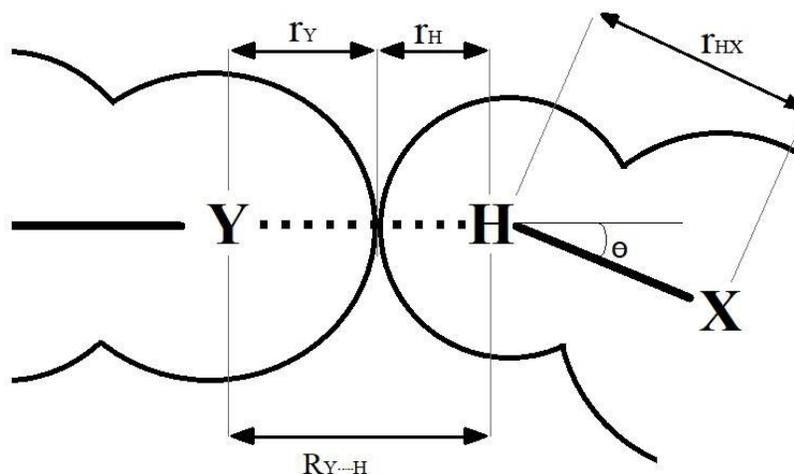
2.3.1. Interações intermoleculares e a solubilidade de dispersões multicomponentes.

A formação de ligações de hidrogênio é crucial na determinação da proporção estequiométrica entre um API e um coformador para obtenção de formas estáveis de dispersões sólidas na forma de co-amorfos (ou co-cristalina). Essas interações ocorrem entre um grupo doador e um grupo aceitador de prótons, formando dímeros, cadeias lineares e estruturas cíclicas estendidas em duas e três dimensões [102], sendo uma das interações intermoleculares mais importantes, acompanhada das interações de Van der Waals, interações entre orbitais π - π e ligações de halogênio. São importantes na obtenção de dispersões como co-cristais e co-amorfos, responsáveis por minimizar a energia do sistema [4]. O estabelecimento de tais interações intermoleculares induz à possibilidade de modular a solubilidade e estabilidade dos materiais formados [14, 103].

Classicamente, ligação de hidrogênio é uma interação atrativa não-covalente entre um doador de próton (X-H) e um aceitador de próton (Y) em uma molécula apenas ou em moléculas diferentes (X-H \cdots Y). Nessa definição, o átomo de hidrogênio é ligado a um átomo X, com eletronegatividade alta, como nitrogênio, oxigênio e flúor, enquanto Y é outro átomo com eletronegatividade alta ou uma região com excesso de densidade eletrônica, como orbitais π atuando como aceitador de próton nas interações [49].

A elucidação estrutural de um sistema que envolve interações intermoleculares é um desafio, envolvendo a determinação da distância entre os átomos na ligação de hidrogênio, do ângulo formado entre os átomos Y, H e X, bem como da variação no comprimento de ligação da espécie ácida H-X [71, 80]. Como critério para assegurar que os átomos Y e H estão a uma distância mínima necessária para a formação da ligação de hidrogênio, a distância $R_{Y\cdots H}$ na ligação de hidrogênio deve apresentar um valor menor ou pelo menos igual à soma dos raios de van der Waals r_Y e r_H dos átomos Y e H, conforme ilustrado na Figura 6 [80].

Figura 6. Ilustração dos raios atômicos (r_Y e r_H), raios covalentes (r_H e r_X) e ângulo (θ) de formação da ligação de hidrogênio.



Fonte: Adaptado de Boaz G. Oliveira, 2015.

Atendendo a esse critério, a estrutura das interações intermoleculares que ocorrem em um material pode ser classificada conforme as distâncias entre os átomos envolvidos e ângulos de ligação. Podem ser classificadas como forte, moderada ou fraca, além da faixa de energia correspondente ao tipo de ligação de hidrogênio estabelecida, como apresentado na Tabela 2 [49, 80]. Os desafios inerentes ao estudo de ligações de hidrogênio estão diretamente relacionados com características químicas, como a polarização, transferência de carga e efeitos estéricos, que são cruciais na determinação da estrutura cristalina [104].

Tabela 2. Características gerais dos três tipos de ligações de hidrogênio mais comuns

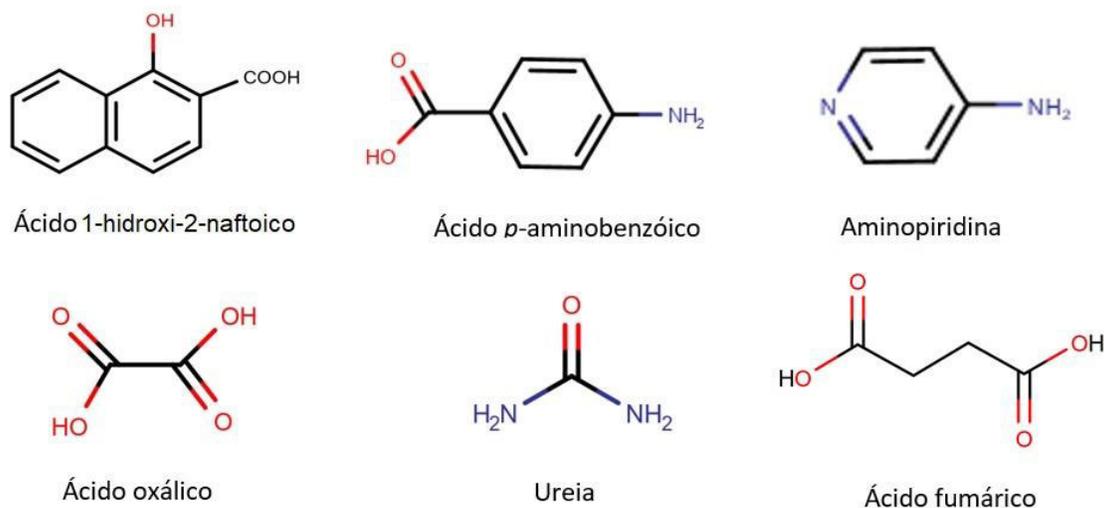
Classificação de ligações de hidrogênio			
	Forte	Moderada	Fraca
Tipo de interação	parcial covalente	eletrostática	eletrostática dispersa
Comprimento de ligação (H•••Y) Å	1,2 - 1,5	1,5 - 2,2	>2,2
Distância de separação (X•Y) Å	2,2 - 2,5	2,5 - 3,2	>3,2
Comprimento de ligação X-H Å	0,08 - 0,25	0,02 - 0,08	<0,02
Ângulo	170 - 180	>130	>90
Energia da ligação (kcal/mol)	15 - 40	4 - 15	<4
Desvio relativo infravermelho (cm ⁻¹)	25%	10 - 25%	<10%

Fonte: Adaptado de Subramanian, 2006.

Para obtenção de uma dispersão sólida co-amorfa, a seleção do coformador é de grande importância, pois uma escolha adequada dependerá da substância medicamentosa específica e dos grupos funcionais da mesma que propensos a participar de interações não covalentes, constituindo assim uma unidade da estrutura cristalina[22]. Além das diretrizes da *Food and Drugs Administration* [44] e de fatores de estabilidade química do material, considera-se ainda como importante característica o peso e tamanho das moléculas, especialmente do coformador, sendo que esses parâmetros são inversamente proporcionais à taxa de dissolução. Quanto menor o tamanho das unidades da estrutura cristalina constituída pelo fármaco-coformador, maior é a taxa de dissolução [98, 105, 106].

Além das características do coformador, considera-se ainda a quantidade de grupos aceitadores e doadores de próton na ligação de hidrogênio, o valor do pK e a faixa de diferença entre os valores de pK do coformador e do API, agrupados em coformadores com diferença menor que 2, entre 2 e 3, 3 e 4, e entre 4 e 5 [102]. A Figura 7 abaixo apresenta alguns compostos amplamente utilizados como composto coformador.

Figura 7. Compostos cofomadores comumente utilizados na formação de dispersões sólidas multicomponentes.



Fonte: Adaptado de McMahon, 2010.

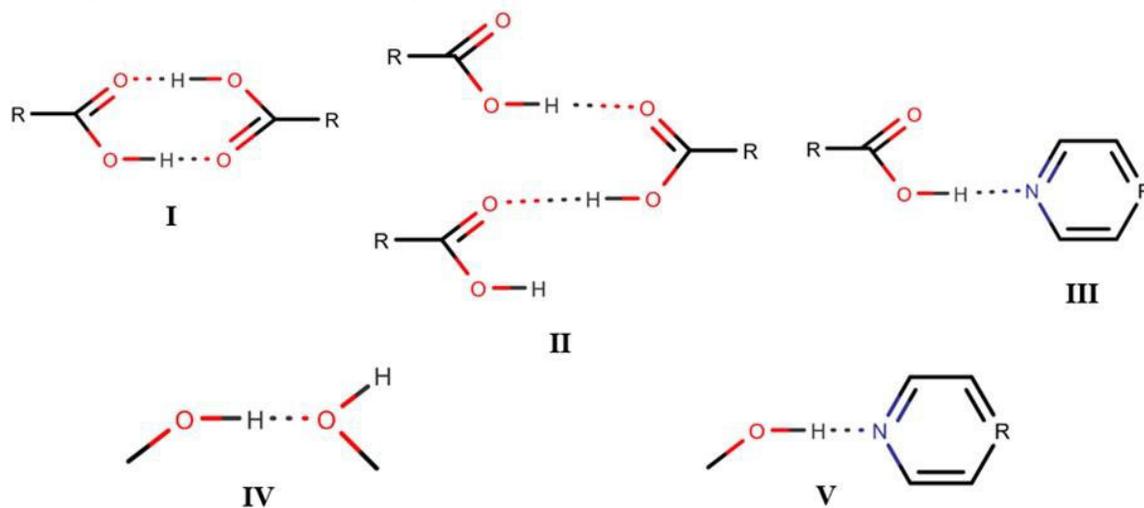
Conforme análises reportadas na literatura, interações intermoleculares entre grupos funcionais que participam do estabelecimento de sintões supramoleculares podem ocorrer entre vários compostos, conforme estruturas já registradas no Banco de Dados Estruturais Cambridge (*Cambridge Structural Database – CSD*). Essas análises permitem utilizar essas informações para aplicações específicas na engenharia de cristais. A exemplo da realização de tais análises, Shan e Zaworotko observaram em 2008 que ácido carboxílico-nitrogênio aromático, ácido carboxílico-amida e álcool-piridina são exemplos de heterosintões, com interação complementar entre grupos funcionais distintos, que promovem a formação de co-cristais [87, 107]. Weyna *et al.* comparou em seu estudo publicado em 2009 interações complementares entre mesmos grupos funcionais – homosintões I e II (Figura 8), formados por ácidos carboxílicos, com sintões formados por fenóis, tais como nitrogênio aromático, carbonilas, fosfonilas e sulfonilas, e o nitrogênio álcool aromático – heterosintões, observando que estes últimos demonstram prevalecer quanto às interações intermoleculares estabelecidas na formação de co-cristais [106].

A força motriz da formação da dispersão sólida multicomponente é muitas vezes a formação de ligações de hidrogênio [108]. O arranjo das moléculas é fator determinante para a manifestação de certas propriedades físico-químicas, onde além de meros agregados moleculares, sua estrutura e propriedades físico-químicas são distintas dos agregados

formados pelo composto isoladamente, exercendo grande influência na formulação e processamento de dispersões sólidas farmacêuticas. Esses fatores influenciam significativamente na taxa de dissolução e estabilidade e, portanto, uma compreensão das relações entre as estruturas físicas e as propriedades dessa classe de materiais é de grande importância na seleção da forma mais adequada de um ingrediente farmacêutico ativo para o desenvolvimento de novos medicamentos [4, 109].

No estudo de dispersões sólidas co-amorfas, é investigada a capacidade de auto-organização por meio de interações intermoleculares e seu arranjo tridimensional. Tais dispersões são constituídas de supermoléculas, sendo também definidas como sintões supramoleculares, vistas como unidades estruturais que resultam de interações intermoleculares entre os componentes, a fim de se obter materiais com propriedades desejadas, a partir de uma escolha adequada dos blocos de construção (*building blocks*) [4]. Em uma analogia, Lehn diz em seu estudo de 1988 que supermoléculas estão para as moléculas e a interação intermolecular assim como as moléculas estão para os átomos e a ligação covalente [110].

Figura 8. Estrutura de sintões supramoleculares: Homosintões (I e II) e Heterosintões (III, IV e V).



Fonte: Adaptado de Weyna et al., 2009.

Uma grande dificuldade na definição de um coformador para formação de uma nova fase co-cristalina ou obtenção de co-amorfo, é devido ao fato de que se trata de uma prática não quantitativa. Isso implica em uma dificuldade prática de analisar a capacidade da

formação de uma estrutura cristalina pela ocorrência de interação entre os diferentes grupos funcionais existentes no API, no coformador e a densidade estérica do doador ou aceitador de próton [111]. Ainda assim, a consideração acerca da complementaridade entre sítios de interação diferentes tem conduzido ao sucesso na formação de co-cristais e co-amorfos [112, 113]. Nesse sentido, o desenvolvimento de metodologias computacionais com emprego de métodos de química teórica e o aumento da capacidade de processamento de computadores modernos tem proporcionado a obtenção de resultados que podem até mesmo antecipar a tentativa de se obter os sólidos co-cristalinos ou materiais co-amorfos experimentalmente [114, 115].

Além das dificuldades tanto a nível teórico quanto prática, contemplando a complementaridade entre o API e o coformador, é necessário atentar-se ao requisito da biocompatibilidade, bem como da promoção da modulação adequada das propriedades físico-químicas do material a se obter, como a solubilidade e, conseqüentemente, a biodisponibilidade [107, 116]. A taxa na qual o ingrediente ativo ou fração é absorvida e se torna disponível no local de ação define a biodisponibilidade. Esta é uma propriedade que também está diretamente associada ao pico de concentração plasmática do fármaco no organismo e ao tempo de duração do mesmo [117].

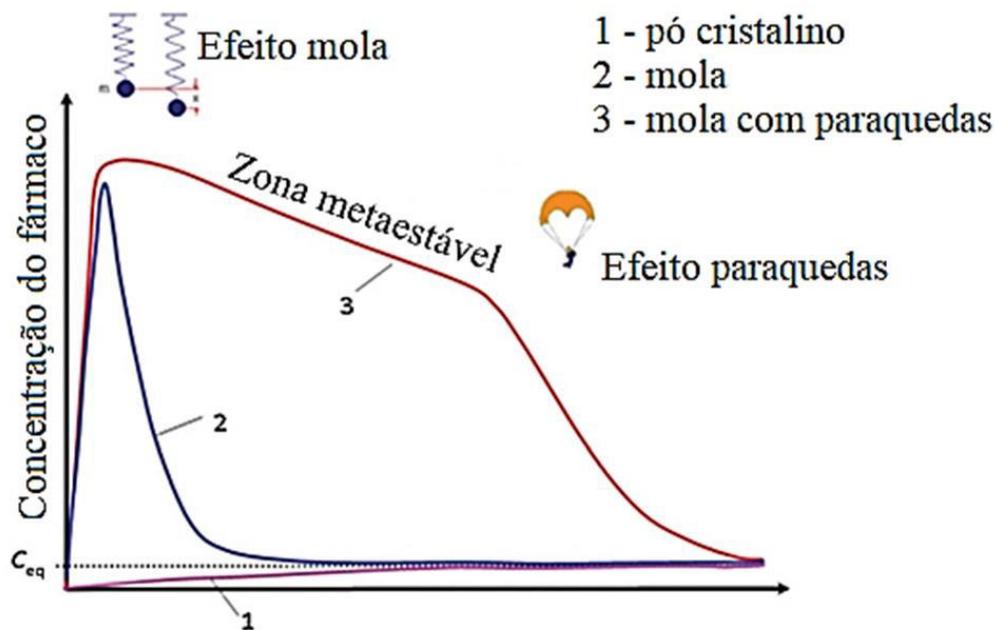
A associação entre solubilidade e biodisponibilidade pode ser analisada através de um modelo denominado “*spring and parachut*”, de liberação do fármaco no organismo, como apresentado na

Figura. O modelo faz uma analogia direta entre o perfil de solubilidade do fármaco em sua forma não co-cristalizada (ou não co-amorfizada) e o efeito que o coformador introduz no sistema. A migração do coformador saindo da dispersão multicomponente para a solução o faz ejetar moléculas do fármaco em meio à solução. Uma vez que a dissolução do coformador ocorre muito mais rapidamente que o fármaco, inibindo assim a capacidade da formação agregados supramoleculares [94].

Após o escape do coformador, o estado amorfo do fármaco o faz atingir uma alta concentração plasmática. A alta energia livre da fase amorfa do fármaco induz a uma lenta transformação de estados polimórficos metaestáveis e em seguida, em espécies estáveis com o polimorfo termodinâmico de menor energia, levando a uma reorganização das ligações de hidrogênio e associação supramolecular. Normalmente, com tempo suficiente (geralmente

algumas horas), o fármaco exibe o "efeito de mola-paraquedas", como representado pela curva em vermelho na Figura 9.

Figura 9. Modelo spring and parachut de liberação e concentração plasmática de fármacos no organismo a partir do emprego de co-amorfos.



Fonte: Adaptado de Bolla e Nangia, 2016.

Espera-se que uma maior solubilidade cinética no fluido gastrointestinal seja atingida devido à supersaturação, quando as moléculas do fármaco presentes em solução estejam a uma concentração superior à solubilidade de equilíbrio da forma termodinamicamente estável do fármaco. A capacidade de gerar e manter uma concentração elevada por um período de tempo suficiente *in vivo* é, portanto, uma propriedade importante, pois conduz a uma maior exposição do fármaco no organismo com uma concentração maior mantida no trato gastrointestinal por um período de tempo suficiente para que a absorção ocorra [94, 117, 118].

No *design* de fármacos, a seleção do API e do coformador passa pelo crivo do sistema de classificação biofarmacêutica BCS, a partir de diretrizes da agência americana reguladora de medicamentos (*Food and Drugs Administration* - FDA), norteadoras da seleção e desenvolvimento de fármacos para administração oral que visam a sua biodisponibilidade tal como apresentado a seguir no Quadro 1 [119]. Esse sistema de classificação é uma estrutura

científica para a classificação de substâncias medicamentosas com base em suas propriedades físico-químicas, considerando principalmente a taxa de dissolução, a solubilidade aquosa e permeabilidade intestinal, que estão diretamente ligadas a absorção oral e biodisponibilidade [120].

De acordo com o guia da FDA, uma substância farmacológica é considerada altamente solúvel quando a maior dosagem é solúvel em 250 ml ou menos de um dado meio aquoso, sob uma faixa de pH de 1 a 7,5. Quanto a permeabilidade, uma substância farmacológica é considerada altamente permeável, quando a extensão de sua absorção em humanos é determinada como sendo 90% ou mais de uma dose administrada com base na determinação do balanço de massa ou em comparação com dose intravenosa de referência. Para análise da capacidade de dissolução de um fármaco é considerada uma dissolução rápida quando não menos que 85% da quantidade da substância se dissolve em 30 minutos (ou menos), com 100 rpm em um volume de 900 ml (ou menos) em um meio no qual há fluido gástrico simulado [120, 121].

Essa classificação categoriza os fármacos em 4 grupos, com base em diferenças de solubilidade e permeabilidade membranar, como ilustrado no Quadro 2. Já a seleção do coformador deve atender às exigências de ser biocompatível, atóxico, considerado seguro para o consumo humano, sem apresentar efeitos secundários adversos e atendendo a diretrizes da FDA, que cataloga mais de 3.000 substâncias próprias para serem utilizadas como componentes para serem usados como aditivos em alimentos e fármacos [118].

Quadro 2. Classificação dos fármacos conforme FDA/BCS

CLASSE I	CLASSE II
Alta solubilidade Alta permeabilidade	Baixa solubilidade Alta permeabilidade
CLASSE III	CLASSE IV
Alta solubilidade Baixa permeabilidade	Baixa solubilidade Baixa permeabilidade

Fonte: Amidon *et al.*, 1955.

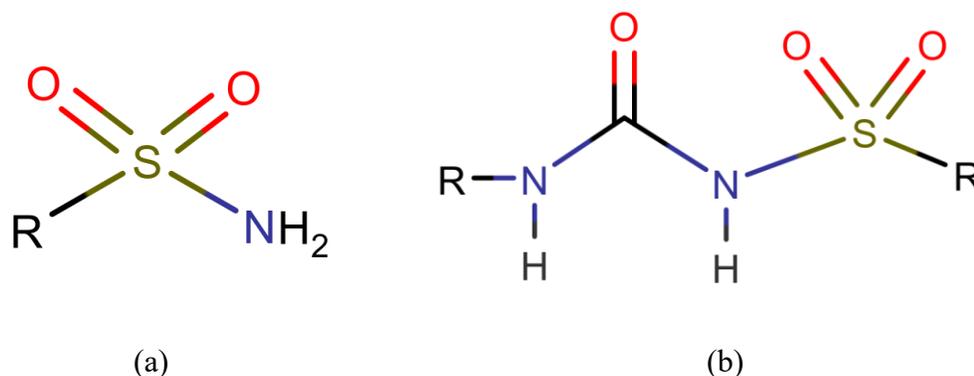
Cerca de 40% dos fármacos de administração oral que estão disponíveis no mercado atualmente apresentam baixa solubilidade em água, dos quais 30% pertencem à classe BCS-

II e 10% pertencem à classe BCS-IV. Dos fármacos em desenvolvimento, muito embora os estudos visem a modulação dos mesmos, em sua maioria são candidatos classificados em BCS-II (70%) e BCS-IV (20%) [117].

2.4. FÁRMACOS HIPOGLICEMIANTES E O COMPOSTO COFORMADOR

As sulfas consistem em uma classe de substâncias cujas estruturas moleculares contêm um grupo sulfonamida ou análogos, como a sulfoniureia, ilustradas na Figura 10. Elas exibem propriedades de estado sólido interessantes, dentre as quais está a habilidade de existirem em diferentes formas polimórficas [8]. A maioria das sulfonamidas constituem uma classe importante de inibidores zinco-enzimáticos da anidrase carbônica, com implicações positivas no tratamento de glaucoma [122]. Além disso, apresentam atividades biológicas diversas, como ação bactericida, inibidor de protease, diurético e antitumoral [10, 122], sendo ainda usadas no tratamento de infecções causadas por alguns fungos e protozoários [123].

Figura 10. Fórmulas gerais da sulfonamida (a) e da sulfoniureia (b).



Fonte: Autoria própria.

Sulfas são tipicamente ácidos orgânicos fracos, com propriedades físico-químicas características, que podem ser moduladas mediante a substituição de grupos funcionais auxiliares. Tais ajustes nas sulfonamidas com aumento da solubilidade em água implicam também em uma modulação da lipossolubilidade, influenciando assim na eficácia terapêutica de substâncias com atividade biológica [23].

Além de parâmetros estruturais, conformacionais e de acidez, vários outros parâmetros físicos e químicos desses compostos têm sido correlacionados com sua atividade biológica, como a distribuição de cargas, potenciais locais e o perfil de ligação a sítios de proteínas, entre outros. Contudo, nenhum parâmetro isoladamente pode explicar a ação das sulfas, não permitindo a proposição de mecanismos adequados que elucidem completamente processos de ação como o de transferência de sulfonamidas entre fases líquidas imiscíveis ou entre meios aquosos e modelos de permeabilidade membranar que relacione as diferenças na atividade biológica em função de sua estrutura molecular [123].

As sulfoniureias são derivadas das sulfonamidas, e o seu uso na terapêutica de diabetes, em especial a diabetes mellitus tipo II, foi resultado da observação do seu efeito hipoglicemiante, quando ocasionalmente era utilizado na terapia da febre tifoide [6]. O *diabetes mellitus* tipo II é marcado por um quadro de hiperglicemia que resulta da produção hepática excessiva de glicose e uma deficiência na secreção de insulina, acompanhada de resistência à ação periférica da insulina [7, 124]. As sulfonilureias atuam a nível pancreático com efeito citotópico, caracterizado por aumentar a sensibilidade dos receptores celulares, inibindo os canais de potássio, despolarizando a célula beta pancreática, estimulando o influxo de íons de Ca^{2+} e estimulando a produção de insulina endógena, diminuindo assim a resistência periférica a insulina e reduzindo a produção hepática de glicose [6, 9, 125].

As formas comerciais de antidiabéticos são classificadas em 3 gerações de sulfoniureias conforme suas estruturas químicas, a cronologia de descoberta, a potência e a segurança no combate à doença. A primeira geração corresponde às primeiras sulfonilureias introduzidas no mercado que inaugurou o tratamento via oral, sendo elas a carbutamida, tolbutamida e a clorpropamida, que encontraram efeitos adversos oriundas de ações acessórias. Os medicamentos de segunda geração e de terceira geração apresentaram eficiência maior, demandando menos doses e apresentando efeito mais duradouro, sendo marcado também por possuir um grupo substituinte maior em suas estruturas. Os fármacos dessas gerações são a glibenclamida, glipizida, glibonurida, gliclazida e gliquidona, que possuem os benefícios das de primeira geração, sendo mais eficazes em reduzir a insulino-resistência, com maior eficácia terapêutica [6, 9, 23].

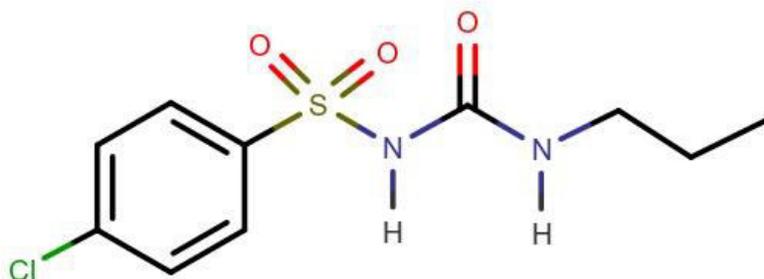
Moléculas dessas classes de fármacos contêm múltiplos grupos doadores e aceitadores de ligação de hidrogênio, permitindo a formação de diversos blocos

supramoleculares e levando à formação de co-cristais e co-amorfos [8, 116]. A presença desses grupos funcionais é de grande importância, pois influenciam diretamente na estabilidade da estrutura do sólido e na determinação do perfil de solubilidade e permeabilidade membranar, além de influenciar diretamente na atividade biológica dos compostos devido a interações com sítios ativos específicos de proteínas [10].

2.4.1. Clorpropamida – CLP

A clorpropamida (CLP) é uma molécula pertencente ao grupo das sulfonilureias, faz parte da primeira geração de hipoglicemiantes utilizado no controle da glicemia em pacientes portadores da *diabetes mellitus* tipo II [23]. Formalmente é conhecida como 4-cloro-N-(propilaminocarbonil)benzenossulfonamida, com fórmula molecular $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$, número CAS: 94-20-2 e cuja fórmula estrutural é apresentada na Figura 11, apresentando-se em temperatura ambiente como um pó cristalino de coloração branca [126, 127].

Figura 11. Fórmula estrutural da clorpropamida.



Fonte: Autoria própria.

A CLP tem massa molar de 276,74 g/mol, com faixa de temperatura de fusão de 126 °C a 130 °C, apresenta pKa (calculado) de 4,60 [122, 128]. É praticamente insolúvel em água, solúvel em álcool etílico e em soluções hidróxido-alcálicas, pertencendo à classe II do sistema de classificação biofarmacêutica (BCS).

Como característico das sulfonilureias, a CLP tem lipofilicidade alta, e estimula a insulino-secreção a partir do fechamento dos canais de K^+ sensível a ATP nas células beta-pancreáticas. Porém, sua reatividade varia através de canais relacionados em tecidos

extrapancreáticos como coração, músculo liso vascular e esquelético, em que suas diferentes propriedades farmacológicas estão relacionadas a uma maior variação de sítios de ligação a proteínas na membrana celular. Isso implica em efeitos colaterais de seletividade e inibição dos canais de K_{ATP} , além de uma menor potência, implicando em mais ações acessórias [6, 122, 129].

A CLP pode apresentar conformações diferentes, a partir de um grau de liberdade elevado, permitindo a formação de 5 polimorfos relatados na literatura, identificados por difração de raios-X, espectroscopia de infravermelho e Raman [22]. Esses polimorfos exibem uma relação complexa com temperatura, pressão, transformação cinética induzida, e estudos calorimétricos revelam ainda que a sua estabilidade é altamente dependente do histórico térmico da amostra, revelando uma característica de memória da molécula, sendo que as formas metaestáveis transformam-se em formas estáveis a partir de processos dependentes do tempo e da temperatura.

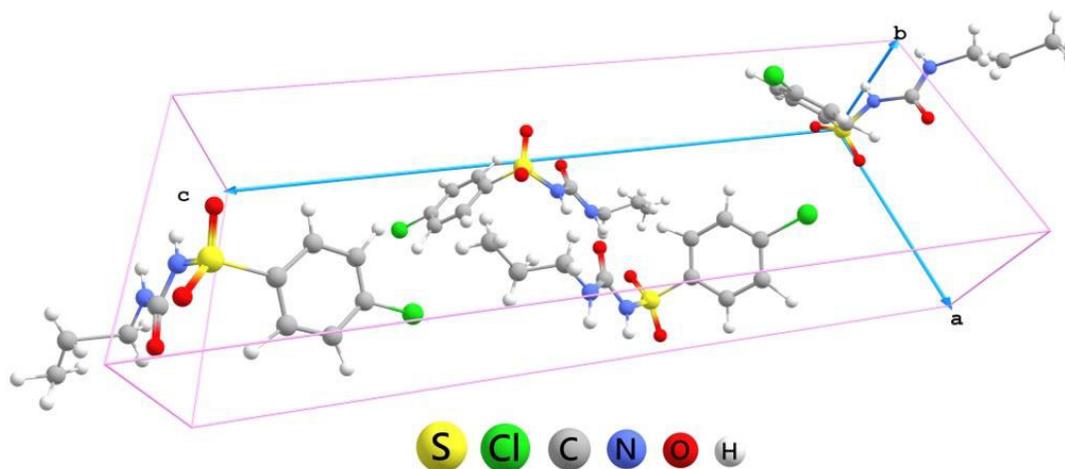
Estudos espectroscópicos e de difração de raios X revelam mudanças na região de *fingerprint* devido aos seus polimorfos. E varreduras conformacionais realizadas a partir de cálculos empregando-se métodos de química teórica, com variações dos ângulos diedros da porção alquila e sulfonilureia, fornecem um panorama energético relacionado à estrutura [68]. A análise desses resultados forneceu informações detalhadas de relações estrutura-propriedade dos diferentes polimorfos da CLP no estado sólido [22, 130].

Das cinco formas polimórficas, a forma mais estável energeticamente apresenta ângulo diedro de 180° formado entre o anel fenil e a sulfonilureia, seguida de outra forma, com diferenças sutis observadas em seus espectros [22]. A conformação mais estável da CLP é favorecida por interações intramoleculares, com a ocorrência de ligações de hidrogênio $S=O \cdots H-N$ entre átomos da CLP [10]. Na estrutura cristalina esses mesmos grupos são diretamente responsáveis por interações intermoleculares, ocorrendo ligações de hidrogênio que mantêm a rede cristalina coesa [131].

A estrutura cristalina da conformação mais estável supracitada foi relatada primeiramente em 1980 e é caracterizada por possuir uma célula unitária ortorrômbica com grupo espacial $P2_1P2_1P2_1$ com quatro moléculas por célula unitária, parâmetros de rede $a=9,066(4)$ Å, $b=5,218(3)$ Å, $c=26,604(8)$ Å, $\alpha=\beta=\gamma=(90)^\circ$ e $V=1267,677(6)$ Å³, cuja

densidade é de 1,457 g/cm³ [131, 132]. A célula unitária do cristal de CLP na forma I é apresentada na Figura 12.

Figura 12. Célula unitária da clorpropamida.



Fonte: CCDC – cód. BEDMIG.

Dispersões sólidas multicomponentes da CLP são escassas. Um dos estudos pioneiros nesse sentido relata a obtenção de uma dispersão sólida formada a partir da fusão aglutinante em uma mistura com 30% de CLP e 70% de ureia para formação de comprimidos. Isso levou a um aumento da taxa de dissolução intrínseca, sendo esta 930 vezes maior que a do fármaco puro, aumentando ainda a estabilidade física da dispersão obtida por um período de quatro meses [133]. Contudo, ocorre uma perda de CLP considerável, por degradação térmica, a partir do método de obtenção reportado, requerendo, portanto, um excesso de CLP [134].

Dispersões sólidas da CLP foram obtidas a partir de sua mistura física em uma matriz de celulose microcristalina em proporção de 1:5. A partir dessa dispersão, observou-se aumento na dissolução, verificado sob condições de pH fisiológico, simulando o ambiente gástrico e intestinal. A taxa de meia-vida de dissolução a partir da mistura foi duas vezes mais rápida que a do fármaco puro [135].

Novos métodos de obtenção de dispersões sólidas com uso de fluidos supercríticos têm se mostrado promissores no aumento da solubilidade de fármacos [136]. Nesse sentido, um estudo recente do perfil de solubilidade com uso de dióxido de carbono como fluido

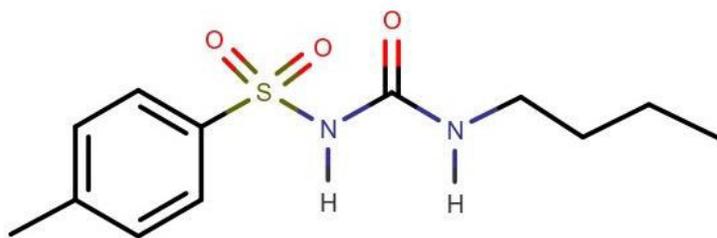
supercrítico apresentou bons resultados quanto ao aumento da solubilidade em variadas condições de pressão e temperatura [137].

Dispersões sólidas co-amorfas da CLP utilizando trometamina como coformador na proporção de 1:1 foram obtidas através da síntese pelo método da suspensão. O material obtido apresentou mudanças significativas em seus espectros vibracionais em relação aos compostos de partida, evidenciando a formação da estrutura co-amorfa através do estabelecimento de ligações de hidrogênio. Além disso, a análise por difração de raios X confirmam a estabilidade física do material, sem observação de cristalização em um período de 129 dias e os testes revelam um aumento da solubilidade a partir da forma co-amorfa da CLP-trometamina em até 11 vezes em relação à da forma pura da CLP [11].

2.4.2. Tolbutamida – TBM

A tolbutamida (TBM) é um dos compostos utilizados no tratamento do *diabetes mellitus* tipo II, devido a sua ação hipoglicemiante, sendo um dos fármacos de primeira geração [23]. A TBM pertence ao grupo das sulfoniúreas, cujo nome formal é 1-butil-3-(4-metilfenil)sulfonilureia. Sua fórmula química é $C_{12}H_{18}N_2O_3S$ e o número CAS: 64-77-7, cuja fórmula estrutural é apresentada na Figura 13. Sob temperatura ambiente, a TBM é um pó cristalino quase branco, com massa molar de 270,3 g/mol, temperatura de fusão na faixa de 126 °C a 130 °C e pKa de 5,3. É fracamente solúvel em meios polares, mas tem boa solubilidade em solventes menos polares como acetona e álcool. Em água, sob condições ambiente, sua solubilidade é de 109 mg/L, pertencente à classe II da BCS [23, 122, 127].

Figura 13. Fórmula estrutural da tolbutamida.



Fonte: Autoria própria.

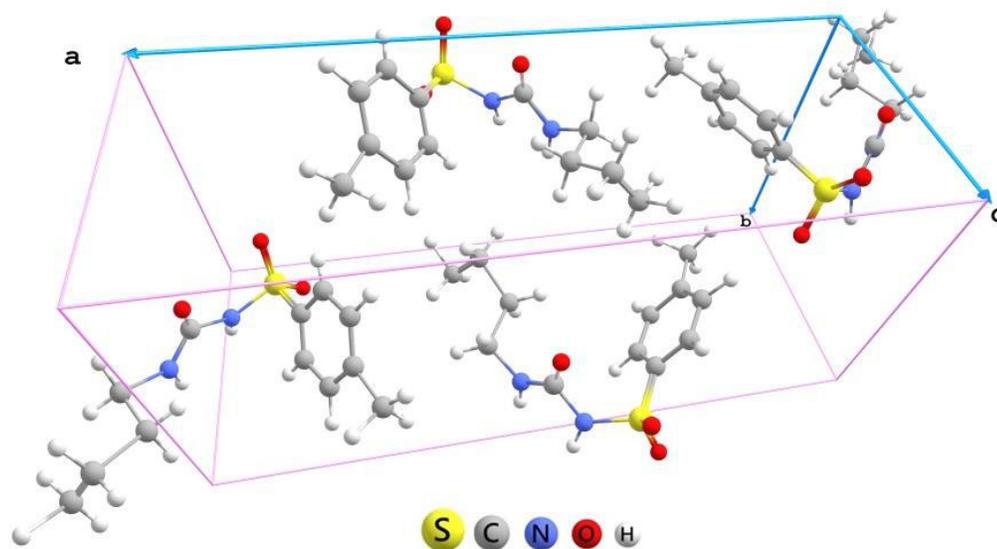
Com maior tempo de experiência clínica, a TBM foi por muito tempo o hipoglicemiante com menos efeitos adversos relacionados a sua utilização [6]. Como no modo de ação geral das sulfonilureias, a TBM simula liberação de insulina pelo fechamento dos canais de K^+ sensíveis a ATP nas células beta-pancreáticas a partir da despolarização e ativação controlada pela d.d.p. dos canais de Ca^{2+} , e quando abertos, entra na célula e promove a exocitose de grânulos secretores contendo insulina. A mecânica da liberação de insulina sugere um acréscimo com uso da TBM quando há a presença de Mg^{2+} intracelular em nucleotídeos difosfato tais como MgADP e MgGDP. Contudo, o mecanismo pelo qual o MgADP modula a sensibilidade à TBM é desconhecido [129]. A ação da TBM no organismo inicia dentro de um intervalo de uma a duas horas, e sua meia-vida biológica é relatada como sendo entre cerca de três a cinco horas, com ação que pode durar de seis a dez horas, conforme a posologia em doses que variam de 500 até 3.000 mg [6].

A TBM assume quatro conformações principais, como descrito na literatura, sendo diferenciadas por uma torção da cadeia alquila entre conformações *gauche*- e *anti*-, dando origem a polimorfos cristalinos que estão caracterizados por difração de raios X, espectroscopia de infravermelho e Raman, bem como por métodos termogravimétricos [138]. A estrutura e o conseqüente polimorfo da TBM é de grande importância, uma vez que está intimamente ligado a suas propriedades físico-químicas e em especial com a estabilidade e a solubilidade do composto.

A forma mais estável da TBM, mesmo sob condições ambiente tende a assumir outras configurações estruturais relacionadas principalmente a torções na cauda alquila. E pequenas variações de temperatura em torno de $38^{\circ}C$, levam a ligeiras variações polimórficas, que afetam de forma significativa sua forma cristalina [138, 139]. Essa forma pertence ao grupo

espacial $Pna2_1$, cristalizando em uma estrutura ortorrômbica com quatro moléculas por célula unitária, cujos parâmetros de rede são $a=19,626(9)$ Å, $b=7,803(4)$ Å, $c=9,058(4)$ Å, $\alpha=\beta=\gamma=(90)^\circ$ e $V=1387,3(11)$ Å³ e densidade calculada de 1,294 g/cm³, [138-140]. A célula unitária do cristal de TBM é apresentada na Figura 14.

Figura 14. Célula unitária da tolbutamida.



Fonte: CCDC – cód. ZZZPUS01

Os conformêros encontrados nos polimorfos cristalinos podem ser definidos com base nas orientações de flexão entre o anel fenil e a cadeia alquil com respeito ao plano de ligações S–N–C–N–C, agrupados entre tipo “U” (*gauche-*), com o anel fenil e a cadeia alquil para o mesmo lado, e tipo “cadeira” (*anti-*), em que suas extremidades estão em lados opostos. A conformação dita o estado energético das formas e, conseqüentemente, sua estabilidade, que por sua vez está intimamente relacionada às ligações de hidrogênio formadas entre os grupos doadores, como N–H, e os grupos aceitadores, como os átomos de oxigênio da carbonila e da sulfonila, relacionando as mesmas com as distâncias e intensidade das forças intermoleculares [138, 141].

Na busca por dispersões sólidas da TBM com propriedades físico-químicas diferentes, com ênfase na busca por materiais que viabilizem aumento na solubilidade e na taxa de dissolução, foi investigada a formação de complexos da TBM com β -ciclodextrina (β -CD). Foi obtida uma mistura na proporção 1:2 por quatro métodos de síntese sem alteração

polimórfica da TBM, onde foi possível observar que o sistema TBM: β -CD exibiu uma alta taxa de dissolução, com aumento de até 30 vezes em relação à solubilidade do fármaco livre [142].

Analogamente, estudos de estabilidade, dissolução e absorção na obtenção da forma amorfa obtida a partir da TBM com 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD) na proporção de 1:1 foram realizados comparativamente com a dispersão sólida da TBM com a polivinilpirrolidona (PVP), ambos preparados pelo método *spray-dry*. Na ocasião, foi observado que a forma metaestável da TBM tende a ser cristalizada na formação de uma dispersão sólida amorfa com HP- β -CD, o que implicou em uma maior taxa de dissolução da dispersão amorfa obtida por um maior período de tempo, após estocado em até 2 meses. E em ensaios de biodisponibilidade, pode-se observar que o complexo apresentou pouca variação quanto aos picos de concentração plasmática, mantendo-se elevado mesmo após o uma semana de estocagem [143].

Estudos com a obtenção de dispersões sólidas multicomponentes entre a TBL e a piperizina (PPZ) em proporções de 1:1 e 2:1, pelo método de moagem líquido-assistida, levaram à obtenção de sais, TBM-PPZ(I) e TBM-PPZ(II), que promoveram a alteração da solubilidade da TBM, aumentando-a cerca de 80 vezes em relação à da forma pura do fármaco, observando-se também um aumento na taxa de dissolução. A formação do sal se dá pela desprotonação da amida situada entre a carbonila e a porção alifática, com o átomo de H transferido para átomos de nitrogênio da PPZ, que por sua vez, interage com outras quatro moléculas da TBM através de ligações de hidrogênio [144].

Estudos de difração de raios X, de calorimetria exploratória diferencial e termogravimétricos revelam ainda que para esse sal, há uma interconversão parcial da TBM entre seus polimorfos, o que possivelmente é um fator que favorece o aumento da solubilidade do sal. Por fim, observou-se ainda que o sal TBM-PPZ permanece estável após uma semana sob condições ambiente [144].

Dispersões sólidas co-amorfas da TBM com trometamina como coformador, na proporção de 1:1 foram obtidas pelo método da evaporação lenta de solvente, confirmadas a partir da ausência de picos na análise por difração de raios X e da observação do surgimento e desvios de bandas nos espectros de infravermelho e Raman em relação aos espectros dos compostos de partida. Testes de solubilidade revelam que o co-amorfo é cerca de duas vezes

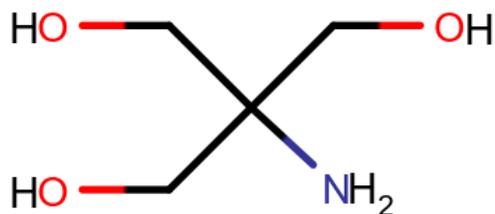
mais solúvel, com maior solubilização nos primeiros minutos, seguido por uma estabilização na taxa de interconversão no ponto de equilíbrio também em um intervalo de tempo menor [12].

2.4.3. O emprego da trometamina (TRIS) como coformador

A solubilidade de uma dispersão sólida multicomponente segue o comportamento da solubilidade de seu coformador, além de conferir uma maior estabilidade ao fármaco. A TRIS é quimicamente conhecida como tris(hidroximetil)aminometano e é amplamente usada na bioquímica como um componente de soluções tampão no controle do pH. É ainda utilizada no controle da acidose metabólica juntamente com bicarbonato de sódio na regulação da contração e relaxamento do músculo cardíaco [145, 146].

A TRIS é classificada como um amino-álcool, com uma fórmula molecular $C_4H_{11}NO_3$, cuja fórmula estrutural é apresentada na Figura 15, e possui massa molar de 121,14 mg/mol. Em condições ambiente, a TRIS apresenta-se como um pó cristalino branco ou cristais incolores, e possui alta solubilidade aquosa, sendo então categorizada como um composto de classe I segundo o BCS [147]. O pKa da TRIS é de 8,06 e permite que seja utilizada como solução tampão com uma faixa de pH que varia de 7,06 a 9,06, que coincide com o pH fisiológico do organismo humano [148].

Figura 15. Fórmula estrutural da trometamina.



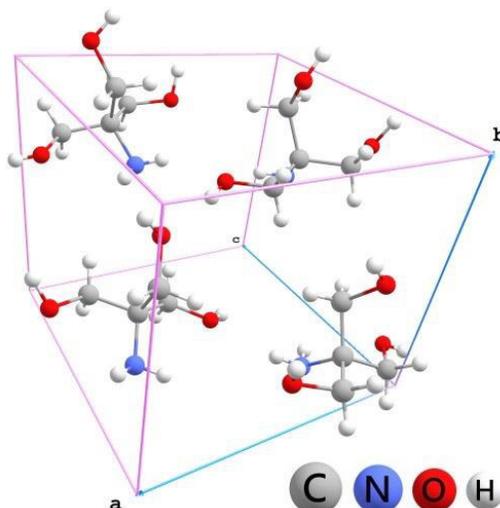
Fonte: Autoria própria.

A TRIS apresenta uma faixa de temperatura de fusão que varia de 168 °C a 174 °C, podendo assumir duas formas cristalinas em uma transição de fase sólido-sólido em 134,3 °C, passando de uma estrutura cristalina ortorrômbica para uma estrutura cúbica de corpo

centrado. Essa capacidade de relaxamento plástico confere à TRIS uma capacidade de armazenamento de energia que a habilita a ser um bom armazenador de energia térmica, com possível aplicação em sistemas de células solares [149].

Sob temperatura ambiente, a TRIS pertence ao grupo espacial $Pna2_1$, com quatro moléculas por célula unitária formando um sistema ortorrômbico, cujos parâmetros de rede são $a=8,807(6)$ Å, $b=8,872(7)$ Å, $c=7,709(4)$ Å, $\alpha=\beta=\gamma= (90)^\circ$ e $V= 602,35(83)$ Å³ e densidade calculada de $1,380$ g/cm³. A estrutura da rede é constituída por camadas perpendiculares ao eixo c com ligações de hidrogênio fracas entre as camadas [150, 151]. A célula unitária da TRIS é apresentada na Figura 16.

Figura 16. Célula unitária da trometamina.



Fonte: CCDC – código THXMAM04

Estudos foram realizados comparando o emprego da TRIS e da polivinilpirrolidona (PVP) como carreadores na formação de sistemas binários com a nimesulida para investigação das taxas de dissolução. A mistura eutética de 30% de nimesulida e 70% de TRIS, observou-se um aumento de 6,6 vezes na taxa de dissolução, ao passo que o emprego de 25% em massa de PVP junto a nimesulida com incremento de 5,5 vezes na dissolução. Ambas formulações revelam uma melhora do efeito analgésico, de 94% com a TRIS e de 50% com o uso de PVP, em testes *in vivo* realizados com ratos. Os resultados do estudo apontam para uma melhora farmacológica da ação da nimesulida quando utilizado a TRIS como um carreador em formas sólidas de dosagem oral [152].

O uso da TRIS como coformador na obtenção de dispersões sólidas multicomponentes co-cristalinas e co-amorfas foi feito juntamente com o uso dos fármacos hipoglicemiantes derivados das sulfonilureias. Assim, foi possível se obter co-cristais a partir da interação da TRIS com a glibenclamida [153] e com a gliclazida [154], além de terem sido obtidas dispersões sólidas co-amorfas como a tolbutamida [12] e clorpropamida [11], com a realização de testes de solubilidade, que revelaram um aumento significativo de solubilidade em relação à solubilidade dos fármacos puros.

2.4.4. Síntese e caracterização do co-amorfo da CLP com a TRIS

O co-amorfo CLP-TRIS foi sintetizado pelo mestrando Francisco Tauvânio Vieira Júnior, em seu trabalho de pesquisa desenvolvido no período como discente no PPGCM, sendo um dos resultados apresentados em sua dissertação de mestrado, defendida em 2017. O co-amorfo foi obtido a partir da mistura de CLP e TRIS em proporção estequiométrica 1:1, pelo método da suspensão, utilizando metanol como solvente. A solução formada pela mistura dos componentes foi tratada em uma incubadora *shaker*, onde permaneceu em agitação de 150 rpm por 2 horas à 25°C, e na sequência foram secos a 50°C, por 2 horas em uma incubadora com circulação forçada de ar [11].

Na sequência, amostras da dispersão sólida foram usadas na realização do estudo de caracterização, em que se empregou o método de difração de raios X pelo método do pó, bem como técnicas espectroscópicas, como infravermelho médio com transformada de Fourier e espectroscopia Raman. Adicionalmente, análises térmicas foram realizadas, por meio de caracterização por calorimetria exploratória diferencial (do inglês, *Differential Scanning Calorimetry* – DSC).

Como resultado das caracterizações, o espectro de raios X confirma a natureza amorfa do material obtido, bem como assegura a sua estabilidade físico-química por um período de até 119 dias sem ocorrência de recristalizações. Os espectros de infravermelho e Raman foram realizados para os compostos recristalizados, isoladamente, bem como para o co-amorfo obtido. Nesses espectros pode ser constatada a existência de bandas características dos compostos, como já identificado em outros estudos. Observa-se nos espectros ainda alterações em bandas relativas a modos vibracionais específicos, atribuídas a grupos

envolvidos em interações intermoleculares, nos espectros para o co-amorfo obtido, como será discutido a seguir, juntamente com a análise dos espectros teóricos.

A análise térmica DSC revelou eventos térmicos de natureza endotérmica, que estão relacionados à fusão do material, seguida da decomposição do material. A análise desses eventos elucidou a natureza amorfo do material situada entre um estado de líquido super-resfriado de equilíbrio e o estado vítreo típico desse tipo de material.

Por fim, o estudo desenvolvido realizou ainda testes de solubilidade aquosa que demonstraram que a CLP é até onze vezes mais solúvel a partir do co-amorfo CLP-TRIS (1:1) (2,36 mg/mL) em comparação com a solubilidade da CLP pura (0,21 mg/mL). Esse resultado leva a concluir que a inclusão da TRIS como coformador influencia significativamente em propriedades físico-químicas e no arranjo espacial das moléculas, implicando na obtenção de uma nova dispersão sólida com maior temperatura de fusão, maior estabilidade e maior solubilidade aquosa que o próprio fármaco puro [11].

2.4.5. Síntese e caracterização do co-amorfo da TBM com a TRIS.

O co-amorfo TBM-TRIS foi sintetizado por Mônica Rodrigues de Sá como objeto de pesquisa que desenvolveu como discente no PPGCM, com defesa de dissertação em 2018 [12]. Em seu trabalho, propriedades dos compostos foram previamente investigados em um estudo teórico realizado com o uso do funcional B3LYP e o conjunto de funções de base 6-31G(d), com o software *Gaussian 09*. Os resultados prévios desta investigação lançaram luz acerca da geometria otimizada dos compostos individualmente e permitiram a visualização do mapa de potencial eletrostático dos compostos, que sugeriram qualitativamente as possibilidades de grupos que pudessem participar no estabelecimento das interações moleculares.

Na sequência, tentativas de obtenção de uma nova dispersão sólida foram realizadas com a mistura de TBM e TRIS em diferentes proporções em metanol, por evaporação lenta de solvente. Das tentativas de obtenção de um novo material, a proporção molar de 1:1 foi a que levou à formação de um material co-amorfo.

A dispersão sólida foi caracterizada por variados métodos, a fim de elucidar as principais características físico-químicas do material. Foram empregados os métodos de

difração de raios X pelo método do pó, bem como técnicas espectroscópicas, como espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier e espectroscopia Raman. Foram feitas ainda análises por meio da técnica de análise térmica com caracterização por calorimetria exploratória diferencial DSC, termogravimétrica (TG) e análise térmica diferencial (*Differential Termogravimétric Analysis – DTA*)

Os resultados da difração de raios X atestam a natureza amorfa do material sintetizado na proporção molar de 1:1 (TBM-TRIS), bem como asseguram a sua estabilidade físico-química durante um período de 90 dias, sem observar recristalização alguma nesse intervalo de tempo. Os espectros de infravermelho e Raman confirmam a estrutura química dos compostos individuais recristalizados com a constatação da existência de bandas características dos compostos quando comparados com estudos já existentes na literatura, assim como permite também a observação da ocorrência de alterações em bandas vibracionais específicas no espectro do material co-amorfo sintetizado, em comparação às observadas nos espectros dos compostos isolados, o que será discutido adiante.

As análises térmicas TG, DTG e DSC apontam para um aumento da solubilidade do fármaco em água e da estabilidade térmica do mesmo. Além disso, observa-se que a formação do material co-amorfo de mesma fase é atestado com a presença de uma única temperatura de transição vítrea (T_g), que por sinal seu alto valor, em detrimento de outros valores de T_g , reforça a afirmação do aumento de sua estabilidade [155].

Após a síntese e caracterização do co-amorfo TBM-TRIS, foram realizados testes de solubilidade aquosa que revelaram que a TBM é cerca de duas vezes mais solúvel quando sintetizada como co-amorfo TBM-TRIS (1:1) (0,427 mg/L), em comparação com a solubilidade da TBM pura (0,192 mg/L), bem como uma maior taxa de dissolução e menor tempo de alcance do platô de solubilização. Esse resultado leva a concluir que a inclusão da TRIS como coformador influencia significativamente nas propriedades físico-químicas e no arranjo espacial das moléculas, implicando na obtenção de uma nova dispersão sólida com maior estabilidade e maior solubilidade aquosa [12].

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Realizar estudo teórico de propriedades estruturais, eletrônicas e termodinâmicas dos hipoglicemiantes orais clorpropamida (CLP) e tolbutamida (TBM), do coformador trometamina (TRIS), bem como de interações fármaco-coformador, por meio de cálculos computacionais, empregando-se a DFT.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

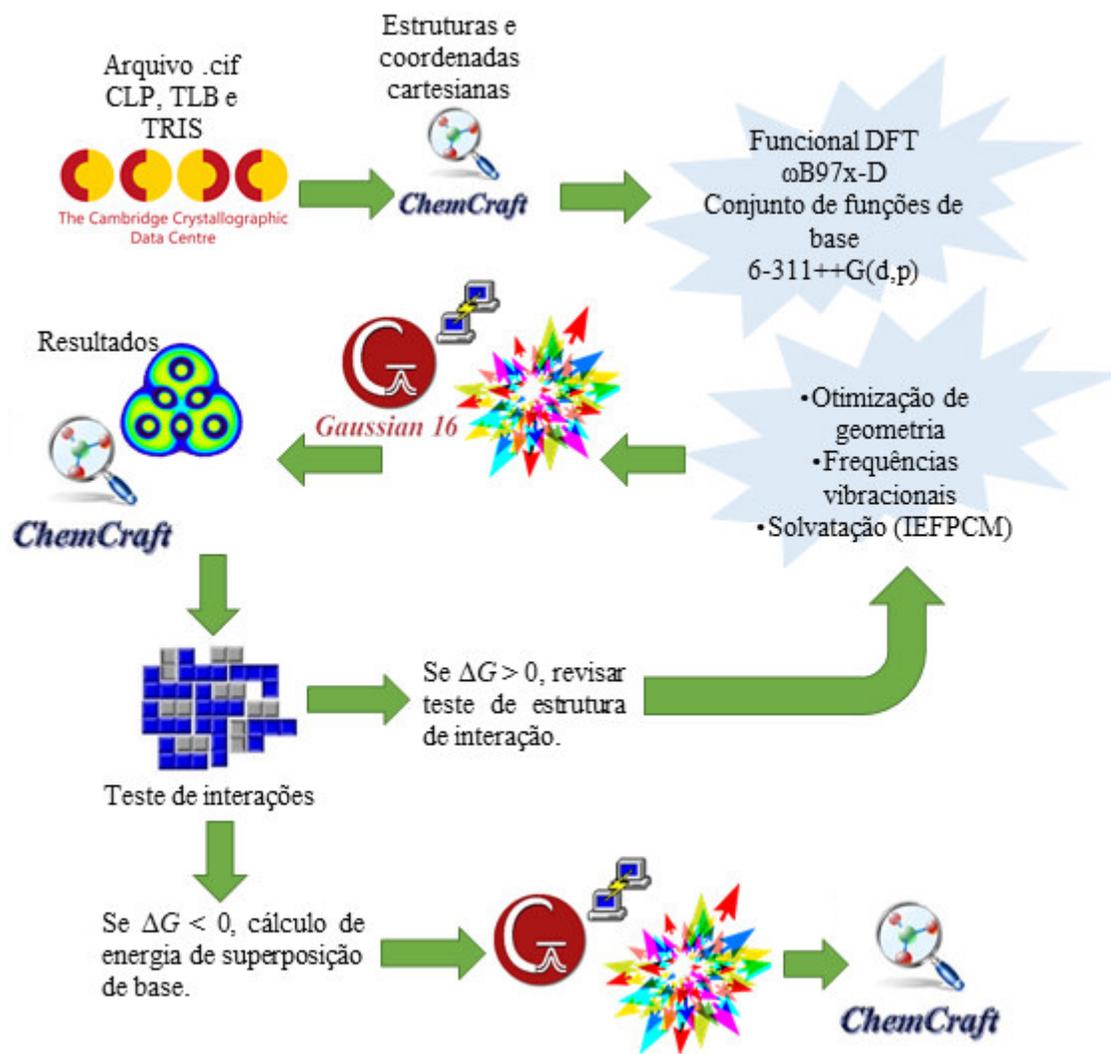
- Realizar cálculos DFT de otimização de geometria e de frequências vibracionais dos compostos em estudo, no vácuo, bem como de interações fármaco-coformador, empregando-se o funcional DFT ω B97x-D e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), com o software *Gaussian16*;
- Estudar o efeito de solvatação dos sistemas em estudo, utilizando o modelo de solvatação IEFPCM;
- Explorar propriedades estruturais, eletrônicas e termodinâmicas dos compostos CLP, TBM e TRIS, determinadas a partir dos cálculos computacionais;
- Determinar, com base nos cálculos DFT, a variação da energia livre de Gibbs e da entalpia, para as interações CLP-TRIS e TBM-TRIS;
- Correlacionar os resultados teóricos obtidos neste trabalho com os dados experimentais relatados em trabalhos anteriores desenvolvidos no grupo NUPFARQ, do PPGCM/UFMA, no estudo da obtenção de dispersões sólidas co-amorfas da CLP e da TBM com a TRIS.

4. METODOLOGIA

O estudo realizado neste trabalho está apoiado na investigação teórica das propriedades físico-químicas dos hipoglicemiantes orais CLP e TBM, e do coformador TRIS, bem como de interações fármaco-coformador. A estratégia adotada está esquematicamente

ilustrada na Figura 17, resumindo os principais estágios para realização do estudo em questão, como detalhado a seguir.

Figura 17. Etapas de realização dos cálculos e obtenção dos resultados.



Fonte: Autoria própria.

4.1. REALIZAÇÃO DOS CÁLCULOS COMPUTACIONAIS

Foi utilizado no presente trabalho o software *ChemCraft*, que é um programa de interface gráfica que foi empregado para a construção de representações das estruturas químicas dos compostos em estudo. A partir das estruturas, foram então geradas as matrizes de coordenadas cartesianas correspondentes a cada um dos sistemas estudados, para

preparação dos arquivos de entrada, usados na realização dos cálculos computacionais. O mesmo software foi usado também na análise de resultados dos cálculos, além da visualização das geometrias otimizadas e de outras propriedades dos sistemas estudados [156].

Uma vez preparados os arquivos de entrada, estes foram usados na realização de cálculos de otimização de geometria, em computadores de alta performance, com cálculos de frequências vibracionais em seguida, utilizando o software *Gaussian16*. Este programa foi escolhido por já ser largamente empregado em estudos teóricos, para cálculos de estrutura eletrônica de muitos sistemas químicos diferentes, e que foi implementado com recursos que têm como base métodos modernos de química teórica [17]. Os cálculos foram realizados utilizando a versão do *Gaussian16* instalada nas máquinas da *ComputeCanada*, cujo acesso foi viabilizado por meio de colaboração com o grupo do pesquisador Stanislav R. Stoyanov, filiado ao *CanmetENERGY* e à *University of Alberta*.

Os cálculos foram desenvolvidos usando as devidas instruções, baseadas em comandos específicos (*keywords*), descritas no manual do próprio programa *Gaussian16*. A execução de tais cálculos permite a obtenção de um amplo conjunto de resultados que são de grande importância nos estudos de propriedades dos sistemas de interesse, como abordado no presente trabalho.

Os cálculos foram realizados empregando-se a teoria DFT, com uso do funcional ω B97x-D [15], tanto no estudo dos compostos isolados como no estudo dos sistemas formados a partir das interações de cada um dos fármacos hipoglicemiantes, individualmente, com o coformador trometamina. O funcional DFT supracitado foi usado em associação com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), que inclui funções de dispersão e de polarização, que promove uma maior precisão nos cálculos para os sistemas em estudo [16, 57].

As estruturas moleculares utilizadas na geração dos arquivos de entrada para realização dos cálculos foram inicialmente obtidas a partir do banco de dados cristalográficos cambridge (CCDC) [157]. Os códigos utilizados foram THXMAM04 para a TRIS [150], ZZZPUS01 [140] para a TBM, BEDMIG para a CLP [132].

Cálculos de frequências vibracionais foram realizados em todos os compostos isolados e para os sistemas correspondentes a cada uma das interações fármaco-coformador.

Contudo, devido ao fato de as frequências vibracionais obtidas pelos cálculos teóricos serem tipicamente maiores do que seus respectivos resultados experimentais, fatores de correção empíricos são comumente empregados. Tais fatores dependem do método teórico usado e são determinados pelo desvio médio entre os resultados experimentais e teóricos. Todos os espectros calculados neste trabalho foram corrigidos a partir do uso de um fator de escala igual a 0,975, para correção dos resultados obtidos com o funcional ω B97x-D [158].

Os cálculos foram realizados tanto no vácuo, como também levando em consideração o efeito de solvatação, utilizando o modelo de solvatação contínua IEFPCM. Uma vez que, em um trabalho experimental, os compostos aqui investigados foram individualmente recristalizados pelo método de evaporação lenta do solvente, e posteriormente misturados em proporções estequiométricas, sendo usado metanol para sua dissolução na obtenção da dispersão sólida, o cálculo permitiu uma análise da afinidade dos componentes com o solvente observada através da energia livre de solvatação ΔG_{Solv} [62], tal como expressado na Equação 21, mostrada abaixo.

$$\Delta G_{Solv} = G_{Solv}^{Comp} - G_{Gas}^{Comp} \quad (21)$$

Onde, ΔG_{Solv} é relativo à variação da energia livre de Gibbs do compostos considerando esse mesmo composto em solvente (solvatação implícita G_{Solv}^{Comp}) e esse mesmo composto no vácuo (G_{Gas}^{Comp}). Ademais, os resultados neste trabalho são todos expressos considerando os compostos não solvatados, haja vista que após a evaporação do solvente no processo de formação da dispersão sólida co-amorfa existem tão somente as moléculas que a constituem, interagindo umas com as outras, considerando-se a existência de vácuo entre os átomos constituintes dessas moléculas.

A determinação das cargas parciais atômicas foi realizada a partir do modelo CHELPG do potencial eletrostático, e do modelo de Mulliken de partição dos orbitais moleculares. Para todos os compostos foram obtidas isosuperfícies de densidade eletrônica, que permitem visualizar o mapa da superfície de pontencial eletrostático. Uma análise quantitativa do potencial eletrostático foi realizada, com determinação dos valores dos potenciais dos pontos de máximos e mínimos sobre as superfícies dos potenciais

eletrostáticos, com o empregado do software *multiwfn* [159]. Foram obtidas também as distribuições espaciais dos orbitais moleculares HOMO e LUMO das moléculas estudadas.

Parâmetros energéticos foram calculados no estudo de cada uma das interações fármaco-coformador estudadas. Foi determinada a variação de energia livre de Gibbs (ΔG), de entalpia (ΔH) e de energia eletrônica total corrigida com a energia de ponto zero (ΔE_{ZPE}) [105, 160, 161], a partir da Equação 22, mostrada abaixo. O erro de superposição de base (do inglês, *Basis Set Superposition Error* - BSSE) foi considerado em cada uma das interações estudadas.

$$\Delta X = X_{int} - (X_{comp1} + X_{comp2}) \quad (22)$$

Na equação, a variação de cada um dos parâmetros estudados (H , G e E_{ZPE}) é representada por ΔX , sendo que o valor desses parâmetros para o sistema formado pela interação entre dois compostos corresponde a X_{int} e os valores para cada um dos compostos envolvidos na interação, individualmente, correspondem a X_{comp1} e X_{comp2} . As condições do sistema em todos os cálculos realizados seguem a configuração padrão implementada no programa *Gaussian16*, considerando a pressão atmosférica igual a 1 atm e a temperatura de 25 °C.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir são apresentados os resultados provenientes da realização dos cálculos computacionais dos compostos em estudo no presente trabalho. Primeiramente, um panorama geral dos resultados obtidos para cada um dos compostos é apresentado, com o levantamento das propriedades calculadas para os mesmos. Em seguida, resultados relativos aos cálculos realizados no estudo de interações fármaco-coformador são apresentados.

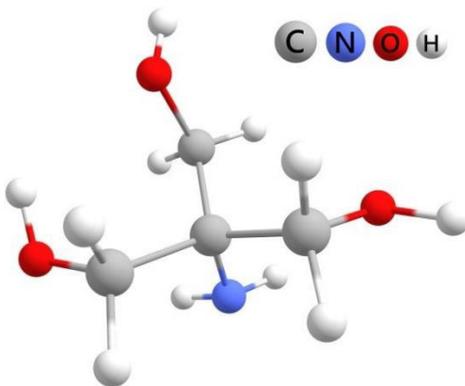
5.1. ESTUDO TEÓRICO DE PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DA TROMETAMINA (TRIS)

A TRIS é o composto adotado como agente coformador na obtenção de dispersões sólidas co-amorfas junto aos fármacos hipoglicemiantes CLP e TBM. Logo, a investigação quanto suas propriedades estruturais, eletrônicas e a obtenção de informações espectroscópica são de grande importância para análise da interação junto aos fármacos citados, obtidos a partir da realização de cálculos DFT.

5.1.1. Cálculo de otimização de geometria da TRIS

A geometria otimizada da TRIS foi calculada empregando-se o funcional DFT ω B97x-D e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), tomando-se como geometria inicial a estrutura disponível no banco de dados cristalográficos CCDC, identificada com o código THXMAM04 [150]. A geometria otimizada da TRIS, como apresentada na Figura 18, foi obtida considerando-se a molécula neutra, no vácuo, com todos os átomos livres e multiplicidade de *spin* igual a 1 (singlete). A geometria obtida foi confirmada como um mínimo na superfície de energia potencial por meio do cálculo de frequências vibracionais, visto que todas as frequências calculadas são positivas.

Figura 18. Geometria otimizada da TRIS no vácuo.



Fonte: Autoria própria.

Em seguida, a geometria otimizada da TRIS foi obtida também em solvente, com o emprego do método de solvatação contínua IEFPCM, considerando metanol como solvente. A energia livre de solvatação calculada é igual a -9,394 kcal/mol, sendo que este valor negativo da energia livre de solvatação indica uma afinidade da substância em relação ao solvente empregado, sugerindo forças atrativas soluto-solvente, a partir do modelo

empregado. Assim, a simulação computacional do efeito de solvatação da TRIS sugere que o solvente metanol apresenta forte afinidade com o composto e, conseqüentemente, indica uma boa dissolução no preparo de soluções para emprego em processos de preparação de dispersões sólidas.

A geometria otimizada conserva seu centro de simetria em relação ao eixo cristalográfico, em relação à estrutura inicial obtida no banco de dados CCDC, pertencendo ao grupo espacial *Pna21*. As variações nos comprimentos de ligação não são maiores que 0,01 Å, e as maiores modificações ficam por conta de variações nos ângulos C–O–H, e dos ângulos diedro C–C–O–H em relação às hidroxilas (O–H). Essas modificações nos ângulos podem ser entendidas como a diferença do ambiente químico, uma vez que a TRIS é calculada isoladamente em vácuo, enquanto a estrutura inicial proveniente do banco de dados cristalográfico tem sua geometria definida considerando moléculas vizinhas que formam a rede cristalina.

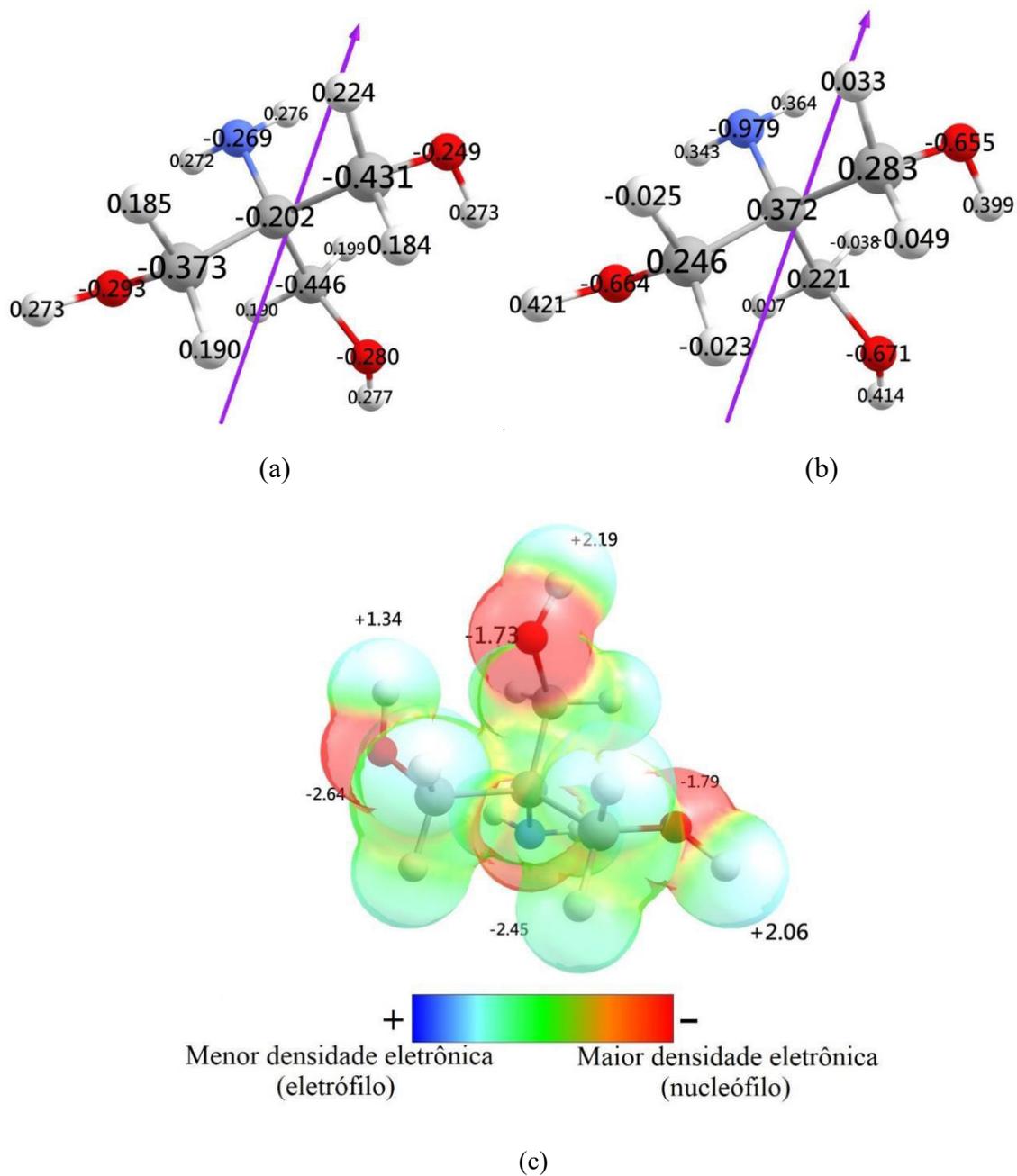
5.1.2. Estudo de propriedades eletrônicas da TRIS

As cargas atômicas parciais calculadas pelo modelo de Mulliken, e pelo modelo CHELPG, são mostradas na Figura 19a e na Figura 19b, respectivamente. O mapa de potencial eletrostático, como mostrado na Figura 19c, foi obtido empregando-se o software *ChemCraft*, sendo os valores de potenciais máximos e mínimos obtidos a partir do uso do software *multiwfn*.

É possível observar grandes diferenças entre os valores das cargas atômicas parciais calculados a partir do modelo de Mulliken e os calculados com o modelo CHELPG, para a TRIS. A geometria esférica da TRIS pode ser atribuída a fatores estéricos de repulsão das cargas relativas aos átomos internos à estrutura. Nesse sentido, ambos os métodos corroboram a geometria da TRIS, mas observa-se que o método CHELPG fornece resultados melhores, inclusive apresentando o caráter positivo dos átomos de carbono que formam a estrutura interna da TRIS. Átomos mais eletronegativos como oxigênio e nitrogênio apresentam valores de cargas parciais bastante negativos, sugerindo a forte participação desses átomos em possíveis interações e reações químicas. Independentemente do método empregado, o momento de dipolo calculado é igual a 2,95 Debye.

A cor vermelha no mapa de potencial eletrostático da TRIS revela que naquela região existe uma alta densidade eletrônica, de caráter nucleofílico, localizada majoritariamente em torno dos átomos de oxigênio das hidroxilas e do átomo de nitrogênio da amina, onde os potenciais mínimos são -2,64 eV, e -1,79 eV para os átomos de oxigênio, e -2,45 eV para o átomo de nitrogênio. As regiões que variam de verde à azul no MPE representam locais de baixa densidade eletrônica e, portanto, de caráter eletrofílico. Elas estão situadas principalmente em torno dos átomos de hidrogênio e carbono. Os pontos de potenciais máximos estão localizados sobre os átomos de hidrogênio das hidroxilas, cujos valores são iguais a 2,19 eV, 2,06 eV e 1,34 eV. Esses resultados apontam possíveis regiões de interação da TRIS, apresentando sítios que estão sujeitos a ataques nucleofílicos/eletrofílicos em reações químicas ou *próton*-doador/receptor, na formação de ligações de hidrogênio.

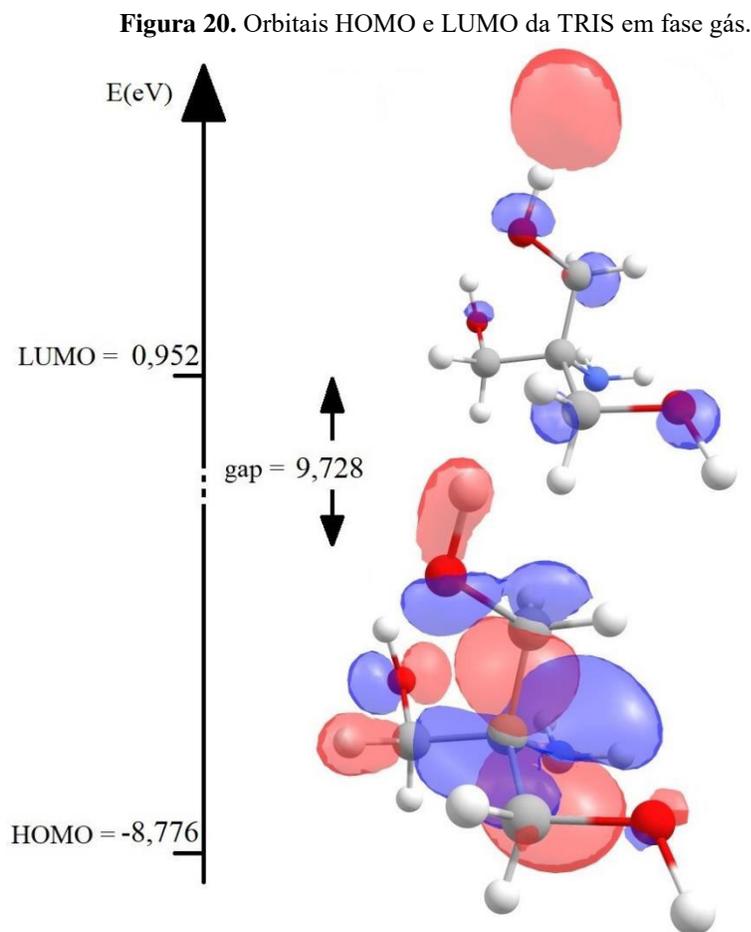
Figura 19. Imagem mostrando as cargas atômicas parciais obtidas com o modelo de Mulliken (a), com o modelo CHELPG (b), com a orientação do vetor momento de dipolo, de módulo igual a 2,95 Debye e o mapa de potencial eletrostático (c) com os valores de potenciais mais positivos e mais negativos, em eV.



Fonte: Autoria própria.

5.1.3. Análise dos orbitais de fronteira da TRIS

Os orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO da TRIS foram calculados a partir de sua geometria otimizada em fase gás, e sua distribuição espacial sobre a molécula, bem como seus respectivos valores de energia e o $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ são apresentados na Figura 20.



Fonte: Autoria própria.

O orbital HOMO estende-se por quase toda a estrutura da TRIS de maneira disforme, enquanto o orbital LUMO encontra-se concentrado pontualmente em torno de dois dos três átomos de carbono ligados aos átomos de oxigênio, e nos próprios átomos de oxigênio. O LUMO estende-se ainda a um átomo de hidrogênio de uma das hidroxilas, com oposição de fase em relação à distribuição do orbital no restante da molécula. O valor de energia do orbital HOMO é baixo, um valor negativo, enquanto o orbital LUMO possui um valor de energia

mais alto, positivo, resultando em um $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ de 9,728 eV, indicando que o composto é estável [26, 68].

Índices de reatividade da TRIS foram calculados, com base na teoria de Pearson, sobre ácidos e bases duros e moles, e considerando o teorema de Koopmans, a partir dos valores de energia dos orbitais HOMO e LUMO, obtidos nos cálculos DFT. Os valores dos índices de reatividade calculados são apresentados na Tabela 3, mostrada abaixo.

Tabela 3. Índices de reatividade química da TRIS.

	<i>IP</i> (eV)	<i>AE</i> (eV)	χ (eV)	μ (eV)	η (eV)	σ (eV ⁻¹)	ω (eV)
TRIS	8,776	-0,952	3,912	-3,912	4,864	0,103	1,573

Conforme o que foi discutido na sessão 2.1.7, esses índices de reatividade remetem à capacidade de transferência de carga entre os orbitais de fronteira de dois compostos interagentes e entre orbitais dos próprios compostos. η é apresentado como a resistência à reatividade de um composto, devido à dificuldade de distorção da nuvem eletrônica e, dentre outras interpretações, pode ainda indicar o grau de polarizabilidade de uma molécula. Inversamente, σ é equivalente à facilidade de migração eletrônica entre orbitais, podendo ainda indicar a polarizabilidade da molécula em questão. Em termos de potencial médio molecular, μ representa o potencial químico de equilíbrio, ao passo que χ representa o módulo do potencial químico, a energia do composto como um todo que está envolvida em um processo de atração e fixação de elétrons de um sistema vizinho [43, 65].

Com base nos resultados obtidos para a TRIS, observa-se para que o valor negativo de μ sugere uma boa estabilidade da TRIS, cujo módulo representa χ . E ainda como suporte à avaliação da estabilidade, o valor de η aponta para uma baixa reatividade, com polarizabilidade baixa, e inversamente, σ também indica uma baixa reatividade de elétrons entre os seus orbitais de fronteira HOMO-LUMO ou para transferência eletrônica com sistemas vizinhos [43, 65].

Por fim, o valor de ω representa a capacidade (Como no conceito de trabalho e potência em eletrodinâmica) ou tendência do composto em receber um elétron ao aproximar-se de um centro eletrofílico de um dado grupo em um sistema vizinho. Considerando os

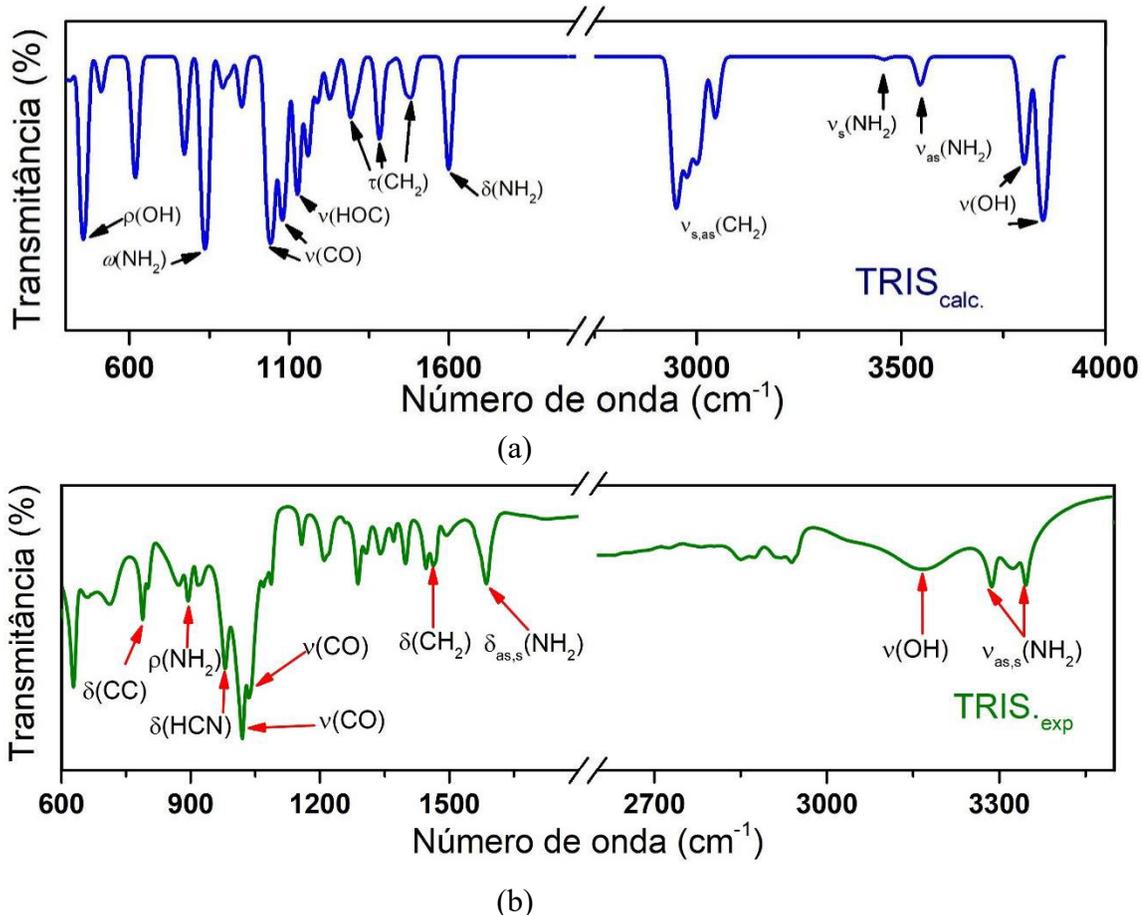
valores relativos às grandezas μ , χ e η , algebricamente relacionadas, como apresentado na Tabela 3, o valor baixo de ω encontrado para a TRIS a destaca como um provável agente nucleofílico tanto em reações químicas como em interações intermoleculares.

5.1.4. Espectros teóricos e experimentais da TRIS

As investigações estruturais da TRIS são discutidas na literatura em termos dos espectros de infravermelho e Raman, realizados em trabalhos tais como aqueles desenvolvidos por Schroetter *et al.*, 1987 [162], por Kanesaka *et al.*, 1998 [151], e por Emmons *et al.*, 2010 [149]. Estes estudos são tomados como referência na análise de novos espectros experimentais obtidos e, também, dos modos vibracionais calculados neste trabalho com os espectros de FTIR, como apresentado na Figura 21.

Os resultados obtidos serão discutidos nos demais capítulos juntamente com os resultados para os fármacos hipoglicemiantes estudados, que foram utilizados na obtenção de novas dispersões sólidas co-amorfas.

Figura 21. Espectros teórico em vácuo (a) e experimental (b) de FTIR da TRIS recristalizada por evaporação lenta do solvente.



Fonte: Adaptado de Sá, 2018.

Para a TRIS, a banda no espectro experimental situada em 895 cm^{-1} , associada ao modo $\omega(\text{NH}_2)$, corresponde no espectro teórico à banda em 833 cm^{-1} . Esse mesmo grupo apresenta modos relativos ao estiramento simétrico e assimétrico, no espectro teórico, em 3.454 cm^{-1} e 3.548 cm^{-1} , enquanto no espectro experimental correspondem às bandas em 3.286 cm^{-1} e 3.348 cm^{-1} , respectivamente. Duas bandas, em 1.041 e 1.023 cm^{-1} , relacionadas com o estiramento $\nu(\text{CO})$, são observadas no espectro teórico em 1.044 e 1.078 cm^{-1} , enquanto a banda em 1.125 cm^{-1} no mesmo espectro corresponde a um modo de deformação angular na ligação HOC.

Os modos de torção fora do plano $\tau(\text{CH}_2)$ são observados em 1.476 cm^{-1} , 1.381 cm^{-1} e 1.296 cm^{-1} , enquanto no espectro experimental esse grupo é identificado em 1.465 cm^{-1} , em um modo de deformação angular. Por último, as hidroxilas (OH) possuem modos de

estiramento simétrico em números de onda altos, como em 3800 cm^{-1} e 3847 cm^{-1} observados nos espectros experimentais, ao passo que esse mesmo grupo é identificado em 3166 cm^{-1} do espectro experimental. Muito embora o fator de escala seja aplicado no espectro teórico, tais diferenças entre as bandas desse mesmo grupo pode ser atribuída ao ambiente químico, visto que se por um lado o espectro teórico é calculado com apenas uma molécula livre em vácuo, o espectro experimental da TRIS recristalizada leva em consideração efeitos de rede das interações vizinhas da estrutura cristalina.

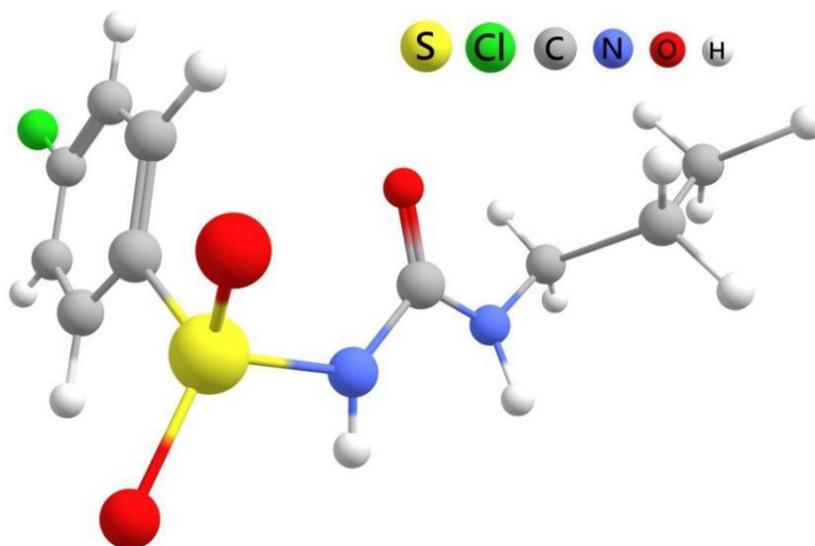
5.2. ESTUDO TEÓRICO DE PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DA CLORPROPAMIDA (CLP)

O estudo teórico aqui realizado da CLP leva em consideração a estrutura molecular relativo a sua conformação mais estável relatado na literatura, cuja célula unitária é ortorrômbica, pertencente ao grupo espacial $P2_1P2_1P2_1$. A investigação quanto suas propriedades estruturais, eletrônicas e a obtenção de informações espectroscópica são de grande importância para análise da interação junto ao composto coformador, que neste caso, são obtidas a partir da realização de cálculos DFT.

5.2.1. Otimização de geometria

O cálculo de otimização de geometria da CLP foi realizado com o funcional DFT $\omega\text{B97x-D}$ e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), considerando-se o sistema neutro, com multiplicidade de *spin* igual a 1 (singleto) e a estrutura obtida do banco de dados cristalográficos CCDC, identificada com o código BEDMIG, como geometria inicial [160]. A geometria otimizada obtida no cálculo, confirmada como um ponto de mínimo na superfície de energia potencial, por meio do cálculo de frequências vibracionais, visto que todas as frequências calculadas são positivas, é apresentada na Figura 22, mostrada abaixo.

Figura 22. Geometria otimizada da CLP no vácuo.



Fonte: Autoria própria.

A geometria otimizada da CLP foi obtida considerando tanto a molécula no vácuo, em um primeiro cálculo, e em solvente em um cálculo adicional, com o emprego do método de solvatação contínua IEFPCM, considerando metanol como solvente. A energia livre de solvatação calculada é igual a -12,82 kcal/mol, cujo valor negativo indica uma afinidade da substância em relação ao solvente empregado, sugerindo forças atrativas soluto-solvente, com o modelo empregado. Assim, a simulação computacional do efeito de solvatação da CLP aponta que o solvente metanol apresenta forte afinidade com o composto, observado pela redução da energia do sistema na presença de solvente, o que sugere uma boa dissolução no preparo de soluções em processos de preparação de dispersões sólidas.

A CLP apresenta liberdade conformacional grande devido principalmente às torções da porção alquila de sua estrutura química. Cálculos computacionais foram realizados por Ayala *et al.*, 2012 [22], com a realização de uma varredura conformacional na qual investigaram as principais conformações da CLP comparando-as aos polimorfos já relatados na literatura, onde confirmaram uma conformação específica como a mais estável, que corresponde a uma conformação semi-aberta. De forma semelhante, Chesalov *et al.*, 2008 [131] realizou um estudo computacional que, junto a análises vibracionais de espectroscopia Raman e IR identificaram a mesma conformação como sendo a mais estável. A estrutura aqui calculada tem sua geometria de menor energia em uma conformação em muito próxima ao

polimorfo citado nesses trabalhos, em que os pequenos desvios podem ser atribuídos à ausência de interações intermoleculares no sólido, dado que o cálculo é realizado considerando uma molécula no vácuo apenas.

5.2.2. Propriedades eletrônicas

As propriedades eletrônicas da CLP foram determinadas a partir da geometria otimizada, a partir dos cálculos DFT realizados, em que também foram obtidas as cargas atômicas parciais com o correspondente vetor momento de dipolo e o MPE. Na Figura 23a é apresentada a geometria otimizada com as cargas parciais calculadas com o modelo de Mulliken e em 23b as cargas parciais calculadas com CHELPG. Além disso, MPE para a CLP é apresentado na Figura 23c, onde os valores de máximos e mínimos, calculados com o software *multiwfn*, também são apresentados.

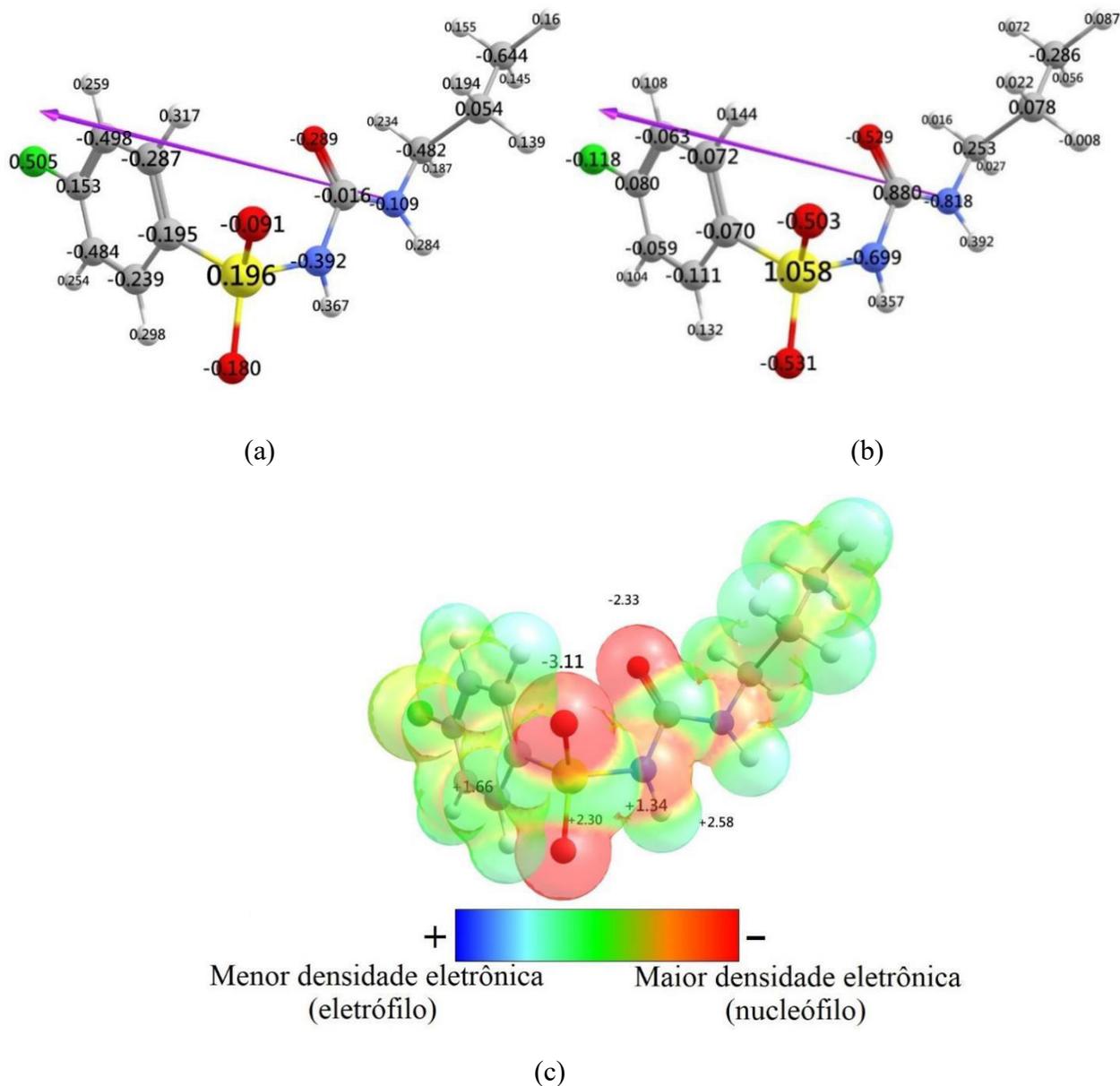
Pode ser observado que as cargas atômicas parciais calculadas, pelos dois métodos, dos átomos no anel aromático, são negativas, mas as calculadas com CHELPG são de menor valor absoluto. O átomo de cloro como substituinte na posição *para*- apresenta carga oposta nos dois métodos, sendo negativa com CHELPG, o que faz mais sentido, considerando sua maior eletronegatividade.

Observa-se ainda uma notável diferença nos valores das cargas dos átomos mais eletronegativos nitrogênio e oxigênio, com um valor mais negativo obtido com o método CHELPG, o que corrobora com o protagonismo desses átomos no estabelecimento das interações intermoleculares e em reações químicas [22]. A distribuição das cargas atômicas parciais calculadas a partir de ambos os métodos fornece um resultado único para o vetor momento dipolar para a CLP, igual a 5,17 D, com orientação definida como apresentado na Figura 23.

As regiões do MPE da CLP em cor vermelha representam a alta densidade eletrônica nessas regiões, de caráter nucleofílico. Correspondem às regiões da molécula em que se encontram os átomos de oxigênio pertencentes a grupos sulfonil e carbonil, com vermelho suave sobre átomos de N nos grupos amida, onde os potenciais mínimos são de -2,33 eV para o átomo de oxigênio da carbonila e -3,11 eV e -2,87 eV para os átomos de oxigênio da sulfonila.

As regiões que variam de verde a azul no MPE representam locais de baixa densidade eletrônica e, portanto, de caráter eletrofílico. Elas estão situadas principalmente em torno dos átomos de hidrogênio e de carbono na porção aromática e da cadeia alquila. Os pontos de potencial máximo estão localizados entre os átomos de hidrogênio ligados às amidas, com +2,58 eV, além de estarem situados em torno do átomo de enxofre, com +2,30 eV, +1,66 eV e +1,34 eV, e próximo a posição *meta*- do anel benzênico, com +1,04 eV. Esses resultados apontam possíveis regiões de interação da CLP, apresentando sítios que estão sujeitos a ataques nucleofílicos/eletrofílicos ou próton-doador/receptor na formação de ligações de hidrogênio.

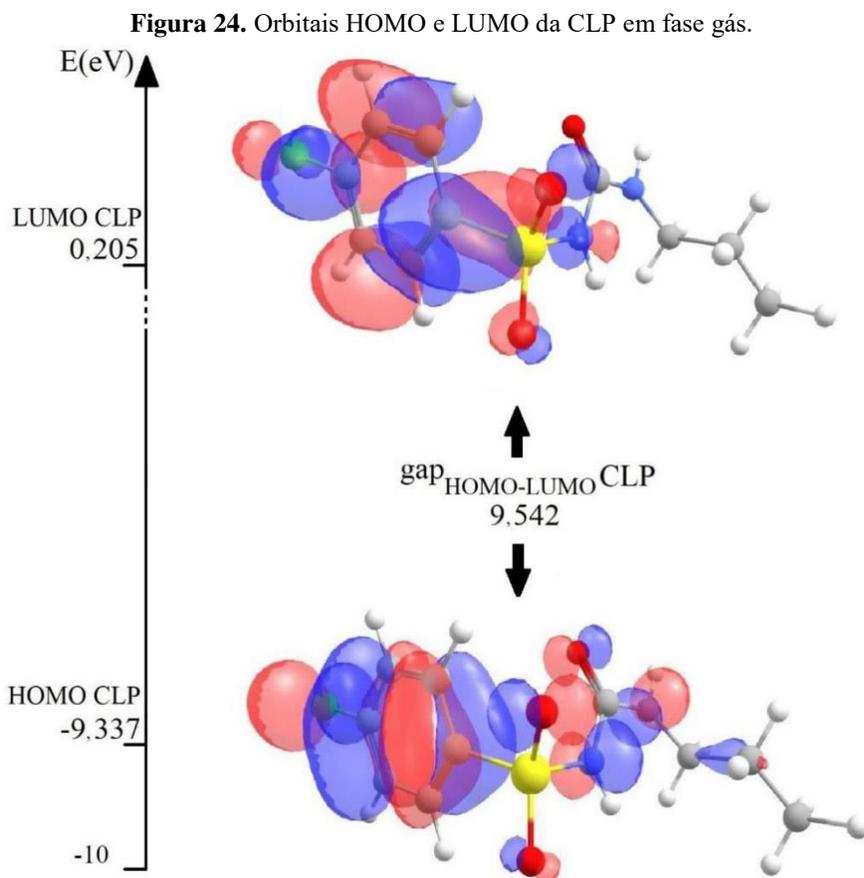
Figura 23. Cargas atômicas parciais da CLP obtidas do modelo de Mulliken (a), e obtidas pelo modelo CHELPG (b), com a orientação do vetor momento dipolar de módulo igual a 5,17 Debye e o mapa de potencial eletrostático (c) com os valores de potenciais mais positivos e mais negativos. Os valores destacados nas regiões específicas do MEP são dados em unidades de eV.



Fonte: Autoria própria.

5.2.3. Análise dos orbitais de fronteira da CLP

Os orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO da CLP foram calculados a partir da geometria otimizada em fase gás, e sua distribuição espacial, bem como seus respectivos valores de energia e o $gap_{\text{HOMO-LUMO CLP}}$ são apresentados na Figura 24.



Fonte: Autoria própria.

O orbital HOMO estende-se por toda a extensão da CLP, enquanto o orbital LUMO concentra-se principalmente na porção aromática, estendendo-se aos átomos de nitrogênio da CLP. O orbital HOMO apresenta valor de energia negativa, enquanto o orbital LUMO possui um valor de energia alta, positiva e, conseqüentemente, o composto apresenta um $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ grande, igual a 9,542 eV, que comprova a estabilidade da CLP [26, 68].

Considerando o teorema de Koopmans, as energias dos orbitais HOMO e LUMO correspondem ao potencial de ionização e à afinidade eletrônica (EA), respectivamente. A partir dessas considerações, os índices de reatividade da CLP que foram calculados e estão apresentados na Tabela 4 mostrada abaixo.

Tabela 4. Índices de reatividade química da CLP

	<i>IP</i> (eV)	<i>AE</i> (eV)	χ (eV)	μ (eV)	η (eV)	σ (eV ⁻¹)	ω (eV)
CLP	9,337	-0,250	4,566	-4,566	4,793	0,104	2,174

O valor negativo de μ sugere uma que a CLP é estável, cujo módulo, representado por χ aponta a variação de energia para atração e acomodação de um elétron. E como suporte à avaliação da estabilidade, o valor de η aponta para uma baixa reatividade e uma baixa polarizabilidade da nuvem eletrônica. σ também indica uma baixa reatividade de elétrons entre os seus orbitais de fronteira HOMO-LUMO. Observa-se também um alto valor de ω , que sugere uma relevante capacidade da CLP de atuar como um agente eletrofílico.

5.3. ESTUDO TEÓRICO DE PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DA TOLBUTAMIDA (TBM)

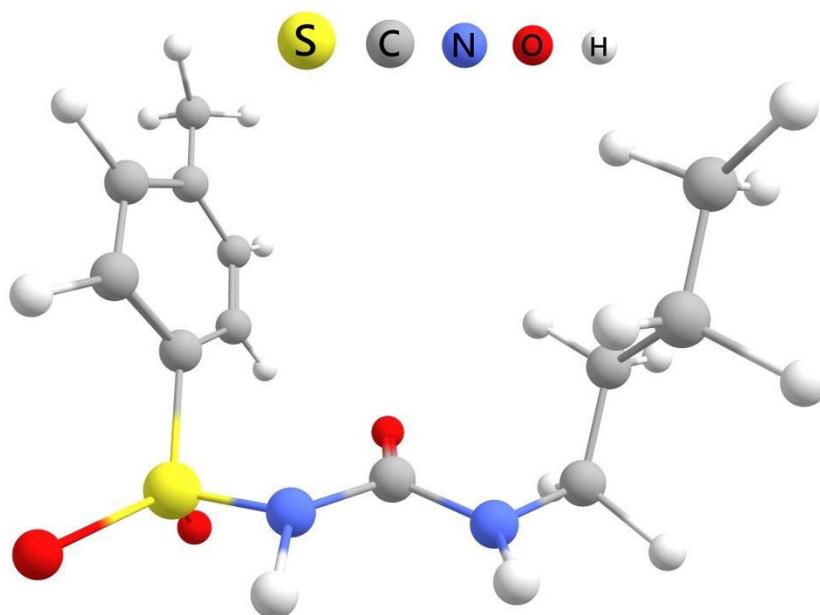
O estudo teórico aqui realizado da TBM leva em consideração a estrutura molecular relativo à sua conformação mais estável relatado na literatura, cuja célula unitária é ortorrômbica, pertencente ao grupo espacial *Pna2₁*. A investigação quanto suas propriedades estruturais, eletrônicas e a obtenção de informações espectroscópica são de grande importância para análise da interação junto ao composto coformador, que neste caso, são obtidas a partir da realização de cálculos DFT.

5.3.1. Otimização de geometria

O cálculo de otimização de geometria da TBM foi realizado usando o funcional DFT ω B97x-D e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), considerando a molécula com multiplicidade de *spin* igual a 1 (singlete) e partindo-se da geometria obtida do banco

de dados cristalográficos CCDC, identificada com o código ZZZPUS01[79], como geometria inicial. A geometria otimizada é apresentada na Figura 25 e foi confirmada como um ponto de mínimo na superfície de energia potencial, por meio do cálculo de frequências vibracionais, visto que todas as frequências calculadas são positivas.

Figura 25. Geometria otimizada da TBM no vácuo.



Fonte: Autoria própria.

A geometria otimizada da TBM foi obtida inicialmente no vácuo e, posteriormente, em solvente, com o emprego do método de solvatação contínua IEFPCM, considerando metanol como solvente. A energia livre de solvatação calculada encontrada foi de -12,23 kcal/mol, cujo valor negativo indica uma afinidade da substância em relação ao solvente empregado, sugerindo forças atrativas soluto-solvente, analisado pelo modelo de polarização contínua. Assim, a simulação computacional do efeito de solvatação da TBM aponta que o solvente metanol apresenta forte afinidade com o composto, observado pela redução da energia da TBM, o que sugere uma boa dissolução no preparo de soluções em processos de preparação de dispersões sólidas.

A TBM apresenta várias conformações possíveis devido ao alto grau de liberdade em sua estrutura, através de torções da porção alquila, com conformações na forma de *zigue-*

zague e em forma de “U”, com duas flexões em torno da sulfonamida, comumente marcadas como forma I^L e I^H, respectivamente [138]. A estrutura obtida aqui teoricamente como resultado dos cálculos DFT aponta para uma conformação fechada em si em forma de “U”, tal como relatado por Thirunahari *et al.*, 2009.

5.3.2. Propriedades eletrônicas

A partir da realização dos cálculos de otimização de geometria e de frequências vibracionais com o método DFT, foram determinadas propriedades eletrônicas da TBM. As cargas atômicas parciais e o vetor momento de dipolo, bem como o MPE da TBM foram obtidos, como mostrado na Figura 26. Mais especificamente na Figura 26a é apresentada a geometria otimizada mostrando as cargas atômicas parciais obtidas com o modelo de Mulliken, enquanto na Figura 26b são mostradas as cargas atômicas parciais calculadas com CHELPG. E por fim, o MEP está ilustrado na Figura 26c, como obtido com o software *ChemCraft*, valendo-se ressaltar que os valores de máximos e mínimos de potencial foram calculados com o software *multiwfn*.

Como em outros casos analisados anteriormente, os valores de cargas atômicas parciais calculadas com o modelo de Mulliken e com CHELPG divergem significativamente. Novamente, os valores absolutos das cargas atômicas parciais calculadas para os átomos da porção aromática são com o método CHELPG são significativamente menores, em relação ao que é obtido com o modelo de Mulliken. Isso se estende ainda para o grupo metil, onde se percebe uma redução da carga, conservando seu sinal negativo.

Ao grupo sulfonilureia, nos átomos de nitrogênio e oxigênio, há uma variação abrupta nos valores das cargas parciais, notando um aumento dos módulos dessas cargas quando analisados com o método CHELPG, com destaque ao aumento da carga positiva do carbono na carbonila e do átomo de enxofre. Para a porção alquila, diferentemente do que se obtém com o método de Mulliken, com o método CHELPG são obtidos valores de cargas atômicas parciais em que se destaca uma alternância de sinal das cargas dos átomos de carbono, acompanhada de uma variação da intensidade dessas cargas.

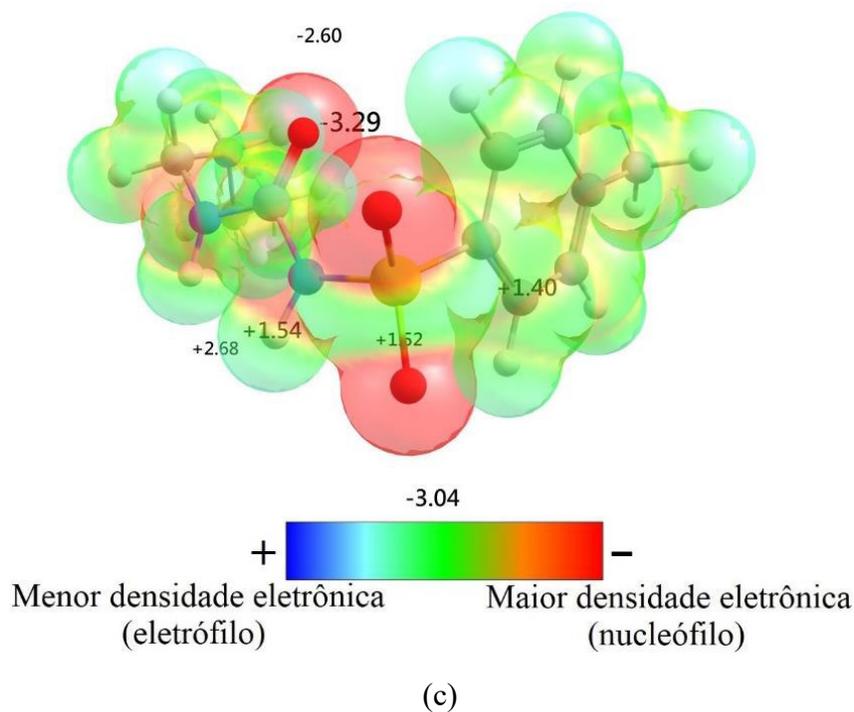
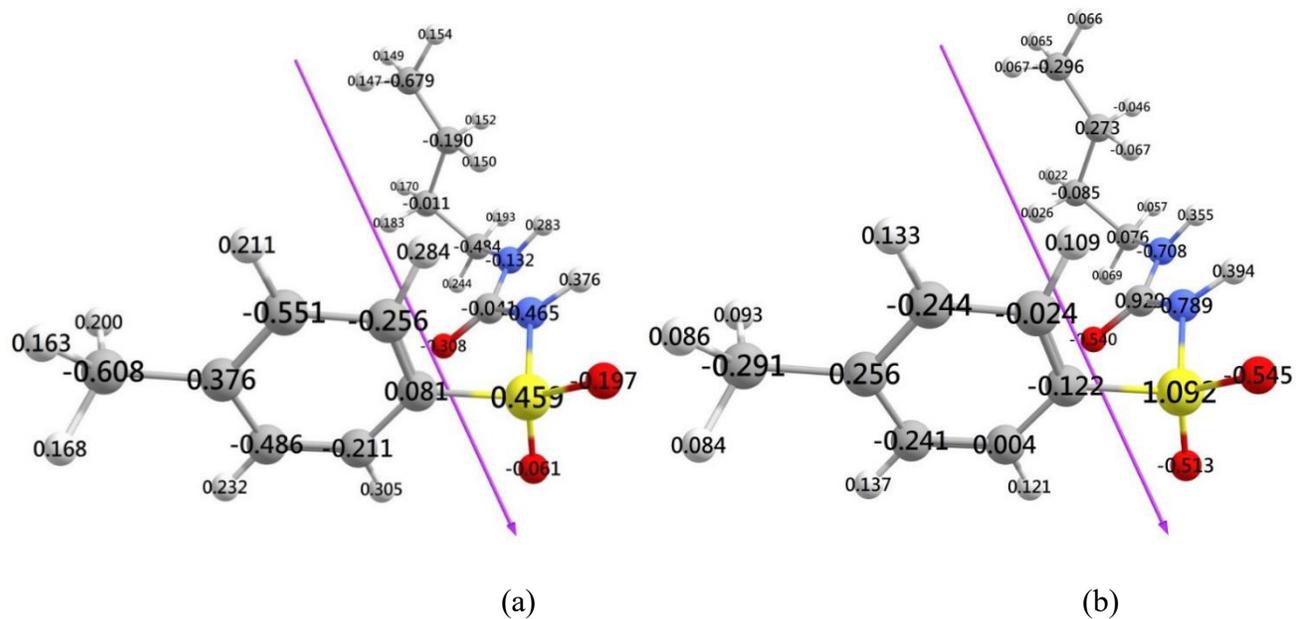
Essas cargas atômicas parciais estão intimamente relacionadas aos possíveis efeitos estéricos, influenciando diretamente na flexibilidade da estrutura. Adicionalmente, os átomos

de maior eletronegatividade do grupo sulfonilureia, a saber, oxigênio e nitrogênio, possuem valores de cargas parciais que os colocam como os átomos mais propensos a estabelecerem interações intermoleculares. A partir disso e da distribuição de cargas atômicas parciais sobre os demais átomos, o vetor momento de dipolo da TBM apresenta módulo igual a 6,15 D, com orientação e sentido como indicado na Figura 26.

O mapa de potencial eletrostático mostra as regiões com menor densidade eletrônica, com coloração que varia de verde a azul, e regiões de alta densidade eletrônica, correspondentes às regiões com maior caráter nucleofílico, com coloração que varia de amarelo a vermelho. Os pontos de potencial máximo estão situados principalmente em torno do átomo de enxofre, com 1,54 eV, 1,52 eV e 1,40 eV. Além desses potenciais, o valor máximo aparece situado próximo aos átomos de hidrogênio ligados a átomos de nitrogênio. Já os pontos de potencial mínimo estão situados sobre os átomos de oxigênio da carbonila, com valor igual a -2,60 eV e átomos de oxigênio do grupo sulfonila, iguais a -3,04 eV e -3,29 eV.

Esses resultados indicam as regiões mais propensas a participarem de interações da TBM com o coformador, na formação de ligações de hidrogênio.

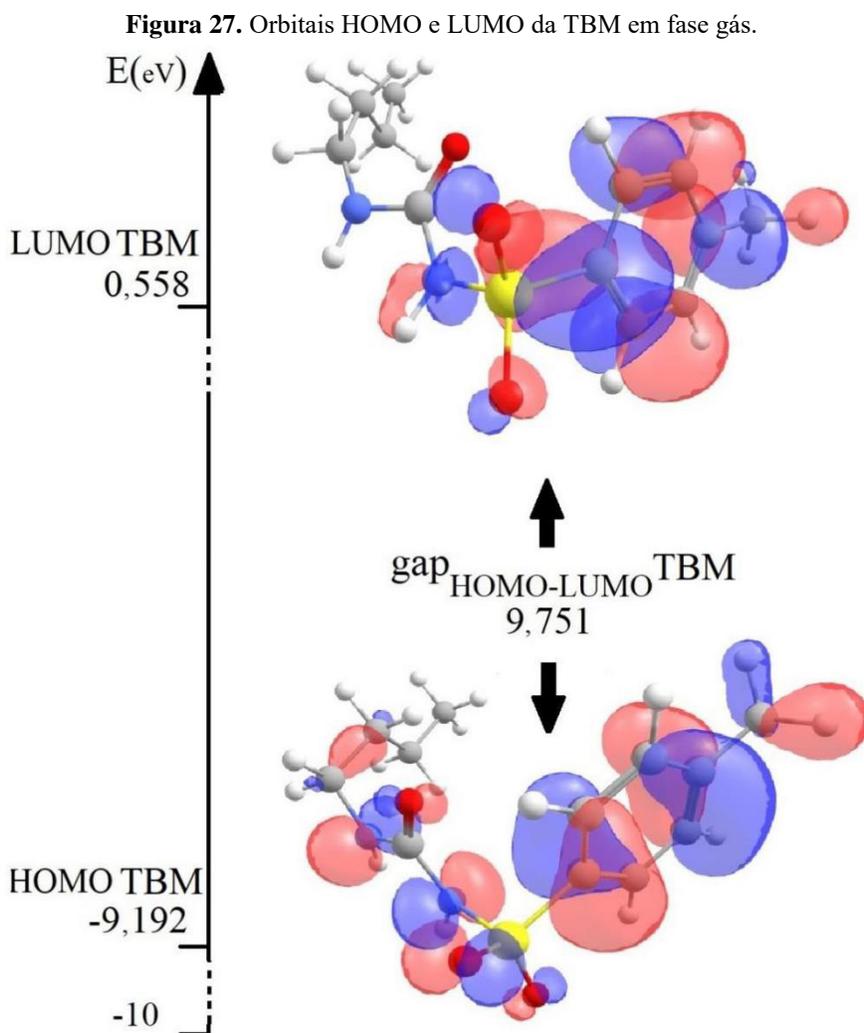
Figura 26. Cargas atômicas parciais da TLB obtidas do modelo de Mulliken (a), e obtidas pelo modelo CHELPG (b), com a orientação do vetor momento dipolar de módulo igual a 6,15 Debye e o mapa de potencial eletrostático (c) com os valores de potenciais mais positivos e mais negativos. Os valores destacados nas regiões específicas do MEP são dados em unidades de eV.



Fonte: Autoria própria.

5.3.3. Análise dos orbitais de fronteira da TBM

Os orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO da TBM foram calculados a partir da geometria otimizada em fase gás, e sua distribuição espacial, bem como seus respectivos valores de energia e o $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ são apresentados na Figura 27.



Fonte: Autoria própria.

O orbital HOMO estende-se por quase toda a molécula, enquanto o orbital LUMO concentra-se principalmente na porção aromática, estendendo-se até o grupo amida mais próximo do anel aromático. O valor de energia do orbital HOMO é baixo, enquanto o orbital

LUMO possui um valor de energia mais alto, resultando em um $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ de 9,751 eV, indicando que o composto é estável [26, 68].

Os índices de reatividade da TBM foram calculados, também considerando o teorema de Koopmans e partindo-se dos valores de energia dos orbitais HOMO e LUMO, com seus valores apresentado na Tabela 5 mostrada abaixo.

Tabela 5. Índices de reatividade química da TBM

	<i>IP</i> (eV)	<i>AE</i> (eV)	χ (eV)	μ (eV)	η (eV)	σ (eV ⁻¹)	ω (eV)
TBM	9,192	-0,558	4,317	-4,317	4,875	0,102	1,911

O valor negativo de μ sugere que a TBM é estável, cujo módulo representado por χ corresponde à variação de energia para atração e acomodação de um elétron. O valor de η aponta para uma baixa reatividade e polarizabilidade da nuvem eletrônica e, assim como σ , que também indica uma baixa reatividade, de elétrons entre os seus orbitais de fronteira HOMO-LUMO com sistemas vizinhos. Por fim, observa-se um valor relativamente alto para ω , o que sugere uma razoável capacidade da TBM de atuar como um agente eletrofílico, principalmente quando analisado em termos do seu análogo, a CLP.

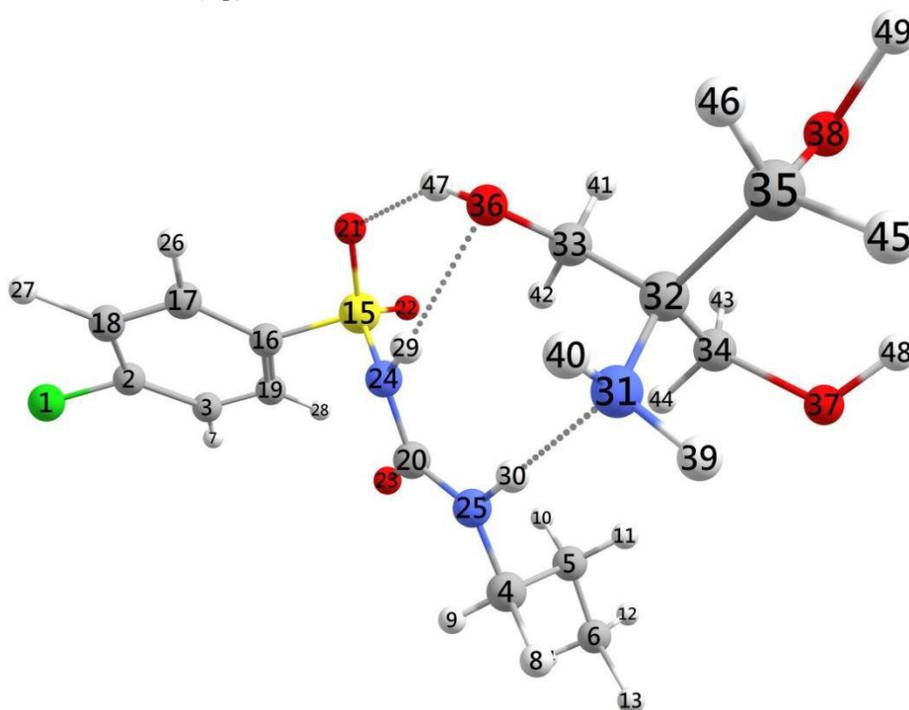
5.4. ESTUDO TEÓRICO DA INTERAÇÃO INTERMOLECULAR CLP-TRIS.

A partir dos estudos de síntese e caracterização do co-amorfo CLP-TRIS obtido por JÚNIOR, 2017 [11], o presente trabalho foi realizado a fim de obter propriedades físico-químicas a partir de um estudo teórico da CLP e de sua interação com a TRIS, realizados com o emprego da DFT.

Para o cálculo da interação foram realizados diversos testes, adotando-se como estratégia a aproximação de as moléculas da CLP e da TRIS com orientações específicas de uma em relação à outra, de forma a favorecer a ocorrência da interação intermolecular entre elas. Pela análise quantitativa das propriedades usadas como referência nas orientações das moléculas no estudo da interação, pode-se perceber que as regiões com maiores valores de potenciais, em números absolutos, são aquelas mais propensas a estarem envolvidas em interações favoráveis, tal como apresentado na Figura 28. A interação mais favorável entre

as estudadas ocorre com o estabelecimento de ligações de hidrogênio entre os compostos, conforme representado pelas linhas pontilhadas.

Figura 28. Interação CLP-TRIS obtida a partir de cálculos empregando o funcional DFT ω B97x-D e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p) no vácuo.



Fonte: Autoria própria.

Esta é a geometria otimizada do sistema correspondente à interação CLP-TRIS, calculada considerando-se os dois compostos próximos um ao outro, com todos os átomos livres. A geometria foi confirmada a partir de cálculos de frequências vibracionais e as energias de interação foram calculadas de acordo com o método descrito na metodologia, com o cálculo de variação de entalpia (ΔH), energia de ponto zero (ΔE_{ZPE}) e de energia livre de Gibbs (ΔG) da interação, considerando-se o erro de superposição de base (BSSE). O valor de ΔH calculado é de -19,92 kcal/mol, enquanto ΔG é igual a -7,91 kcal/mol e o valor de ΔE_{ZPE} calculado e considerando-se a correção é igual a -17,88 kcal/mol, o que indica que a interação CLP-TRIS é favorável [49].

Parâmetros geométricos também podem confirmar a formação de ligações de hidrogênio. Do estudo teórico, é calculada uma distância de 1,94 Å entre os átomos H(47) e O(21) na ligação de hidrogênio S(15)–O(21)···H(47), com um ângulo de ligação de

hidrogênio de 117,05°. Uma segunda ligação de hidrogênio observada tem a distância de 2,12 Å entre os átomos H(29) e O(36), correspondendo à ligação de hidrogênio N(24)–H(29)⋯O(36), com um ângulo de ligação de hidrogênio de 146,27°. E por fim, uma ligação de hidrogênio com distância de 1,96 Å entre os átomos H(30) e N(31), correspondendo à ligação de hidrogênio N(25)–H(30)⋯N(31), com um ângulo de ligação de hidrogênio de 179,59°.

De acordo com a literatura, espera-se que a distância referida na formação de ligação de hidrogênio seja de cerca de 1,5 a 2,2 Å [163]. Desiraju, 2011, sugere como parâmetro estrutural para a formação da ligação de hidrogênio um ângulo entre X – H⋯Y superior a 110° e o mais próximo possível de 180°, onde a ligação de hidrogênio tende a ser mais forte quanto maior for o ângulo [109]. Ashfaq *et al.* 2021, relata a formação de ligação de hidrogênio com ângulo de cerca de 173° entre N–H⋯O em um sal orgânico de pirimetamina, caracterizando a formação como forte ligação de hidrogênio [164]. Portanto, os parâmetros estruturais calculados sugerem a formação de três ligações de hidrogênio a partir da interação entre CLP e TRIS.

Considerando-se ainda uma análise comparativa dos índices de reatividades calculados para CLP e TRIS, expressos nas Tabelas 3 e 4, verifica-se qual composto se comporta como um doador de prótons e qual se comporta como acceptor de próton na interação, atribuindo para cada um desses caráter eletrofílico e nucleofílico, respectivamente, tal como sumarizado na Tabela 6.

Tabela 6. Descritores globais de reatividade calculados para CLP e TRIS.

Parâmetro	Fórmula	TRIS	CLP
IP	$IP = -E_{HOMO}$	8,776	9,337
EA	$EA = -E_{LUMO}$	-0,952	-0,205
χ	$\chi = \frac{IP + EA}{2}$	3,912	4,566
μ	$\mu = -\chi$	-3,912	-4,566
η	$\eta = \frac{IP - EA}{2}$	4,864	4,771
σ	$\sigma = 1/2\eta$	0,103	0,105

ω	$\omega = \mu^2 / 2\eta$	1,573	2,185
----------	--------------------------	-------	-------

O índice de eletrofilicidade é um indicador da propensão de um composto em adquirir uma carga eletrônica adicional dado pelo seu potencial químico μ^2 em detrimento da resistência η do sistema a essa transferência. Nesse sentido, representa uma “capacidade, ou ainda, potência, de um sistema em absorver elétrons. Logo, um bom eletrófilo é caracterizado por um alto valor de μ , e baixo valor de η [26, 66]. Com isso em mente, é possível observar que o maior valor de ω para a CLP revela a tendência deste composto atuar como um agente eletrofílico, em detrimento do valor de ω para a TRIS, que na interação se comporta como um agente nucleofílico.

Isso pode ser contrastado ao analisar a geometria otimizada do sistema em interação, quando observa-se que os átomos de hidrogênio das amidas na CLP desempenham um papel ativo na interação como grupos eletrofílicos que atuam como grupo próton-doador, e interagem com os átomos de oxigênio e nitrogênio da TRIS, no qual formam sítios nucleofílico da TRIS e atuam como próton-aceitador na interação com o estabelecimento de ligações de hidrogênio.

Os valores encontrados sugerem que os compostos químicos estudados são estáveis, o que é confirmado pelos valores de $gap_{HOMO-LUMO}$ grandes, como calculado, e representados ainda pelos altos valores de dureza (e baixos valores de maciez). Os potenciais químicos dos compostos apresentam uma ligeira diferença, revelando a baixa probabilidade de ocorrência de uma reação química, mas sugerem a possibilidade de estabelecimento de interações intermoleculares [67]. Além disso, ao observar os valores dos índices de eletrofilicidade de ambos os compostos, nota-se que a CLP tem uma tendência de atuar como um agente eletrofílico, como apontado pelas propriedades eletrônicas das cargas parciais atômicas e MEP.

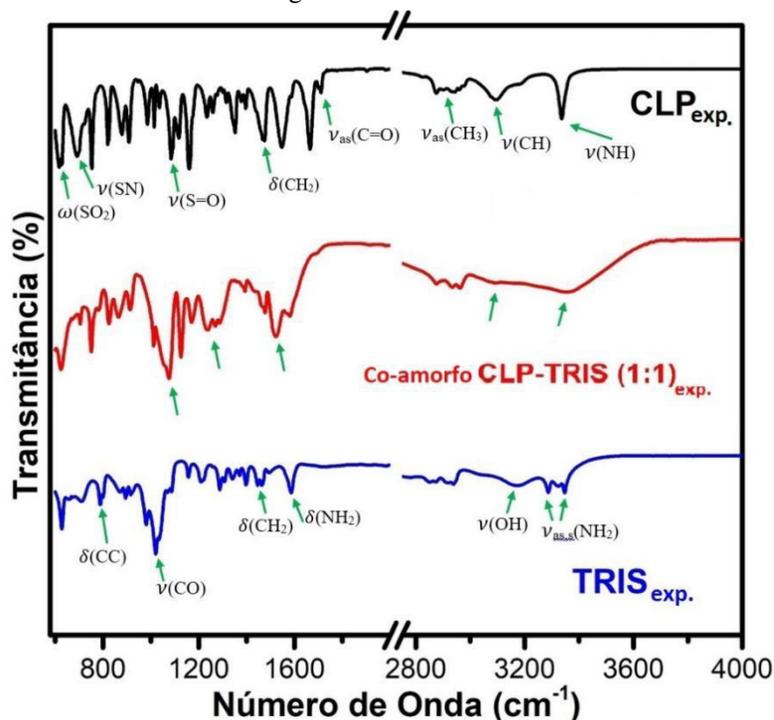
5.4.1. Espectros teóricos e experimentais da CLP, da TRIS e da interação CLP-TRIS.

O espectro de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e o espectro Raman foram determinados anteriormente na caracterização da amostra do co-amorfo de

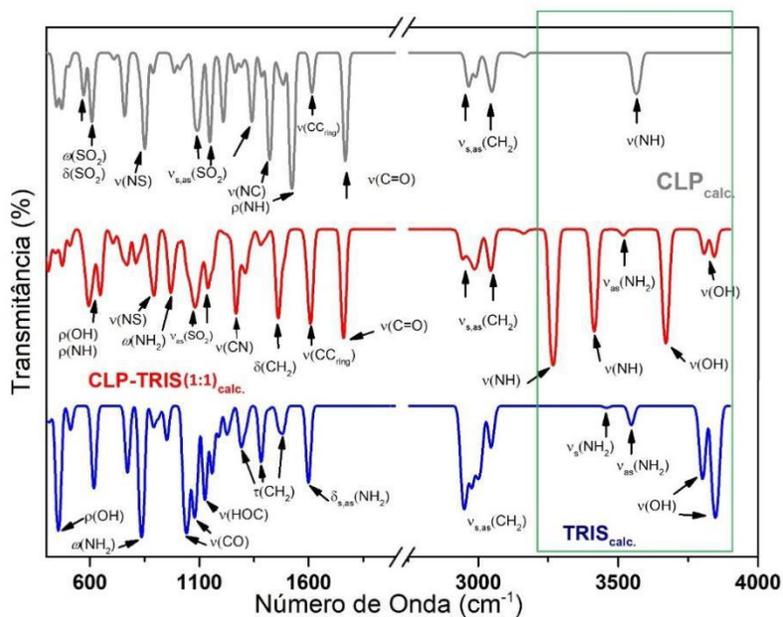
CLP-TRIS obtido pelo método da suspensão nos estudos realizados por JÚNIOR, 2017 [11]. No presente trabalho, esses espectros são analisados frente aos espectros teóricos obtidos por cálculos computacionais realizados com o emprego do funcional DFT ω B97x-D e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p). Para realização de tal análise, um ajuste é feito sobre o espectro teórico com uma correção a partir do uso de um fator de escala específico, de acordo com o funcional, igual a 0,975.

As atribuições das bandas do espectro de infravermelho da CLP, da TRIS e da interação CLP-TRIS, tanto teórico como experimental são apresentadas na Tabela 7. A região de *fingerprint* dos espectros de infravermelho, com bandas correspondentes aos modos internos de vibração é apresentada na Figura 29.

Figura 29. Espectros FTIR experimentais da CLP, da TRIS e da interação CLP-TRIS no co-amorfo (a), e os correspondentes espectros FTIR calculados com método DFT (b). As bandas destacadas dentro do quadro verde no espectro teóricos apontam as modificações mais marcantes quanto alterações de intensidade, surgimento, desaparecimento e deslocamento de bandas na região.



(a)



(b)

Fonte: Autoria própria incluindo adaptações de Júnior, 2017.

Tabela 7. Atribuição dos principais modos vibracionais relativos ao espectro de infravermelho da CLP, da TRIS e da interação CLP-TRIS compreendidos na região de 400 a 4000 cm^{-1}

Modos vibracionais	Número de onda (cm^{-1})					
	CLP		Co-amorfo		TRIS	
	Rec.	Calc.	Rec.	Calc.	Rec.	Calc.
$\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$			3.346	3.518	3.350	3.548
$\nu(\text{NH})$	3.345	3.567	3.358	3.412/3.269		
$\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$			3.287		3.290	3460
$\nu(\text{OH})$			3.170	3.840/3.808 /3.671	3.166	3.800/3.847
$\nu_{\text{as,s}}(\text{CH}_2)$		3.043		3.044/2.988		3.046/2.950
$\nu(\text{CH})(\text{anel})$	3.100		3.100			
$\nu(\text{CH}_3)$	2.949	2.967	2.940			
$\nu(\text{C}=\text{O})$	1.712	1.767	1.570	1.762		
$\nu(\text{C}=\text{C})(\text{anel})$	1.597	1.616	-	1.611		
$\delta_{\text{as,s}}(\text{NH}_2)$			1.582		1.587	1.598
$\rho(\text{NH})/\nu(\text{NC})$	1.550	1.521/ 1.420	1.520			
$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_2)$	1.470		1.470	1.465	1.464	
$\tau(\text{CH}_2)$						1.476/1.381 /1.296
$\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$	1.352	1.340	1.287	1.077		
$\nu(\text{C}-\text{N})$	1.260/1.235	1.185/ 1.150	1.230	1.269/1.077 /1.140		
$\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$	1.160		1.126			
$\nu(\text{SO})$	1.084		1.072			
$\delta(\text{HOC})$						1.125
$\nu(\text{SO})$	1.084					
$\nu(\text{CO})$	1.036		1040		1.041/ 1.023	1.044/1.078
$\delta(\text{HOC})$						1.132
$\nu(\text{CC})$	1.035		980		980	
$\delta(\text{HNC})$			912			
$\nu(\text{C}=\text{O})$						833
$\tau(\text{CCNC})$	908				895	
$\omega(\text{NH}_2)$	754	850	867	970	788	832
$\nu(\text{NS})$	703	850		893		
$\rho(\text{OH})/\rho(\text{NH})$				596/645		453
$\omega(\text{SO}_2)$	618	606				

Espectros de infravermelho de Raman de todos os cinco polimorfos da CLP, obtidos teoricamente e experimentalmente, foram investigados detalhadamente por Chesalov *et al.*, 2018 [131]. Além desta referência, Ayala *et al.*, 2012 [22] analisou diferentes conformações da CLP e seus estados de transição, onde utilizou o espalhamento Raman como técnica

experimental de caracterização estrutural. Esses trabalhos são úteis como referências para as análises que realizadas neste trabalho.

O espectro da CLP mostra uma banda em 618 cm^{-1} no espectro experimental atribuído a vibração $\omega(\text{SO}_2)$, observado no espectro teórico em 606 cm^{-1} , juntamente com o modo $\delta(\text{SO}_2)$. As absorções com números de onda em 1084 cm^{-1} , 1.036 cm^{-1} e 703 cm^{-1} no espectro experimental atribuídas aos modos $\nu(\text{SO})$, $\nu(\text{CO})$ e $\nu(\text{NS})$, são observadas no espectro teórico em modos acoplados em 850 cm^{-1} . Como apresentado na Figura 29 e na Tabela 7, modos de estiramento simétrico e assimétrico do grupo sulfonila $\nu_{\text{as,s}}(\text{SO}_2)$ e de estiramento $\nu(\text{CN})$ são destacados em todos os espectros, tanto naqueles obtidos na caracterização experimental como nos espectros calculados. Nesses espectros, pode-se observar que ocorrem alterações nas bandas correspondentes a esses modos no espectro teórico do co-amorfo e no espectro calculado a partir da interação CLP-TRIS.

O espectro experimental CLP revela em 1.712 cm^{-1} uma banda correspondente ao estiramento da carbonila $\nu(\text{C=O})$, ao passo que no espectro teórico da CLP corresponde à 1.767 cm^{-1} . Para este mesmo grupo um recuo da banda é observado no co-amorfo, em 1.570 cm^{-1} e para a interação calculada em 1.762 cm^{-1} .

Já as bandas compreendidas na faixa que vai de 2.976 cm^{-1} a 3.100 cm^{-1} estão associadas ao estiramento simétrico das ligações C–C e simétrico e assimétrico das ligações C-H tanto para a TRIS como para a CLP, em ambos os espectros, teórico e experimental. De forma análoga, nessa mesma faixa tais modos vibracionais são observados nos espectros calculado da interação CLP-TRIS, como é possível observar bandas nessa região do espectro experimental, que podem ser atribuídas ao mesmo grupo. Em números de onda maiores, o modo de estiramento simétrico e assimétrico da amina na TRIS é relatado no espectro experimental em 3.350 cm^{-1} enquanto no teórico o valor é observado em 3.548 cm^{-1} .

Na região de *fingerprint*, a TRIS apresenta banda no espectro experimental situada em 788 cm^{-1} associada ao modo $\omega(\text{NH}_2)$, que por sua vez tem correspondente no espectro teórico à banda em 832 cm^{-1} , e para o co-amorfo e para a interação calculada são identificadas em 867 cm^{-1} e 970 cm^{-1} , respectivamente. Duas bandas em 1.041 e 1.023 cm^{-1} associadas ao estiramento $\nu(\text{CO})$ são observadas no espectro teórico em 1.044 e 1.078 cm^{-1} , presentes em 1.040 cm^{-1} no espectro do co-amorfo.

Também é possível observar bandas de deformação associadas com os modos de flexão $\delta(\text{CH}_2)$ em 1.470 cm^{-1} no espectro experimental para a CLP e para o co-amorfo, enquanto que no espectro teórico para a TRIS são observadas em deformações assimétricas fora do plano nas bandas 1.476 cm^{-1} , 1.381 cm^{-1} e 1.296 cm^{-1} e no experimental é observada em 1.464 cm^{-1} . Para o espectro do co-amorfo, esse grupo surge em 1.465 cm^{-1} e na interação CLP-TRIS calculada está marcadamente representada em 1.470 cm^{-1} . O modo vibracional $\delta(\text{NH}_2)$ na TRIS é observado no espectro teórico em 1.598 cm^{-1} , enquanto na sua caracterização experimental é observada em 1.587 cm^{-1} .

Para números de onda maiores dos espectros, são observados ainda modos vibracionais relativos aos compostos individualmente, bem como modos vibracionais devidos a desvios das bandas antes identificadas. Nesse sentido, observa-se que os principais modos vibracionais são devidos aos estiramentos simétricos e assimétricos do grupo NH_2 da TRIS, identificados em 3.350 cm^{-1} e 3.290 cm^{-1} no espectro experimental, ao passo que no espectro teórico, esse modo é identificado em 3.548 cm^{-1} e 3.460 cm^{-1} , que para os espectros do co-amorfo e da interação calculada é identificado em 3.548 cm^{-1} .

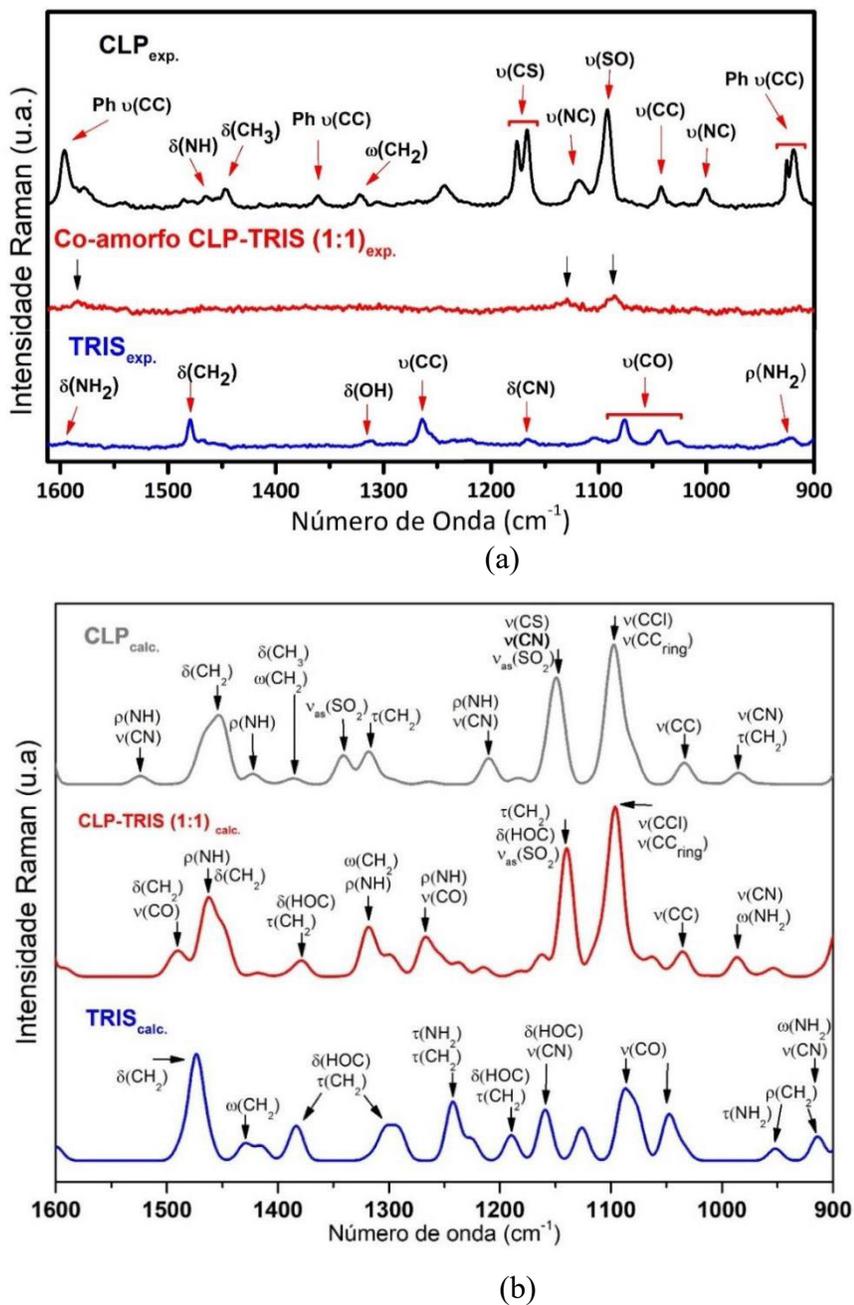
O estiramento N-H relativo à CLP está presente em 3.345 cm^{-1} no espectro experimental e também no espectro teórico, mas em 3.567 cm^{-1} , além disso, no co-amorfo, esse modo vibracional é identificado em 3.358 cm^{-1} , no espectro teórico é observado em 3.412 cm^{-1} e 3.269 cm^{-1} . Por fim, os modos vibracionais de estiramento da hidroxila (OH) da TRIS, cujas bandas são identificadas em 3.166 cm^{-1} no espectro experimental, correspondem as bandas em 3.847 cm^{-1} e 3.800 cm^{-1} no espectro teórico. No co-amorfo essa banda está presente em 3.170 cm^{-1} , enquanto está presente no espectro teórico em 3.840 cm^{-1} , 3.808 cm^{-1} e 3.671 cm^{-1} .

É válido ressaltar que disparidades entre números de onda para as maiores frequências entre os espectros experimentais e espectros teóricos se dá principalmente devido ao fato que todos os espectros experimentais são feitos na fase sólida, considerando as moléculas vizinhas no ambiente químico, enquanto as investigações teóricas são realizadas levando em consideração as moléculas e sua interação de forma isolada e no vácuo.

Os espectros Raman na região de *fingerprint* dos modos internos de vibração são apresentados na Figura 30. Os modos vibracionais associado às bandas dos espectros teóricos

e experimentais de Raman da CLP, da TRIS e da interação CLP-TRIS são apresentados na Tabela 8.

Figura 30. Espectros experimentais de Raman da CLP, da TRIS e da interação CLP-TRIS no co-amorfo (a), e os espectros correspondentes de Raman calculados com método DFT (b).



Fonte: Autoria própria incluindo adaptações de Júnior, 2017.

Tabela 8. Atribuição dos principais modos vibracionais relativos ao espectro Raman da CLP, da TRIS e da interação CLP-TRIS compreendidos na região de 900 a 1600 cm^{-1} .

Modos vibracionais	Número de onda (cm^{-1})					
	CLP		Co-amorfo		TRIS	
	Rec.	Calc.	Rec.	Calc.	Rec.	Calc.
$\delta(\text{NH}_2)$			1586		1593	
$\nu(\text{CC})(\text{anel})$	1596/1361					
$\delta[174]$	1465					
$\rho [174]$		1524/1422 /1210		1460/1318/ 1266		
$\delta(\text{OH})$					1312	
$\nu_{\text{as,s}}(\text{CH}_2)/$ $\delta(\text{CH}_3)$	1447					
$\delta(\text{CH}_2)$		1452		1490/1460	1478	1473
$\nu(\text{CO})$				1490/1266		
$\omega(\text{CH}_2)$	1322			1318		1429
$\nu(\text{C}=\text{C})(\text{anel})$		1096				
$\nu(\text{CCl})$		1096		1096		
$\delta(\text{HOC})$				1378/1139		1383/1297/ 1189/1159
$\nu(\text{NC})$	1119	1524/1210 /1148	1129			1160
$\tau(\text{CH}_2)$		1318/986		1378/1139		1383/1297/ 1241/1189
$\tau(\text{NH}_2)$						1241/951
$\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$		1340/1148		1139		
$\nu(\text{CS})$	1176/1166	1148				
$\nu(\text{SO})$	1091		1085			
$\nu(\text{CO})$					1076/ 1043	1087/1047
$\nu(\text{CC})$	1042/920	1033			1263	
$\nu(\text{NC})$	1002	986			1165	913
$\rho(\text{CH}_2)$						913
$\rho(\text{NH}_2)$					921	
$\omega(\text{NH}_2)$						913

As principais bandas no espectro de Raman e seus modos vibracionais correspondentes são bem correlacionados entre os espectros teóricos e experimentais, onde pode ser destacado algumas bandas características dos compostos, como os estiramentos das ligações C=C no anel aromático da CLP, observado em 1042 cm^{-1} no espectro experimental. Além desse modo nesse espectro, é notório ainda para a CLP as bandas situadas em 1091 cm^{-1} e um dubleto 1176 cm^{-1} , atribuídos aos modos de estiramentos das ligações S-O e C-S,

respectivamente. Analogamente, no espectro teórico o estiramento da ligação CC no anel aromático da CLP é observado em 1033 cm^{-1} , enquanto a banda em 1096 cm^{-1} está relacionada aos estiramentos das ligações C=C no anel aromático e da ligação C-Cl, e o modo de estiramento da ligação C-S ocorre de modo combinado com estiramentos C-N e do grupo SO₂ situado em 1148 cm^{-1} .

Em uma análise similar, as bandas no espectro experimental de Raman da TRIS revelam modos vibracionais distinguíveis de baixa intensidade, os quais são identificados, tais como os deslocamentos simétricos no plano ρ do grupo NH₂ em 921 cm^{-1} . Além desse, outros modos de vibração em 1.076 cm^{-1} e 1.043 cm^{-1} podem ser atribuídos aos estiramentos da ligação C-O, para o estiramento simétrico das ligações C-C em 1263 cm^{-1} , e para deslocamentos simétricos no plano do grupo CH₂.

No espectro do experimental do co-amorfo há uma ausência quase que total de bandas, o que pode ser entendido como resultado da natureza amorfa do material obtido. Nesse espectro é possível destacar três bandas de baixa intensidade, que são atribuídas aos estiramentos das ligações S-O e N-C, em 1.085 cm^{-1} e 1.129 cm^{-1} , respectivamente, além de outra em 1586 cm^{-1} , atribuída à deformação angular do grupo NH₂.

Por outro lado, o espectro Raman teórico revela em grande riqueza de detalhes muitas bandas e seus respectivos modos vibracionais. Desse modo, para o espectro da CLP as bandas que no espectro experimental são atribuídas aos estiramentos de S-O e N-C, correspondem a modos acoplados de estiramento das ligações C-Cl e CC do anel aromático em 1096 cm^{-1} , enquanto em 1.148 cm^{-1} estão presentes os modos de estiramento das ligações C-S, C-N e do grupo SO₂.

Para a terceira banda de maior intensidade, verifica-se a ocorrência da deformação angular do grupo CH₂ situada em 1.452 cm^{-1} . É válido ainda destacar a ocorrência de bandas relativas a deformações assimétricas do grupo amida (N-H) situadas em 1.422 cm^{-1} e 1.524 cm^{-1} juntamente com o estiramento CN. Semelhantemente ao espectro da CLP, pode-se também evidenciar uma maior variedade de bandas no espectro da TRIS com seus correspondentes modos vibracionais. Nele, destaca-se como principais bandas de maior intensidade aquelas situadas em 1087 cm^{-1} e 1047 cm^{-1} relacionadas ao estiramento das ligações C-O, comprovando as observações feitas no espectro experimental. Próximo, há uma banda correspondente a deformação angular das ligações HOC combinadas com

estiramento da ligação CN localizada em 1.159 cm^{-1} . Em 1.241 cm^{-1} , evidencia-se a presença de bandas dos modos de torção em um movimento assimétrico fora do plano devido aos grupos NH_2 e CH_2 . Em maior intensidade e frequência, destaca-se ainda o modo vibracional de deformação angular de CH_2 em 1.473 cm^{-1} .

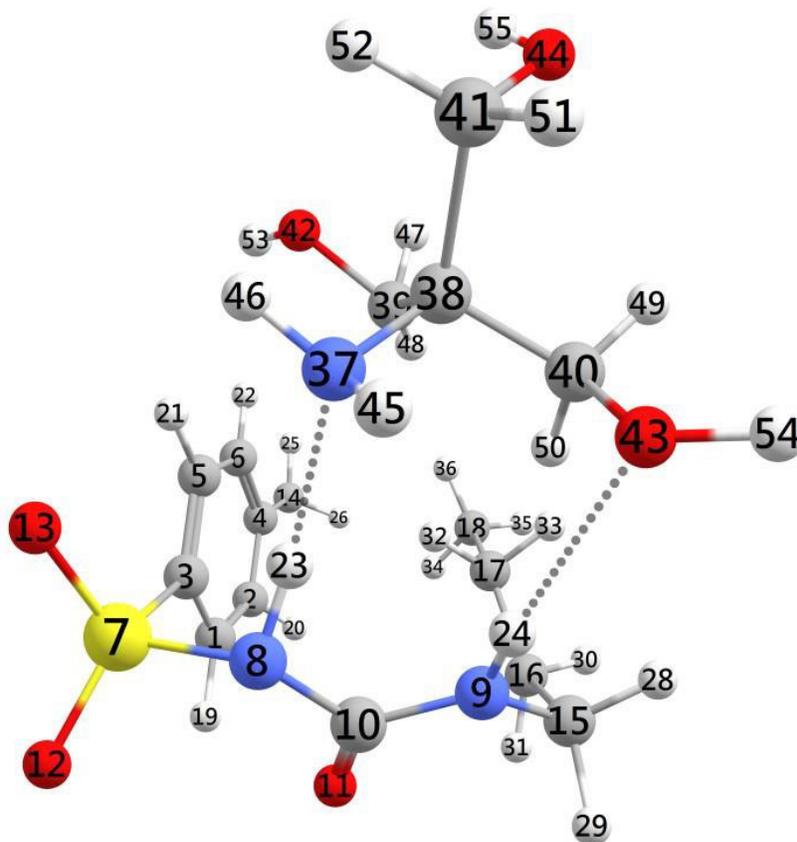
Muitas alterações de bandas são observadas no espectro teórico da interação CLP-TRIS. Observa-se uma mistura de bandas relativas ao estiramento da ligação CN e o deslocamento simétrico fora do plano do grupo NH_2 . De igual forma, em 1.139 cm^{-1} , observa-se uma combinação de $\delta(\text{HOC})$, $\tau(\text{CH}_2)$ e $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$, enquanto o estiramento devido a ligação C-Cl permanece em 1.096 cm^{-1} . Destaca-se dentre os demais modos e suas respectivas bandas, os deslocamentos e surgimentos de deformações assimétricas devido ao grupo amida (N-H) situados em 1.266 cm^{-1} , 1.318 cm^{-1} e 1.460 cm^{-1} , com destaque para a última banda citada quanto sua intensidade no espectro.

5.5. ESTUDO TEÓRICO DA INTERAÇÃO INTERMOLECULAR TBM-TRIS.

A partir dos estudos de síntese e caracterização do co-amorfo TBM-TRIS obtido por SÁ, 2018 [12], o presente trabalho foi realizado a fim de obter propriedades físico-químicas a partir de um estudo teórico da TBM e de sua interação com a TRIS, realizados com o emprego da DFT.

Os cálculos das possíveis interações intermoleculares da TBM com a TRIS foram feitos considerando múltiplas abordagens, partindo principalmente dos mapas de potencial eletrostático e principalmente das regiões com os valores de potencial máximo e de potencial mínimo calculados. Partindo-se dessas evidências, observou-se que tais pontos são aqueles que realmente estão mais propensos a estarem envolvidos no estabelecimento de interações intermoleculares, como mostra a Figura 31, em que as ligações de hidrogênio são representadas pelas linhas pontilhadas entre átomos participantes.

Figura 31. Interação TBM-TRIS estudada a partir de cálculo computacional empregando-se o funcional DFT ω B97x-D e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), no vácuo.



Fonte: Autoria própria.

Essa interação mais favorável ocorre com o estabelecimento de duas ligações de hidrogênio entre os dois compostos, conforme representado pelas linhas pontilhadas na Figura 31. Os valores de variação de entalpia (ΔH), energia de ponto zero (ΔE_{ZPE}) e variação de energia livre de Gibbs (ΔG) de interação foram calculados de acordo com a equação descrita na metodologia. O valor calculado de ΔH é -17,43 kcal/mol, enquanto ΔG tem valor igual a -3,64 kcal/mol e ΔE_{ZPE} , considerando o erro de superposição de base (BSSE) é igual a -15,84 kcal/mol, o que endossa a ocorrência de uma interação favorável [49].

Para auxiliar a análise da estabilidade da interação, foram tomados ainda parâmetros geométricos que suportam a formação de ligações de hidrogênio. Da geometria otimizada para o sistema TBM-TRIS, foi observada uma distância de 2,15 Å entre os átomos H(24) e O(43), na ligação de hidrogênio N(9)–H(24)···O(43), com um ângulo de ligação de hidrogênio de 159,71°. Foi encontrado a distância de 1,85 Å entre os átomos H(23) e N(37),

correspondendo à ligação de hidrogênio N (8)–H(23)⋯N(37), com um ângulo de ligação de hidrogênio de 174,41°. De acordo com a literatura e como já discutido no presente trabalho, as distâncias entre os átomos na faixa de 1,5 a 2,2 Å, na interação, e os ângulos de ligação relatados sugerem a formação de ligação de hidrogênio [163].

Para um estudo mais aprofundado da interação entre as duas moléculas, foram analisados ainda os índices globais de reatividade da TBM e TRIS, apresentados na Tabela 9. Ambos os compostos são estáveis, com largos valores de $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$, que também refletem a sua natureza dura [165].

Tabela 9. Descritores globais de reatividade TBM e TRIS

Parâmetro	Formula	TRIS	TBM
IP	$IP = -E_{\text{HOMO}}$	8,776	9,192
EA	$EA = -E_{\text{LUMO}}$	-0,952	-0,558
χ	$\chi = \frac{IP + EA}{2}$	3,912	4,317
μ	$\mu = -\chi$	-3,912	-4,317
η	$\eta = \frac{IP - EA}{2}$	4,864	4,875
σ	$\sigma = 1/2\eta$	0,103	0,102
ω	$\omega = \mu^2/2\eta$	1,573	1,911

Embora os valores de potencial químico dos compostos sugiram que os mesmos sejam estáveis, observa-se uma maior estabilidade da TBM em relação à TRIS. A diferença entre os potenciais químicos não são grandes o suficiente para a ocorrência de uma reação química. Ao invés disso, pressupõe-se o estabelecimento de interações intermoleculares entre os dois compostos [67]. Ao se analisar os índices de eletrofilicidade desses compostos, observa-se que o maior valor de ω para a TBM indica que ela tende a atuar um agente eletrofílico, quando comparado com o valor de ω para a TRIS, que na interação se comporta como um agente nucleofílico.

Ao analisar da geometria otimizada da interação TBM-TRIS, mostrada na Figura 31, observa-se que ambas as amidas da TBM atuam como grupos eletrofílico através do átomo

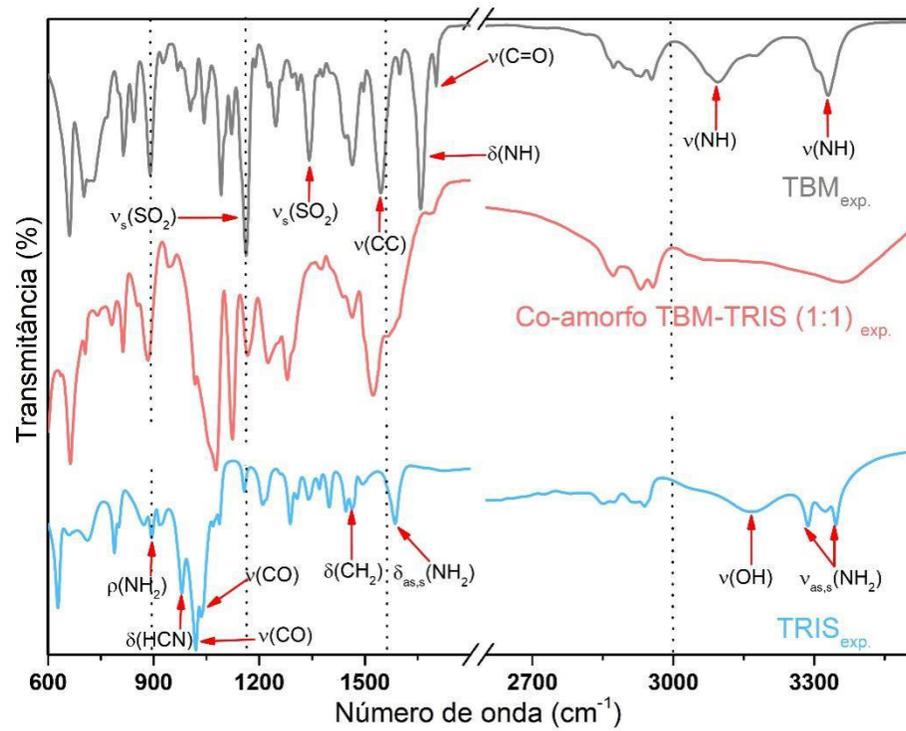
de hidrogênio, frente aos átomos de nitrogênio e oxigênio da TRIS que atuam como sítios nucleofílico. Esses mesmos grupos, de acordo com os parâmetros geométricos de distância e ângulos entre grupos em interações intermoleculares, formam pares doador-aceitador no estabelecimento de ligações de hidrogênio. Esses resultados são ainda corroborados com as propriedades eletrônicas das cargas parciais e o MEP, quanto a atribuição do caráter nucleofílico e eletrofílico dos grupos em ambos os compostos, TBM e TRIS.

5.5.1. Espectros teóricos e experimentais da TBM, da TRIS e da interação TBM-TRIS.

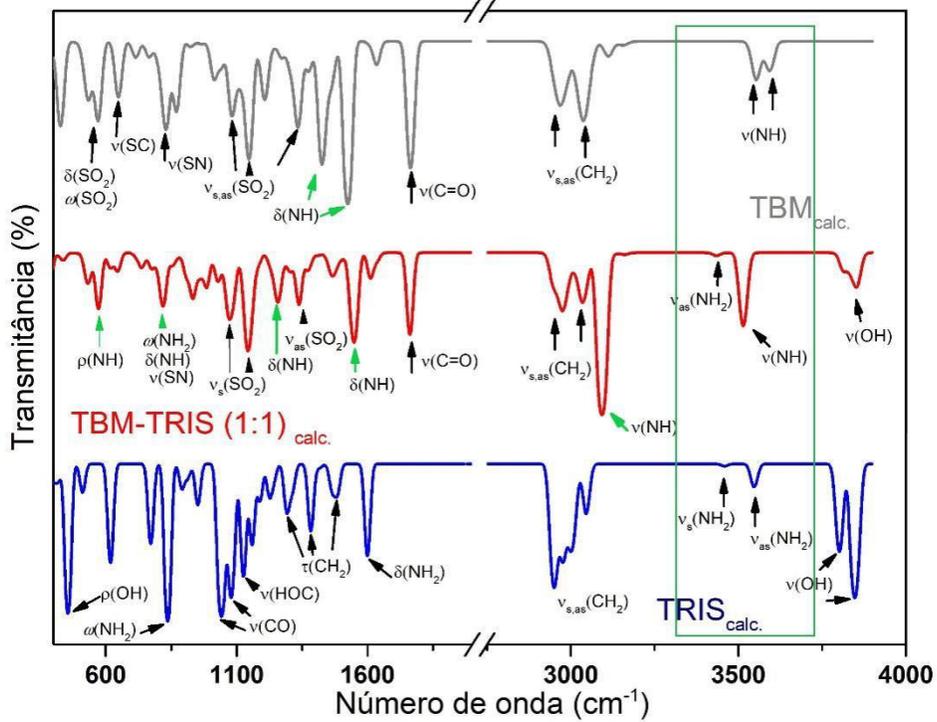
No trabalho realizado por SÁ, 2018 [12], foi obtido o co-amorfo da TBM com a TRIS e o material foi caracterizado por espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier e espectroscopia Raman. Com o desenvolvimento dos estudos teóricos realizados no presente trabalho, esses espectros experimentais são analisados e novas informações a respeito de estrutura e propriedades do material foram obtidas, a partir dos espectros teóricos, provenientes do estudo computacional, realizado com o uso do funcional DFT ω B97x-D e do conjunto de funções de base 6-311++G(d,p). Os espectros teóricos foram tratados e o resultado final foi obtido utilizando o fator de correção de 0,975.

Os espectros de infravermelho teóricos e experimentais obtidos são apresentados na Figura 32. Os modos vibracionais associados às bandas do espectro de infravermelho da TBM, da TRIS e da interação TBM-TRIS, determinados tanto a partir do estudo teórico quanto do experimental são apresentados na Tabela 10.

Figura 32. Espectros FTIR experimentais da TLB, da TRIS e da interação TLB-TRIS no co-amorfo (a), e os espectros FTIR teóricos correspondentes, calculados com uso da DFT (b).



(a)



(b)

Fonte: Autoria própria incluindo adaptações de Sá, 2018.

Tabela 10. Atribuição dos principais modos vibracionais relativos ao espectro de infravermelho da TBM, da TRIS e da interação TBM-TRIS compreendidos na região de 400 a 4000 cm^{-1}

Modos vibracionais	Número de onda (cm^{-1})					
	TBM		Co-amorfo		TRIS	
	Rec.	Calc.	Rec.	Calc.	Rec.	Calc.
$\nu(\text{OH})$			3366	3851	3166	3800/3847
$\nu(\text{NH})$	3329/3097	3592/3551		3515		
$\nu_s(\text{NH}_2)$				3432	3290	3460
$\nu_{as}(\text{NH}_2)$					3350	3548
$\nu_{as,s}(\text{CH}_2)$		3035/2969		3035/2972		3048/2950
$\nu(\text{CH}_3)$	2922/2959					
$\nu(\text{C}=\text{O})$	1702	1763	1576	1763		
$\nu(\text{C}=\text{C})(\text{anel})$	1546					
$\delta_{as,s}(\text{NH}_2)$					1587	1598
$\delta(\text{NH})$	1662	1523/1424	1576	1570/1497 /1253		
$\tau(\text{CH}_2)$						1476/1381/ 1296
$\delta(\text{CH}_2)$					1464	
$\nu_{s,as}(\text{SO}_2)$	1344/1160	1337/1145 /1084	1122/ 1280	1339/1147 /1074		
$\nu(\text{C}-\text{N})$	1042					
$\nu(\text{SO})$	1242					
$\nu(\text{HOC})$						1125
$\nu(\text{CO})$					1041/ 1023	1044/1078
$\delta(\text{HNC})$					980	
$\delta(\text{HCC})$					895	
$\omega(\text{NH}_2)$				816	895	833
$\nu(\text{SN})$		872/832		816		
$\delta(\text{NH})$				816		
$\nu(\text{SC})$		651				
$\omega(\text{SO}_2)$		573				
$\delta(\text{SO}_2)$		531				
P(NH)		426		570		
$\rho(\text{OH})$						455

Estudos diversos envolvendo a TBM têm sido realizados, com a obtenção de novos polimorfos e dispersões sólidas multicomponentes, com a devida caracterização dos materiais obtidos. Nesse sentido, espectros da TBM foram investigados detalhadamente por Sert et al., 2015, onde por meio da análise de espectros de infravermelho e Raman da fase sólida e por meio de cálculos computacionais *ab initio*, pôde-se fazer a atribuição segura dos modos vibracionais [141], que por sua vez são coerentes com estudos realizados

anteriormente, como o desenvolvido por Veiga et al., 2001, que investigou o espectro Raman da TBM e de sua mistura binária com ciclodextrina [142].

Por suas semelhanças, os resultados das atribuições dos modos vibracionais dos espectros de infravermelho e Raman realizados por Karakaya *et al.*, 2015, com a GLZ [165], e dos resultados espectroscópicos de mesma técnica utilizado por Chesavol *et al.*, 2018, com a CLP [131], suportam a caracterização de bandas obtidas nos espectros experimentais e teóricos apresentados neste trabalho para a TBM.

No espectro experimental na Figura 32a são mostradas as atribuições das principais bandas. Para a TBM pode-se destacar os estiramentos simétrico e assimétrico correspondentes ao grupo SO_2 situados em 1.160 cm^{-1} e 1.344 cm^{-1} . Em 1.546 cm^{-1} é identificado o estiramento das ligações CC no anel aromático, e na sequência o modo de deformação angular relativo ao grupo amida (N–H) está situado em 1.662 cm^{-1} . Por último, nessa faixa, o estiramento da carbonila (C=O) é localizado em uma banda de baixa intensidade, igual a 1.702 cm^{-1} . Em frequências maiores, são encontradas bandas de estiramento de N–H em 3329 cm^{-1} e 3097 cm^{-1} .

Ao analisar o espectro experimental da TRIS, observa-se as bandas correspondentes aos modos de estiramento simétrico das ligações C–O situados em 1.041 e 1.023 cm^{-1} , e próximo, em 980 cm^{-1} , são atribuída a uma deformação angular das ligações HCN. Em uma banda de baixa intensidade, situada em 1.587 cm^{-1} é verificada a ocorrência de uma deformação angular do grupo NH_2 , e para números de onda maiores uma banda ampla é identificada como correspondente a estiramentos simétricos das hidroxilas (OH), situadas em 3.166 cm^{-1} . Por último, duas bandas próximas situadas em 3.290 cm^{-1} e 3.350 cm^{-1} são atribuídas a estiramentos simétricos e assimétricos do grupo NH_2 .

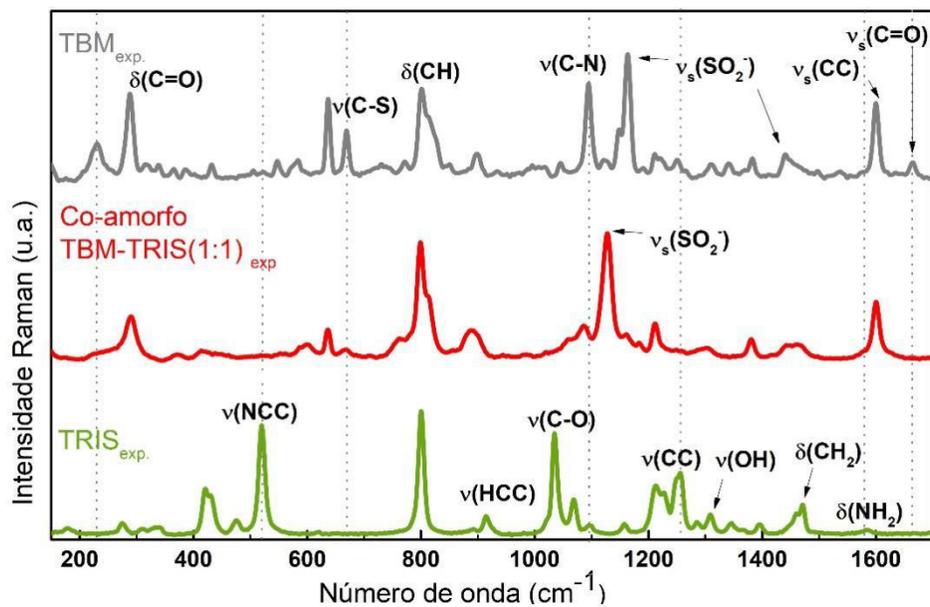
Na análise do co-amorfo há diferenças espectrais significativas em relação aos compostos de partida, considerando uma mistura diversa de bandas. Contudo, foi atribuída ao estiramento de OH uma banda larga, em 3.366 cm^{-1} . Além dessa alteração, pode-se mencionar ainda um alargamento da banda situada em 1576 cm^{-1} , que é atribuída a uma sobreposição de modos vibracionais de deformação angular e estiramento dos grupos amida (N–H) e C=O provenientes da TBM. Por fim, atribui-se as bandas situadas em 1.122 cm^{-1} e 1.280 cm^{-1} aos estiramentos simétrico e assimétrico do grupo SO_2 .

Nos espectros teóricos, a maior definição das bandas permite fazer uma atribuição mais detalhada dos principais modos vibracionais característicos dos compostos e um estudo mais aprofundado da interação. Para a TBM, as bandas próximas em 573 cm^{-1} e 531 cm^{-1} são atribuídas aos modos de deformação simétrica fora do plano e assimétrico no plano do grupo SO_2 , também associado a estiramentos simétrico e assimétrico em 1.145 cm^{-1} , 1.084 cm^{-1} e em 1.337 cm^{-1} . O grupo amida (N–H) também recebe destaque, sendo observado em deformações angulares no plano situado em 1.523 cm^{-1} e 1.424 cm^{-1} . Em números de onda maiores, esse mesmo grupo é evidenciado em 3.529 cm^{-1} e 3.551 cm^{-1} .

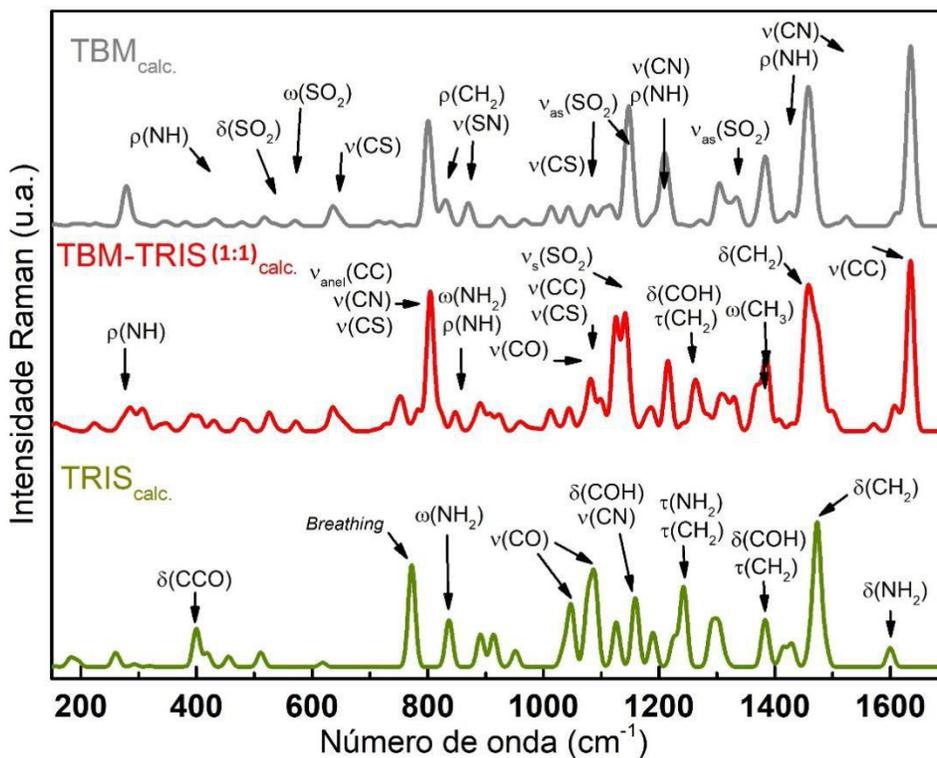
Na interação calculada TBM-TRIS, a banda relativa ao estiramento da hidroxila aparece deslocada para 3.851 cm^{-1} , e de igual maneira o estiramento simétrico do grupo NH_2 , é desviado para 3.432 cm^{-1} . Estiramentos do grupo amida (N–H) mostram-se pronunciados nesse espectro, correspondentes às bandas que são observadas em 1.570 cm^{-1} e 1.497 cm^{-1} , bem como também se conserva a deformação simétrica no plano em uma banda situada em 1.570 cm^{-1} , 1.497 cm^{-1} e 1.253 cm^{-1} . Os estiramentos simétrico e assimétrico do grupo SO_2 são identificados em 1.339 cm^{-1} , 1.147 cm^{-1} e 1.074 cm^{-1} . Em menores números de onda, observa-se a ocorrência de uma sobreposição de modos vibracionais, situado em 816 cm^{-1} , ao lado de uma deformação assimétrica no plano para o grupo NH em 570 cm^{-1} .

Os espectros teóricos e experimentais de Raman da TBM, da TRIS e do co-amorfo, com as atribuições de bandas associadas aos principais modos vibracionais, estão apresentados na Figura 33, e também estão contemplados na Tabela 11.

Figura 33. Espectros experimentais de Raman da TLB, da TRIS e da interação TLB-TRIS no co-amorfo (a), e os espectros teóricos correspondentes, calculados empregando-se a DFT (b).



(a)



(b)

Fonte: Autoria própria incluindo adaptações de Sá, 2018.

Tabela 11. Atribuição dos principais modos vibracionais relativos ao espectro Raman da TBM, TRIS e TBM-TRIS compreendidos na região de 150 a 1700 cm^{-1} .

Modos vibracionais	Número de onda (cm^{-1})					
	TBM		Co-amorfo		TRIS	
	Rec.	Calc.	Rec.	Calc.	Rec.	Calc.
$\delta(\text{CH}_2)$				1.460	1.476	1.471
$\omega(\text{CH}_3)$		1.383		1.387		
$\delta(\text{CH}_3)$		1.458				
$\nu(\text{C=O})$	1.665					
$\nu(\text{C=C})(\text{anel})$	1.599	1.634		1.634		
$\delta(\text{NH}_2)$				1.610	1584	1.600
$\rho(\text{NH})/\nu(\text{CN})$		1.210		1.262		1.160
$\tau(\text{CH}_2)/\delta(\text{COH})$				1.262		1.383/1.298 /1.160
$\tau(\text{CH}_2)/\tau(\text{NH}_2)/\delta(\text{COH})$						1.241
$\nu(\text{CN})/\delta(\text{COH})$						1.160
$\nu_{\text{s,as}}(\text{SO}_2)$	1.140/1.43 8	1.147	1.125	1.147/1.08 2		
$\nu(\text{CN})$	1.090	1.147				
$\delta(\text{CH})$	800					
$\nu(\text{CS})$	670/636			1.147		
$\nu(\text{SN})$		870				
$\delta(\text{C=O})$	290					
$\nu(\text{OH})$					1.309	
$\nu(\text{CC})$					1.257	
$\nu(\text{CO})$				1.082	1.033/ 1.067	1.087/1.047
$\nu(\text{HNC})$					916	
<i>Breathing</i>						772
$\delta(\text{NCC})$					519	
$\delta(\text{CCO})$						401
$\omega(\text{NH}_2)$				856		836
$\nu(\text{CC})$		800		800		
$\nu(\text{CS})$		800		800		
$\nu(\text{SN})$		800		800		
$\rho(\text{NH})$				856/280		
$\delta(\text{CCC})$		636		638		
$\nu(\text{CS})$		276				

Dentre as diversas bandas assinaladas nos espectros Raman, em uma diversidade de modos vibracionais para os mais variados grupos moleculares. Destacam-se as correspondentes aos modos de estiramento simétrico e assimétrico do grupo SO_2 , juntamente

ao estiramento da ligação CN para a TBM e no sistema TBM-TRIS atribuídas às bandas 1.147 cm^{-1} no espectro teórico e o surgimento em 1.082 cm^{-1} para a interação, ao passo que o estiramento assimétrico de SO_2 é relatado nos espectros experimentais nas bandas 1.140 cm^{-1} , 1.438 cm^{-1} para a TBM, e em 1.125 cm^{-1} para o co-amorfo TBM-TRIS.

Uma combinação de modos vibracionais no espectro teórico dos modos de estiramentos das ligações S–N, C–S e C–C para a TBM é observada em 800 cm^{-1} , e estando presente em mesmo número de onda para a interação calculada TBM-TRIS. No espectro experimental, essa banda é relatada para flexões do grupo CH. O estiramento da ligação C–S é observado nas bandas 670 cm^{-1} e 636 cm^{-1} no espectro experimental. A banda mais intensa no espectro Raman teórico tanto para a TBM como para a interação TBM-TRIS é atribuída aos estiramentos das ligações C–C no anel aromático situado em 1.634 cm^{-1} ao passo em que é relatado para o espectro experimental em 1.599 cm^{-1} [71, 80].

Bandas atribuídas a modos vibracionais de grupos da TRIS também são observados no espectro da interação TBM-TRIS. Flexões do grupo CH_2 , são observados em 1.471 cm^{-1} no espectro teórico, sendo ainda relatado em 1.476 para o espectro experimental. Já na interação calculada, esse mesmo modo aparece localizada em 1.460 cm^{-1} estando ainda fortemente relacionado as flexões do grupo CH_3 da TBM, que no espectro teórico é relatado em 1458 cm^{-1} e 1383 cm^{-1} , e para a interação surge em 1387 cm^{-1} .

Torções dos grupos CH_2 e NH_2 que são relatadas para a TRIS em 1.241 cm^{-1} , dão lugar a torção CH_2 juntamente a deformações da amida e estiramento da ligação C–N proveniente da TBM na interação TBM-TRIS em 1.262 cm^{-1} . A banda situada em 856 cm^{-1} , da interação TBM-TRIS é devido aos grupos amida e amina em deformações fora e dentro do plano de ligação. Deformações angulares entre os átomos de carbono no anel aromático da TBM em 636 cm^{-1} também estão presentes para a interação calculada. Por último, estiramento da ligação C–S observada na TBM em 276 dão lugar a deformações no grupo amida, situadas em 280 cm^{-1} .

5.6. COMPARATIVO DE PARÂMETROS CALCULADOS NO ESTUDO DE INTERAÇÕES CLP-TRIS E TBM-TRIS

Todas as interações consideradas no presente trabalho foram estudadas a partir do cálculo das variações de entalpia, energia livre de Gibbs e de energia eletrônica total corrigida com energia de ponto zero associadas a cada uma das interações fármaco-coformador. No caso dos dois sistemas estudados, CLP-TRIS e TBM-TRIS, foi confirmada a ocorrência de interações fármaco-coformador por meio da formação de ligações de hidrogênio. Estas interações são responsáveis por manter as moléculas do fármaco e do conformador próximas, em cada um dos materiais amorfos preparados em laboratório, contribuindo para a estabilidade dos mesmos [160, 161].

Considerando os resultados apresentados nas seções 5.4. e 5.5 para as interações entre cada um dos fármacos hipoglicemiantes com o conformador TRIS, pode-se estabelecer um comparativo entre essas mesmas interações, considerando principalmente os parâmetros termodinâmicos apresentados na Tabela 13.

Tabela 12. Comparativo dos parâmetros termodinâmicos das interações fármaco-coformador estudadas dos hipoglicemiantes orais.

CLP-TRIS				TBM-TRIS					
#	ΔG	ΔH	ΔE_{ZPE}	Característica	#	ΔG	ΔH	ΔE_{ZPE}	Característica
1°	-7,91	-19,92	-17,88	3 ligações de hidrogênio	1°	-3,64	-17,43	-15,62	2 ligações de hidrogênio
2°	-5,48	-17,50	-15,73	1 ligação de hidrogênio	2°	-3,46	-18,15	-15,91	2 ligações de hidrogênio
3°	-5,18	-17,50	-15,80	2 ligações de hidrogênio					

Valores de ΔG , ΔH e ΔE_{ZPE} dados em kcal/mol.

Em geral, as variações de ΔH , ΔG e ΔE_{ZPE} calculadas para as interações CLP-TRIS estudadas são mais negativas que as variações nos mesmos parâmetros para as interações TBM-TRIS consideradas. Isto indica que as interações CLP-TRIS são mais intensas que as

interações TBM-TRIS, o que conseqüentemente faz com que o material preparado a partir da interação entre a CLP e a TRIS seja mais estável, com menor probabilidade de recristalização.

Isso corrobora os resultados experimentais obtidos por nossos colaboradores a partir da análise dos materiais co-amorfos CLP-TRIS e TBM-TRIS, em trabalhos desenvolvidos anteriormente por integrantes do grupo NUPFARQ do PPGCM da UFMA. No caso do co-amorfo da CLP-TRIS (1:1), caracterizações térmicas de calorimetria exploratória diferencial revelam um aumento da temperatura de transição vítrea (t_g) do material co-amorfo obtido em relação ao fármaco puro, de 16°C para 107,57°C, enquanto a temperatura de transição vítrea (t_g) do co-amorfo TBM-TRIS corresponde a 84°C [166].

A estabilidade dos materiais co-amorfos foi ainda corroborada em termos de um difratograma de raios-X em um intervalo de tempo para verificação de mudanças de fase. Nesse sentido, verificou-se que o co-amorfo CLP-TRIS (1:1) manteve-se estável por um período de até 119 dias e o co-amorfo TBM-TRIS (1:1) manteve-se estável por um período menor, de até 90 dias.

Os resultados dos testes de solubilidade aquosa realizados nos trabalhos anteriores mencionados, com os co-amorfos CLP-TRIS (1:1) e TBM-TRIS (1:1), revelam que ambos apresentaram um aumento de sua solubilidade quando comparado com o fármaco puro. O co-amorfo CLP-TRIS (1:1) revelou-se 11 vezes mais solúvel que a CLP pura, e o co-amorfo TBM-TRIS (1:1) apresentou uma solubilidade cerca de duas vezes maior que a TBM pura.

Parâmetros estruturais foram analisados, confirmando a ocorrência da formação de ligações de hidrogênio tanto nas interações CLP-TRIS quanto nas interações TBM-TRIS e índices de reatividade química calculados também foram usados no estudo das interações. Os valores de eletrofilicidade calculados nos ajudam também a compreender essas interações, sendo os mesmos apresentados resumidamente na Tabela 12, mostrada abaixo. Observa-se que a CLP apresenta uma maior propensão a receber elétrons da TRIS, a partir da análise dos dados.

Tabela 13. Comparativo de valores de parâmetros de reatividade calculados, em eV, no estudo das interações fármaco-coformador dos hipoglicemiantes orais consideradas no presente trabalho.

Eletrofilicidade	
ω_{CLP}	2,185
ω_{TBM}	1,911
ω_{TRIS}	1,573

Esses resultados apontam para uma tendência maior da CLP atuar como um acceptor de elétrons na interação com a TRIS. Observamos ainda que esta tendência é mais acentuada no caso CLP que no caso da TBM, ainda que esta última também possa atuar como um acceptor de elétrons. Isso é justificado já que a CLP apresenta um valor mais alto de eletrofilicidade, enquanto a TBM possui um valor baixo deste mesmo parâmetro. Assim, a CLP, teoricamente, apresenta maior tendência de atuar como um acceptor de elétrons na interação com a TRIS, quando comparada com a TBM.

6. CONCLUSÕES

Neste trabalho foram investigadas propriedades estruturais, termodinâmicas, eletrônicas e vibracionais de fármacos hipoglicemiantes utilizados no tratamento de portadores de *diabetes mellitus* tipo II, CLP e TBM, considerando ainda a investigação dessas mesmas propriedades da TRIS, utilizada como conformador na obtenção de dispersões sólidas dos fármacos. Na sequência, foram estudadas as interações fármaco-coformador para cada um dos fármacos hipoglicemiantes, a partir de sítios específicos de interação, com provável envolvimento nas interações intermoleculares entre os compostos citados. O estudo teórico realizado com o uso do funcional DFT $\omega\text{B97x-D}$ em associação com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), considerando-se também o efeito de solvatação em metanol, com o uso do método de solvatação implícita IEFPCM.

Para todos os compostos aqui investigados, os valores de energia livre de solvatação em metanol calculados confirmam a afinidade desses compostos em relação ao metanol como solvente, mostrando-se termodinamicamente favorável a obtenção de soluções de cada um dos compostos, individualmente. Isto também confirma que o metanol é uma boa escolha, favorecendo a interação fármaco-coformador em solução, que promova a formação dos

materiais co-amorfos a partir da eliminação do solvente por evaporação lenta para a TBM e pelo método de suspensão para a CLP.

Propriedades eletrônicas da CLP, TBM e TRIS foram estudadas, com cálculo das cargas atômicas parciais usando o modelo de Mulliken e o modelo CHELPG, além dos vetores momento de dipolo e dos mapas de potencial eletrostático (MEP) dos três compostos. Esses resultados se destacam devido à sua importância para o subsequente estudo das interações fármaco-coformador. Assim, os grupos mais propensos a estarem envolvidos em interações intermoleculares foram identificados, quanto prováveis grupos doadores de próton e aceptores de próton, no estabelecimento de ligações de hidrogênio.

A partir das propriedades eletrônicas investigadas, foi observado que para todos os fármacos hipoglicemiantes o grupo sulfonilureia apresentou, em torno de seus átomos de oxigênio e nitrogênio, uma tendência marcadamente nucleofílica, conforme apontado pelos valores das cargas atômicas parciais calculadas em termos do modelo CHELPG. A quantificação local do potencial no MPE revela os pontos de mínimo também sobre os átomos deste grupo, reforçando seu caráter nucleofílico. Os pontos de máximo do MPE também foram quantificados junto ao mesmo grupo, situados em torno dos átomos de hidrogênio das amidas e ao redor do átomo de enxofre, destacando-se como regiões suscetíveis a ataques eletrofílicos. Tais evidências reforçam que este é um grupo ativo nos processos de reatividade e no estabelecimento de interações intermoleculares.

A TRIS apresenta uma estrutura simétrica que reflete distribuição aproximadamente uniforme das cargas atômicas parciais calculadas com CHELPG. Essas cargas apresentam maiores intensidades identificada junto aos átomos mais eletronegativos, oxigênio e nitrogênio, que juntamente com o MEP calculado para a TRIS, são apontados como sendo ativos em processos de reação nucleofílica e como prováveis sítios de interação, atuando como próton-aceitadores. Além disso, a baixa intensidade do seu momento de dipolo reforça a simetria da distribuição das cargas parciais atômicas em sua estrutura.

O estudo de orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO e o $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ dos compostos possibilitaram a determinação de seus índices de reatividade química. Para todos os compostos aqui investigados, observa-se valores de $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ altos, o que aponta para uma boa estabilidade química de todos os compostos, o que é endossado pelos resultados dos índices de reatividade de potencial químico μ , dureza η e maciez σ . Os índices de

eletrofilicidade ω e os potenciais químicos μ dos compostos mostram a tendência da CLP e da TBM atuarem como agentes eletrofílicos em relação a TRIS.

Das interações fármaco-coformador calculadas, são apresentadas aquelas que se mostraram termodinamicamente mais favoráveis, tomando-se como parâmetro a variação da energia livre de Gibbs e da energia eletrônica total corrigida com energia de ponto zero, considerando também o erro de superposição de base – BSSE. A partir dos valores observa-se que as interações CLP-TRIS e TBM-TRIS são favoráveis. Os valores obtidos e parâmetros estruturais confirmam a formação de ligações de hidrogênio entre os hipoglicemiantes e a TRIS. Logo, esses resultados endossam resultados experimentais e reafirmam a estabilidade dos materiais co-amorfos obtidos.

Os espectros de infravermelho e Raman dos compostos isolados e de suas interações foram calculados empregando-se a DFT e os resultados foram analisados com base em dados obtidos experimentalmente, realizados em pesquisas anteriores por colaboradores integrantes do grupo NUPFARQ no PPGCM.

Para a interação CLP-TRIS, da análise do espectro experimental de FTIR podem ser destacados deslocamentos e alargamentos de bandas associados a grupos envolvidos na formação de ligações de hidrogênio. Essas atribuições estão em boa concordância com desvios de bandas observados nos espectros teóricos, relacionando os mesmos grupos funcionais que foram destacados na análise do espectro experimental como participantes da interação calculada. De maneira análoga, os espectros calculados para a interação TBM-TRIS estão em bom acordo com os espectros obtidos experimentalmente, contribuindo para a caracterização detalhada do sistema e para melhor compreensão das interações na formação das dispersões sólidas investigadas

Os resultados dos índices de reatividade química de cada um dos fármacos, e do conformador TRIS indicam que a interação da CLP com a TRIS é mais favorável, quando comparada à interação da TBM com a TRIS, o que também é confirmado a partir dos parâmetros termodinâmicos calculados. Esses resultados também estão em acordo com resultados experimentais, confirmando que a dispersão sólida CLP-TRIS é mais estável que a dispersão sólida TBM-TRIS.

7. PERSPECTIVAS PARA TRABALHOS FUTUROS

- Realizar estudos de interações fármaco-coformador de novas dispersões sólidas, empregando-se a mesma metodologia empregada neste trabalho;
- Realizar cálculos de dinâmica molecular no estudo de interações fármaco-coformador de novas dispersões sólidas;
- Realizar cálculos de análise topológica baseados na Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (do inglês, *Quantum Theory of Atoms in Molecules* - QTAIM).

REFERÊNCIAS

1. ANNA, S.; *et al.* Métodos de Modelagem Molecular para Estudo e Planejamento de Compostos Bioativos: Uma Introdução. **Revista Virtual de Química**. v. 1, p. 49-57, 2009. DOI: 10.5935/1984-6835.20090007
2. DILABIO, G. A.; OTERO-DE-LA-ROZA, A. Noncovalent Interactions in Density-Functional Theory. **Reviews in Computational Chemistry**. v. 29, p. 1-97, 2014. DOI: 10.1002/9781119148739.ch1
3. ABRAMOV, Y.A., Computational pharmaceutical solid state chemistry. *In*: ABRAMOV, Y. A. **Computational Pharmaceutical Solid State Chemistry**. New Jersey: Wiley & Sons, 2016. p.1-10. DOI: 10.1002/9781118700686.ch1
4. DATTA, S.; GRANT, D.J.W. Crystal structures of drugs: Advances in determination, prediction and engineering. **Nature Reviews Drug Discovery**. v. 3, p. 42-57, 2004. DOI: 10.1038/nrd1280
5. AITIPAMULA, S. BANERJEE, R. BANSAL, A.K., *et al.* Polymorphs, Salts, and Cocrystals: What's in a Name? **Crystal Growth & Design**. v. 10, p. 2147-2152, 2012. DOI: 10.1021/cg3002948
6. SAGREIRA, L. Sulfonilureias. **Acta Médica Portuguesa**, v. 1, p. 9-13, 1989.
7. ATLAS IDF. *Idf Diabetes Atlas*. 9º ed. 2019.
8. ADSMOND, D. A.; GRANT, D. J. W. Hydrogen bonding in sulfonamides. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 90, p. 2058-2077, 2001. DOI: 10.1002/jps.1157
9. ARAÚJO, L. M. B.; BRITTO, M. M. S.; CRUZ, T. R. P. Tratamento do Diabetes Mellitus do Tipo 2: Novas Opções. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia**. v. 44, p. 509-518, 2000. DOI: 10.1590/S0004-27302000000600011

10. REMKO, M. Theoretical study of molecular structure, pKa, lipophilicity, solubility, absorption, and polar surface area of some hypoglycemic agents. **Journal of Molecular Structure**. v. 897, p. 73-82, 2009. DOI: 10.1016/j.theochem.2008.11.021
11. JÚNIOR, F. T. V. **Síntese e caracterização de um novo co-amorfo de clorpropamida com a trometamina**. 2017, 184f. Dissertação (Mestrado em Ciência dos Materiais) – Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz – MA, 2017.
12. DE SÁ, M. R. **Preparação e Caracterização de um Novo Co-amorfo de Tolbutamida com Trometamina**. 2018, 110f. Dissertação (Mestrado em Ciência dos Materiais) – Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz – MA, 2018.
13. CHAVAN, R. B.; THIPPARABOINA, R.; KUMAR, D.; SHASTRI, N. R. Co-Amorphous Systems : A Product Development Perspective. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 515, p. 403-415, 2016. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.10.043
14. KARAGIANNI, A.; KACHRIMANIS, K.; NIKOLAKAKIS, I. Co-Amorphous Solid Dispersions for Solubility and Absorption Improvement of Drugs : Composition , Preparation , Characterization and Formulations for Oral Delivery. **Pharmaceutics Review**, v. 10, p. 98-, 2018. DOI: 10.3390/pharmaceutics10030098
15. CHAI, J.; HEAD-GORDON, M. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom – atom dispersion corrections w. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 10, p. 6615-6620, 2008. DOI: 10.1039/B810189B
16. WIBERG, K. B.,. Basis set effects on calculated geometries: 6-311++G** vs. aug-cc-pVDZ. **Journal of Computational Chemistry**. v. 25, p. 1342-1346, 2004. DOI: 10.1002/jcc.20058
17. FRISCH, M. J., et al. Gaussian 16, Revision B.01. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
18. TRZESNIAK, D.R.F. **Modelagem quântica de inibidores enzimáticos**. 2002, 116f. Dissertação (Mestrado em Física – Mecânica Quântica; Química Computacional) – Universidade de São Paulo, São Paulo - SP, 2002.
19. YOUNG. D.,. **Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems**. John Wiley & Sons; 2004.
20. MORGON, N. H. Computação Em Química Teórica: Informações Técnicas. **Química Nova**. v. 24, p. 676-682, 2001.
21. MONIRUZZAMAN. Thermodynamic , HOMO-LUMO , MEP and ADMET Studies of Metronidazole and its Modified Derivatives Based on DFT. **Open Access Journal of Biomedical Engineering and Biosciences**. v. 8, p. 262-266, 2019. DOI: 10.32474/OAJBEB.2019.03.000153
22. AYALA, A. P.; CAETANO, M. W. C.; HONORATO, S. B.; *et al.* Conformational polymorphism of the antidiabetic drug chlorpropamide. **Journal of Raman Spectroscopy**. v. 43, p. 263-272, 2012. DOI: 10.1002/jrs.3012

23. KASETTI, Y.; PATEL, N. K.; SUNDRIYAL, S.; BHARATAM, P. V. Conformational polymorphism in sulfonylurea drugs: Electronic structure analysis. **Journal of Physical Chemistry B**. v. 114, p.11603-11611. 2010. DOI: 10.1021/jp101327k
24. DOMINGO, L. R.; CHAMORRO, E.; PÉREZ, P. Understanding the reactivity of captodative ethylenes in polar cycloaddition reactions. A theoretical study. **Journal of Organic Chemistry**. v. 73, p. 4615-4624, 2008. DOI: 10.1021/jo800572a
25. LAITINEN, R.; *et al.* Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 453, p. 65-79, 2013. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.04.066
26. ZHUO, L. G.; LIAO, W.; YU, Z. X. A Frontier Molecular Orbital Theory Approach to Understanding the Mayr Equation and to Quantifying Nucleophilicity and Electrophilicity by Using HOMO and LUMO Energies. **Asian Journal of Organic Chemistry**. v. 1, p. 336-345, 2012. DOI: 10.1002/ajoc.201200103
27. CAO, J.; REN, Q.; CHEN, F.; LU, T. Comparative study on the methods for predicting the reactive site of nucleophilic reaction. **Science China Chemistry**. v. 58, p. 1845-1852, 2015. DOI: 10.1007/s11426-015-5494-7
28. MORIGAKI, M. K.; SILVA, E. M.; MELO, C. V. P.; PAVAN, J. R. Synthesis, Characterization, DFT And TD-DFT Study Of The [Fe(mnt)(L)(t-BuNC)₂] Octahedral Complex (L = phen, bipy). **Química Nova**. v. 32, p. 1812-1817, 2009. DOI: 10.1590/S0100-40422009000700024
29. RILLEMA, D. P.; STOYANOV, S. R.; CRUZ, A. J. *et al.* HOMO–LUMO energy gap control in platinum(II) biphenyl complexes containing 2,2'-bipyridine ligands. **Dalton Transactions**. v. 44, p. 17075-17090, 2015. DOI: 10.1039/C5DT01891A
30. HOQUE, M. J.; UDDIN, M. N.; AHSAN, A.; MAHMUD, T. Quantum Chemical, Molecular Docking, and ADMET Predictions of Ketorolac and its Modified Analogues. **Biomedical Journal of Scientific & Technical Research**. v. 11, p. 8723-8729, 2018. DOI: 10.26717/BJSTR.2018.11.002151
31. PRASANA, J. C.; MUTHU, S.; ABRAHAM, C. S., Molecular docking studies, charge transfer excitation and wave function analyses (ESP, ELF, LOL) on valacyclovir: A potential antiviral drug. **Computational Biology and Chemistry**. v. 78, p. 9-17, 2019. DOI: 10.1016/j.compbiolchem.2018.11.014.
32. JYOTHI, K. L.; GAUTAM, R.; SWAIN, D. Cocrystals of Gallic Acid with Urea and Propionamide : Supramolecular Structures , Hirshfeld Surface Analysis , and DFT Studies. **Crystal Research and Technology**. v. 54, p. 1-11. 2019. DOI: 10.1002/crat.201900016j
33. LÖBMANN, K.; LAITINEN, R.; *et al.* A theoretical and spectroscopic study of co-amorphous naproxen and indomethacin. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 453, p. 80-87, 2013. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.05.016

34. EISBERG, R.; RESNICK, R. **Física Quântica: Átomos, Moléculas, Sólidos, Núcleos e Partícula**. 1° ed.; Rio de Janeiro: Campus, 1979.
35. HALLIDAY, D.; RESNICK, R.; WALKER, J., **Fundamentos de Física: Óptica E Física Moderna. Vol. 4**, Grupo Gen-LTC, 2000.
36. ALCÁCER, L. **Introdução à Química Quântica Computacional**. Energia Vol. 265, 2007.
37. LEVINE, I. N.; D.H. BUSCH, D. H.; SHULL, H., **Quantum chemistry**. Vol. 6., Pearson Prentice Hall Upper Saddle River, NJ, 2009.
38. JENSEN, F. **Introduction to Computational Chemistry**. 2° Ed. John wiley & sons; 2017.
39. FORESMAN, J.; FRISH, E. **Exploring chemistry with electronic structure methods**. 3^a ed. Pittsburg – Penn, Gaussian Inc., 1996.
40. SLATER, J.C., The theory of complex spectra. **Physical Review**, v. 34, p. 1293-1314, 1929. DOI: 10.1103/PhysRev.34.1293
41. CRAMER, C. J. **Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models**. John Wiley & Sons; 2013.
42. THOMAS, L. H., The calculation of atomic fields. **in Mathematical proceedings of the Cambridge philosophical society**, Cambridge University Press., 1927.
43. PARR, R. G.; YANG, W. **Density-Functional Theory of Atoms and Molecules**. Oxford University Press; 1989.
44. DIRAC, P. A., Note on exchange phenomena in the Thomas atom. **in Mathematical proceedings of the Cambridge philosophical society**, Cambridge University Press. 1930.
45. SHEELA, N. R.; MUTHU, S.; SAMPATHKRISHNAN, S. Molecular and Biomolecular Spectroscopy Molecular orbital studies (hardness , chemical potential and electrophilicity), vibrational investigation and theoretical NBO analysis abinitio and DFT methods. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular And Biomolecular Spectroscopy**. v. 120, p. 237-251, 2014. DOI: 10.1016/j.saa.2013.10.007
46. HOHENBERG, P., KOHN, W., Inhomogeneous electron gas. **Physical Review**, v. 136, p. B864-B871, 1964. DOI: 10.1103/PhysRev.136.B864
47. KOHN, W., SHAM, L. J., Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. **Physical Review**, v. 385, p. A1133-A1138, 1965. DOI: 10.1103/PhysRev.140.A1133
48. HUA, X.; CHEN, X.; GODDARD, W., Generalized generalized gradient approximation: An improved density-functional theory for accurate orbital

- eigenvalues. **Physical Review B**, v. 55, p. 16103-16118, 1997. DOI: 10.1103/PhysRevB.55.16103
49. PARTHASARATHI, R.; SUBRAMANIAN, V. Characterization of hydrogen bonding: From van der Waals interactions to covalency. **Hydrogen Bonding—New Insights**. Springer, p. 1-50, 2006.
50. BECKE, A. D., Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. **Physical review A**, v. 38, p. 3098-3116, 1988. DOI: 10.1103/PhysRevA.38.3098
51. CHERMETTE H, BERNARD C. Density functional theory A powerful tool for theoretical studies in coordination chemistry. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 180, p. 699-721, 1998. DOI:
52. MARDIROSSIAN, N.; HEAD-GORDON, M., Thirty years of density functional theory in computational chemistry: an overview and extensive assessment of 200 density functionals. **Molecular Physics**, v. 155, p. 2315-2372, 2017. DOI: 10.1080/00268976.2017.1333644
53. YANAI T, TEW DP, HANDY NC. A new hybrid exchange-correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). **Chemical Physics Letters**. v. 393, p. 51-57, 2004. DOI: 10.1016/j.cplett.2004.06.011
54. LAURENT, A. D.; ADAMO, C.; JACQUEMIN, D., Dye chemistry with time-dependent density functional theory. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 16, p. 14334-14356, 2014. DOI: 10.1039/C3CP55336A
55. FLORES-LEONAR, M. M.; MORENO-ESPARZA, R.; UGALDE-SALDÍVAR, V. M.; AMADOR-BEDOLLA, C. Further insights in DFT calculations of redox potential for iron complexes : The ferrocenium / ferrocene system. **Computational and Theoretical Chemistry**. v. 1099, p. 167-173, 2017. DOI: /10.1016/j.comptc.2016.11.023
56. CHEN, Z.; LI, Y.; HE, Z.; *et al.* Theoretical investigations on charge transport properties of tetrabenzo[a,d,j,m]coronene derivatives using different density functional theory functionals (B3LYP, M06-2X, and wB97XD). **Journal of Chemical Research**. v. 48, p. 293-303, 2019. DOI: 10.1177/1747519819861626
57. HUZINAGA S. Basis sets for molecular calculations. **Computer Physics Reports**. v. 2, p. 281-339, 1985. DOI: 10.1016/0167-7977(85)90003-6
58. SHERRILL, C. D. Basis sets in quantum chemistry. School of Chemistry and Biochemistry, Georgia Institute of Technology. Published online 2017.
59. VIDAL, Á. V.; *et al.* On the use of popular basis sets: Impact of the intramolecular basis set superposition error. **Molecules**. v. 24, p. 1-11, 2019. DOI: 10.3390/molecules24203810

60. KRISHNAN, R., et al., Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions. **The Journal of chemical physics**, v. 72, p. 650-654, 1980. DOI: 10.1063/1.438955
61. TOMASI, J.; MENNUCCI, B.; CAMMI R. Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. **Chemical Reviews**. v. 105, p. 2999-3094, 2005. DOI: 10.1021/cr9904009
62. AZARBAYJANI, F. A., *et al.*, Experimental Solubility and Density Functional Theory Studies of Deferasirox in Binary Solvent Mixtures : Performance of Polarizable Continuum Model and Jouyban – Acree Model. **Journal of Chemical & Engineering Data**, v. 64, p. 2273-2279, 2019. DOI: 10.1021/acs.jced.8b01001
63. PLIEGO Jr, J. R. Modelos Contínuos Do Solvente: Fundamentos. **Química Nova**. v. 29, p. 535-542, 2006. DOI: 10.1590/S0100-40422006000300023
64. PEREIRA, D. H.; LA PORTA, F. A.; *et. al.* New perspectives on the role of frontier molecular orbitals in the study of chemical reactivity: A review. **Revista Virtual de Química**. v. 8, p. 425-453, 2016. DOI: 10.5935/1984-6835.20160032
65. TSUNEDA, T.; SONG, J. W.; SUZUKI, S.; HIRAO, K. On Koopmans' theorem in density functional theory. **Journal of Chemical Physics**. v. 133, p. 174101, 2010. DOI: 10.1063/1.3491272
66. NATARAJ, A.; BALACHANDRAN, V.; KARTHICK, T. Molecular orbital studies (hardness, chemical potential, electrophilicity, and first electron excitation), vibrational investigation and theoretical NBO analysis of 2-hydroxy-5-bromobenzaldehyde by density functional method. **Journal of Molecular Structure**. v. 1031, p. 221-233, 2013. DOI: 10.1016/j.molstruc.2012.09.047
67. CHATTARAJ, P. K.; MAITI, B.; SARKAR, U. Philicity: A Unified Treatment of Chemical Ractivity and Selectivity. **The Journal of Physical Chemistry A**. v. 107, p. 4973-4975, 2003. DOI: 10.1021/jp034707u
68. FUKUI, K. The Role of Frontier Orbitals in Chemical Reactions. **Angewandte Chemie International Edition in English**. v. 21, p. 801-809, 1982.
69. DOMINGO, L.R., RÍOS-GUTIÉRREZ, M., PÉREZ, P., Applications of the conceptual density functional theory indices to organic chemistry reactivity. **Molecules**, v. 21, p. 748-761, 2016. DOI: 10.3390/molecules21060748
70. CHATTARAJ, P. K.; MAITI, B.; SARKAR, U. Philicity: A Unified Treatment of Chemical Ractivity and Selectivity. **The Journal of Physical Chemistry A**. v. 107, p. 4973-4975, 2003. DOI: 10.1021/jp034707u
71. OLIVEIRA, B. G. Relação entre Transferência de Carga e as Interações Intermoleculares em Complexos de Hidrogênio Heterocíclicos. **Química Nova**, v. 30, p. 791-796, 2007. DOI: 10.1590/S0100-40422007000400007
72. MEHMOOD A, JANESKO BG. An Orbital-Overlap Complement to Atomic Partial Charge. **Angewandte Chemie - International Edition**. v. 56, p. 6878-6881, 2017. DOI: 10.1002/anie.201702715

73. GUADAGNINI, P. H.; BRUNS, R. E. Cargas atômicas em moléculas. **Química Nova**. v. 19, p. 148-155, 1996. DOI: 10.21577/0100-4042.20170716
74. HUZINAGA, S.; NARITA, S., Mulliken Population Analysis and Point Charge Model of Molecules. **Israel Journal of Chemistry**, p. 19, p. 242-254, 1980. DOI: 10.1002/ijch.198000027
75. COX, S.; WILLIAMS, D., Representation of the molecular electrostatic potential by a net atomic charge model. **Journal of Computational chemistry**, v. 2, p. 304-323, 1981. DOI: 10.1002/jcc.540020312
76. CHIRLIAN, L. E.; FRANCL, M. M., *Atomic charges derived from electrostatic potentials: A detailed study*. **Journal of Computational Chemistry**, v. 8, p. 894-905. 1987. DOI: 10.1002/jcc.540080616
77. BRENNEMAN, C. M.; WIBERG, K. B., Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. The need for high sampling density in formamide conformational analysis. **Journal of Computational Chemistry**, v. 11, p. 361-373, 1990. DOI: 10.1002/jcc.540110311
78. POLITZER, P.; MURRAY, J. S. Molecular Electrostatic Potentials. **Reviews in Computational Chemistry**. v. 35, 2004.
79. LU, T.; CHEN, F. Quantitative analysis of molecular surface based on improved Marching Tetrahedra algorithm. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**. v. 38, p. 314-323, 2012. DOI: /10.1016/j.jmgm.2012.07.004
80. OLIVEIRA, B. G. O Estado da Arte da Ligação de Hidrogênio. **Química Nova**. v. 38, p. 1313-1322, 2015. DOI: 10.5935/0100-4042.20150146
81. COATES, J. Interpretation of Infrared Spectra, A Practical Approach. **Encyclopedia of Analytical Chemistry**. Published online, p. 1-23, 2006. DOI: 10.1002/9780470027318.a5606
82. OBODOVSKIY, I. Peculiarities of the Processes in Microcosm. Elsevier; 2019.
83. PAVIA, D.L., *et al.*, **Introdução à espectroscopia**. Cengage Learning, 2010.
84. BASSI, A. B. M. S. Conceitos fundamentais em espectroscopia. **Revista Chemkeys**. v. 9, p. 1-14, 2001. DOI: 10.20396/chemkeys.v0i9.9614
85. HOLLER, F.J.; SKOOG D. A.; CROCH, S. R., **Princípios de análise instrumental**, Bookman, 2009.
86. LARKIN P. **Infrared and Raman Spectroscopy: Principles and Spectral Interpretation**. Elsevier; 2017
87. HUGHEY, J. R.; WILLIAMS, R. O. Solid-state techniques for improving solubility. **AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series**, v. 3, p. 95-131, Springer, New York, 2012.

88. VIPPAGUNTA, S. R.; BRITTAIN, H. G.; GRANT, D. J. Crystalline solids. **Advanced drug delivery reviews**. v. 48, p. 3-26, 2001. DOI: 10.1016/S0169-409X(01)00097-7
89. LAW, J. The development of specialties in science: The case of X-ray protein crystallography. **Science Studies**. v. 3, p. 275-303, 1973. DOI: 10.1515/9783110819038.123
90. BRITTAIN, H. G. **Polymorphism in Pharmaceutical Solids**. Ed. CRC Press, 2016.
91. LING, A. R.; BAKER, J. L. Halogen Derivatives of Quinone. Derivatives of Quinhydrone. **Journal of the Chemical Society**, v. 63, p. 1314-1327, 1893. DOI: 10.1039/CT8936301314
92. STAHLY, G. P. A Survey of Cocrystals Reported Prior to 2000. **Cristal Growth & Desing**, v. 9, p4212-4229, 2009. DOI: 10.1021/cg900873t
93. MATSUDA, H.; OSAKI, K.; NITTA, I. Structure of Quinhydrone. **Chemical Society of Japan**. v. 31, p. 611-620. DOI: 10.1246/bcsj.31.611
94. BOLLA, G.; NANGIA, A. Pharmaceutical cocrystals: Walking the talk. **Chemical Communications**. v. 52, p. 8342-8360, 2016. DOI: 10.1039/C6CC02943D
95. CHIENG, N.; AALTONEN, J. SAVILLE, D. RADES, T. Physical characterization and stability of amorphous indomethacin and ranitidine hydrochloride binary systems prepared by mechanical activation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. v. 71, p. 47-54, 2009. DOI: 10.1016/j.ejpb.2008.06.022
96. SEKIGUCHI, K.; OBI, N. Studies on Absorption of Eutectic Mixture. I. A Comparison of the Behavior of Eutectic Mixture of Sulfathiazole and that of Ordinary Sulfathiazole in Man. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**. v. 9, p. 866-872, 1961. DOI: 10.1248/cpb.9.866
97. YAMAMURA, S.; MOMOSE, Y.; TAKAHASHI, K.; NAGATANI S. Solid-state interaction between cimetidine and naproxen. **Drug Stability**. v. 1, p. 173-178, 1996.
98. YAMAMURA, S.; GOTOH, H.; SAKAMOTO, Y.; MOMOSE, Y. Physicochemical properties of amorphous precipitates of cimetidine-indomethacin binary system. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics**. v. 49, p. 259-265, 2000. DOI: 10.1016/S0939-6411(00)00060-6
99. MATSUMOTO, T.; ZOGRAFI, G. Physical properties of solid molecular dispersions of indomethacin with poly(vinylpyrrolidone) and poly(vinylpyrrolidone-co-vinyl-acetate) in relation to indomethacin crystallization. **Pharmaceutical Research**. v. 16, p. 1722-1728, 1999. DOI: 10.1023/A:1018906132279
100. CALLISTER Jr, W. **Ciência D. Engenharia dos Materiais: uma introdução**. Tradução: Sergio Murilo Stamile Soares. Rio de Janeiro: LTC. 2008.
101. YAMAMOTO, K.; KOJIMA, T.; KARASHIMA, M.; IKEDA Y. Physicochemical evaluation and developability assessment of co-amorphouses of low soluble drugs

- and comparison to the co-crystals. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**. v. 64, p 1739-1746, 2016. DOI: 10.1248/cpb.c16-00604
102. MCMAHON, J.; PETERSON, M.; ZAWOROTKO, M. J.; SHATTOCK, T.; HICKEY, M. B. Pharmaceutical co-crystal compositions and related methods of use. Google Patents: 2010.
 103. ROCHA, A. B. O.; KUMINEK, G.; *et al.*, Co-cristais: Uma Estratégia Promissora Na Área Farmacêutica. **Química Nova**. v. 39, p. 1112-1125, 2016. DOI: 10.21577/0100-4042.20160139
 104. DESIRAJU, G. R. Supramolecular Synthons in Crystal Engineering - A New Organic Synthesis. **Angewandte Chemie International Edition in English**. v. 34, p. 2311-2327, 1995. DOI: 10.1002/anie.199523111
 105. PRADO, L. D.; ROCHA, H. V. A.; RESENDE, J. A. L. C. *et al.* An insight into carvedilol solid forms: Effect of supramolecular interactions on the dissolution profiles. **CrystEngComm**. v. 16, p. 3168-3179, 2014. DOI: 10.1039/C3CE42403K
 106. WEYNA, D. R.; SHATTOCK, T.; VISHWESHWAR, P.; ZAWOROTKO, M. J. Synthesis and Structural Characterization of Cocrystals and Pharmaceutical Cocrystals : Mechanochemistry vs Slow Evaporation from Solution. **Crystal Growth & Design**. v. 9, p. 1106-1123, 2009. DOI: 10.1021/cg800936d
 107. SHAN, N.; ZAWOROTKO, M. J. The role of cocrystals in pharmaceutical science. **Drug discovery today**. v. 13, p. 440-446, 2008. DOI: 10.1016/j.drudis.2008.03.004
 108. ETTER, M. C.; REUTZEL, S. M.; CHOO, C. G. Self-organization of adenine and thymine in the solid state. **Journal of the American Chemical Society**. v. 115, p. 4411-4412, 1993. DOI: 10.1021/ja00063a089
 109. DESIRAJU, G. R. A bond by any other name. **Angewandte Chemie International Edition in English**. v. 50, p. 52-59, 2011. DOI: 10.1002/anie.201002960
 110. LEHN, J. Supramolecular Chemistry-Scope and Perspectives Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices. **Angewandte Chemie - International Edition**. v. 27, p. 89-112, 1988. DOI: 10.1002/anie.198800891
 111. THAKURIA, R.; DELORI, A. *et al.* Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 453, p. 101-125, 2013. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.10.043
 112. FÁBIÁN, L. Cambridge Structural Database Analysis of Molecular Complementarity. **Crystal Growth & Design**. v. 9, p. 1436-1443, 2009. DOI: 10.1021/cg800861m
 113. FAYOS, J. Molecular crystal prediction approach by molecular similarity: Data mining on molecular aggregation predictors and crystal descriptors. **Crystal Growth & Design**. v. 9, p. 3142-3153, 2009. DOI: 10.1021/cg801122m

114. AAKERÖY, C. B. Crystal Engineering: Strategies and Architectures. **Acta Crystallographica Section B: Structural Science**. v. 53, p. 569-586, 1997. DOI: 10.1107/S0108768197008446
115. MOHAMED, S.; TOCHER, D. A.; PRICE, S. L. Computational prediction of salt and cocrystal structures - Does a proton position matter? **International Journal of Pharmaceutics**. v. 418, p. 187-198, 2011. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.03.063
116. CAIRA, M. R. Sulfa drugs as model cocrystal formers. **Molecular Pharmaceutics**. v. 4, p. 310-316, 2007. DOI: 10.1021/mp070003j
117. EMAMI, S.; SIAHI-SHADBAD, M.; ADIBKIA, K.; BARZEGAR-JALALI, M. Recent advances in improving oral drug bioavailability by cocrystals. **Tabriz University of Medical Sciences**. v. 8, p. 305-320, 2018. DOI: 10.15171/bi.2018.33
118. YU, L. X.; AMIDON, G. L.; POLLI, J. E.; *et al.* Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions. **Pharmaceutical research**. v. 19, p. 921-925, 2002. DOI: 10.1023/a:1016473601633
119. AMIDON, G. L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V. P.; CRISON, J. R. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification - The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v. 12, p. 413-420, 1995. DOI: 10.1023/A:1016212804288
120. CHAVDA, H. V., *et al.*; Biopharmaceutics Classification System. **Systematic reviews in pharmacy**. v. 1, p. 62-69, 2010 Chavda, H., C. Patel, and I. Anand, *Biopharmaceutics classification system*. Systematic reviews in pharmacy, 2010. 1(1): p. 62.
121. FDA US. Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. **Guidance for industry**. Published online 2017.
122. REMKO, M. Theoretical study of molecular structure, pKa, lipophilicity, solubility, absorption, and polar surface area of some hypoglycemic agents. **Journal of Molecular Structure**. v. 897, p. 73-82, 2009.
123. MARTÍNEZ, F.; ÁVILA, C. M.; GÓMEZ, A. Thermodynamic Study of the Solubility of Some Sulfonamides in Cyclohexane. **Journal of the Brazilian Chemical Society**. v. 14, p. 803-808, 2003. DOI: 10.1590/S0103-50532003000500016
124. Milech, A., *et al.*, Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, Araújo Silva Farmacêutica, Itapevi - SP, 2009.
125. CARVALHO, M. H. C. Citocinas, Disfunção Endotelial e Resistência à Insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v. 50, p. 304-312, 2016. DOI: 10.1590/S0004-27302006000200016
126. BRASIL, **Farmacopeia Brasileira volume 2**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010, ISBN 978-85-88233-41-6.

127. British Pharmacopoeia, Volume I & II. **London: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)**. Published online 2009.
128. HARSA, T. E.; HARSA, A. M.; DIUDEA, M. V. Qsar and Docking Studies of Chlorpropamide Derivates. **Pharmacophore An International Research Journal**. v. 6, p. 208-219, 2015.
129. GRIBBLE, F. M.; REIMANN, F. Sulphonylurea action revisited : the post-cloning era. **Diabetologia**. v. 46, p. 875-891, 2003. DOI: 10.1007/s00125-003-1143-3
130. DREBUSHCHAK, T. N.; CHUKANOV, N. V.; BOLDYREVA, E. V. A new - polymorph of chlor-prop-amide: 4-chloro-N-(propyl-amino-carbon-yl) benzene-sulfonamide. **Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications**. v. 63, p. 355-357, 2007. DOI: 10.1107/S010827010701952X
131. CHESALOV, Y. A.; BALTAKHINOV, V. P.; *et al.* FT-IR and FT-Raman spectra of five polymorphs of chlorpropamide. Experimental study and ab initio calculations. **Journal of Molecular Structure**. v. 891, p. 75-86, 2008. DOI: 10.1016/j.molstruc.2008.03.006
132. KOO, C. H.; CHO, S.; YEON, Y. H. The crystal and molecular structure of chlorpropamide. **Archives of Pharmacal Research**. v. 3, p. 37-49, 1980. DOI: 10.1007/BF02884759
133. FORD, J. L.; RUBINSTEIN, M. H. Preparation, properties and ageing of tablets prepared from the chlorpropamide-urea solid dispersion. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 8, p. 311-322, 1981. DOI: 10.1016/0378-5173(81)90071-5
134. FORD, J. L.; STEWART, A. F.; RUBINSTEIN, M. H. The assay and stability of chlorpropamide in solid dispersion with urea. **Journal of Pharmaceutical and Pharmacology**. v. 31, p. 726-729, 1979. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1979.tb13645.x
135. BARZEGAR-JALALI, M.; DASTMALCHI, S. Kinetic Analysis of Chlorpropamide Dissolution from Solid Dispersions. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. v. 98, p. 63-70, 2007. DOI: 10.1080/03639040600762636
136. YORK, P.; KOMPPELLA, U. B.; SHEKUNOV, B. Y. **Supercritical Fluid Technology for Drug Product Development**. CRC Press, 2004.
137. MANNA, L.; BANCHERO, M. Solubility of Tolbutamide and Chlorpropamide in Supercritical Carbon Dioxide. **Journal of Chemical & Engineering Data**. v. 63, p. 1745–1751, 2018. DOI: 10.1021/acs.jced.8b00050
138. THIRUNAHARI, S.; AITIPAMULA, S.; CHOW, P. S.. TAN, R. B. H. Conformational polymorphism of tolbutamide: a structural, spectroscopic, and thermodynamic characterization of Burger’s forms I–IV. **Journal of pharmaceutical sciences**. v. 99, p. 2975-2990, 2010. DOI: 10.1002/jps.22061
139. HASEGAWA, G.; KOMASAKA, T.; BANDO, R.,; YOSHIHASHI, Y.; YONEMOCHI, E. Reevaluation of solubility of tolbutamide and polymorphic transformation from Form I to unknown crystal form. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 369, p. 12-18. 2009. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2008.10.018

140. NIRMALA, K.; D. SAKE, G., Structure determination of tolbutamide. **Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry**, v. 37, p. 1597-1599, 1981. DOI: 10.1107/S056774088100664X
141. SERT, Y.; KARAKAYA, M.; ÇRAK, C.; ESKIYURT, B.; KÜREKÇI, M. Structural optimization and vibrational analysis of an antidiabetic drug: Tolbutamide. **Journal of Sulfur Chemistry**. v. 36, p. 450-461, 2015. DOI: 10.1080/17415993.2015.1050397
142. VEIGA, F.; FERNANDES, C.; MAINCENT P. Influence of the Preparation Method on the Physicochemical Properties of Tolbutamide / Cyclodextrin Binary Systems. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. v. 27, p. 523-532, 2001. DOI: 10.1081/DDC-100105177
143. KIMAMURA, K.; HIRAYAMA, F.; ARIMA, H.; UEKAMA K. Effects of aging on crystallization, dissolution and absorption characteristics of amorphous tolbutamide-2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin complex. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**. v. 48, p. 646-650, 2000. DOI: 10.1248/cpb.48.646
144. SAMIE, A.; DESIRAJU, G. R.; BANIK, M. Salts and cocrystals of the antidiabetic drugs gliclazide, tolbutamide, and glipizide: solubility enhancements through drug-coformer interactions. **Crystal Growth & Design**. v. 17, p. 406-2417, 2017. DOI: 10.1021/acs.cgd.6b01804
145. SIRIEIX, D.; DELAYANCE, S.; PARIS, M.; MASSONNET-CASTEL, S; CARPENTIER, A.; BARON, J. S. Tris-Hydroxymethyl Aminomethane and Sodium Bicarbonate to Buffer Metabolic Acidosis in an Isolated Heart Model. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 155, p. 957-963, 1997. DOI: 10.1164/ajrccm.155.3.9117032
146. BATES, R. G.; ROBISON, R. A. Tris (hydroxymethyl) aminomethane — A Useful Secondary pH Standard On the Problem of Nonlinear Diffusion at Heterogenous Electrodes. **Analytical Chemistry**. v. 45, p. 420-420, 1973.
147. Pharmacopeia US. United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 37–NF 32). *Rockville, MD: US Pharmacopeia*. Published online 2014.
148. ROY, R. N.; SWENSSON, E. E.; LACROSS, G.; KRUEGER, C. W. Standard buffer of N, N-bis (2-hydroxyethyl)-2-aminoethanesulfonic acid (Bes) for use in the physiological pH range 6.6 to 7.4. **Analytical Chemistry**. v. 47, p. 1407-1410, 1975.
149. EMMONS, E. D.; FALLAS, J. C.; KAMISSETTY, V. K.; et al. High-Pressure Raman Spectroscopy of Tris (hydroxymethyl) aminomethane. **The Journal of Physical Chemistry B**. v. 114, p. 5649-5656, 2010. DOI: 10.1021/jp9092892
150. EILERMAN, D.; RUDMAN. R., Structure of tris (hydroxymethyl) acetic acid. **Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry**, v. 35, p. 2768-2771, 1979. DOI: 10.1107/S0567740879010505
151. KANESAKA, I.; MIZUGUCHI, K. Vibrational Study of Hydrogen Bonds and Structure of Tris (hydroxymethyl) aminomethane. **Journal of Raman spectroscopy**

- v. 29, p. 813-817, 1998. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4555(199809)29:9<813::AID-JRS307>3.0.CO;2-F
152. ABDELKADER, H.; ABDALLAH, O. Y.; SALEM, H. S. Comparison of the effect of tromethamine and polyvinylpyrrolidone on dissolution properties and analgesic effect of nimesulide. **AAPS PharmSciTech.** v. 8, p. 110-117, 2007. DOI: 10.1208/pt0803065
153. FILHO, S. F.; PEREIRA, A. C.; SARRAGUÇA, J. M. G.; *et al.* Synthesis of a Glibenclamide Cocystal: Full Spectroscopic and Thermal Characterization. **Journal of Pharmaceutical Sciences.** v. 107, p. 1597-1604, 2018. DOI: 10.1016/j.xphs.2018.01.029
154. SILVA, F.C.d. Síntese e caracterização de um novo co-cristal de gliclazida com trometamina. 2016, 119f. Dissertação (Mestrado em Ciência dos Materiais) – Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz – MA, 2016.
155. HUANG, Y., *et al.*, Amino acids as co-amorphous excipients for tackling the poor aqueous solubility of valsartan. **Pharmaceutical development and technology**, v. 22, p. 69-76, 2017. DOI: 10.3109/10837450.2016.1163390
156. 156. Andrienko, G., *ChemCraft Version 1.8.* URL: [www http://www.chemcraftprog.com](http://www.chemcraftprog.com), 2015.
157. ALLEN, F. H., The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising. **Acta Crystallographica Section B: Structural Science**, v, 58, p. 380-388, 2002. DOI: 10.1107/S0108768102003890
158. ALECU, I. M.; ZHENG, J.; ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. Computational thermochemistry: Scale factor databases and scale factors for vibrational frequencies obtained from electronic model chemistries. **Journal of Chemical Theory and Computation.** v. 9, p. 2872-2887, 2010. DOI: 10.1021/ct100326h
159. LU, T., CHEN, F., Multiwfn: a multifunctional wavefunction analyzer. **Journal of computational chemistry**, v. 33, p. 580-592, 2012. DOI: 10.1002/jcc.22885
160. WANG, B., *et al.*, Evaluate the ability of PVP to inhibit crystallization of amorphous solid dispersions by density functional theory and experimental verify. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. p. 45-52, 2017. DOI: doi.org/10.1016/j.ejps.2016.08.046
161. MANIRUZZAMAN, M., *et al.*, Molecular modeling as a predictive tool for the development of solid dispersions. **Molecular pharmaceutics**, v. 12, p. 1040-1049, 2015. DOI: 10.1021/mp500510m
162. SCHROETTER, S.; BOUGEARD, D.; FIELD, C. F. The Calculated and Observed Vibrational Spectra of the Ordered Phase of Tris (hydroxymethyl) aminomethane. **Bunsengesellschaft für physikalische Chemie.** v. 1221, p. 1217-1221, 1987. DOI: 10.1002/bbpc.19870911125

163. GRABOWSKI, S. J., Hydrogen bonding strength—measures based on geometric and topological parameters. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 17, p. 18-31, 2004. DOI: 10.1002/poc.685
164. ASHFAQ, M., et al., Single crystal investigation, Hirshfeld surface analysis and DFT exploration of the pyrimethamine-based novel organic salt: 2, 4-diamino-5-(4-chlorophenyl)-6-ethylpyrimidin-1-ium 3-carboxybenzoate hydrate (1: 1: 1). **Journal of Molecular Structure**, v. 1224, p. 129309- 1293225, 2021. DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.129309
165. KARAKAYA, M.; KÜREKÇI, M.; ESKIYURT, B.; SERT, Y.; ÇIRAK, Ç. Experimental and computational study on molecular structure and vibrational analysis of an antihyperglycemic biomolecule: Gliclazide. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**. v. 135, p. 137-146. 2015. DOI: 10.1016/j.saa.2012.02.053
166. 166. NEWMAN, A., REUTZEL-EDENS, S.M., ZOGRAFI, G., Coamorphous active pharmaceutical ingredient—small molecule mixtures: considerations in the choice of cofomers for enhancing dissolution and oral bioavailability. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 107, p. 5-17. 2018. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.09.024

APÊNDICE

1. Valores de Energia Livre de Gibbs e Entalpia Calculados

Tabela 1. Valores de energia livre calculados para os fármacos e para o coformador, usando o funcional ω B97x-D e conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), como implementado no software *Gaussian16*.

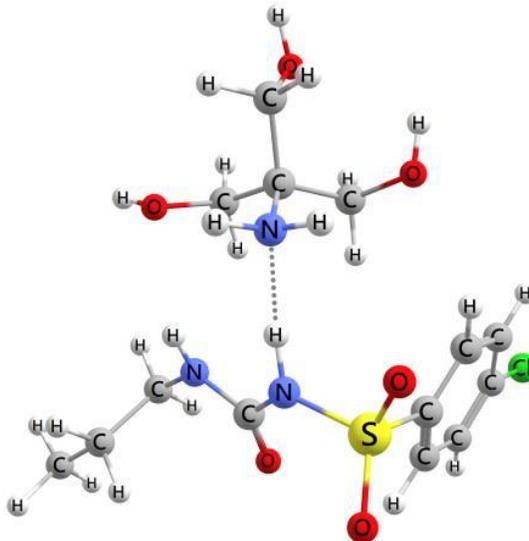
Composto	Energia livre de Gibbs		Entalpia	
	No vácuo	Em metanol	No vácuo	Em metanol
Clorpropamida	-1.582,218	-1.582,238	-1582,152	-1582,172
Tolbutamida	-1.201,177	-1.201,197	-1201,110	-1201,131
Trometamina	-439,324	-439,339	-439,280	-439,293

*Valores em Hartree (1 Hartree = 627,5 kcal/mol)

2. Outras interações calculadas energeticamente favoráveis

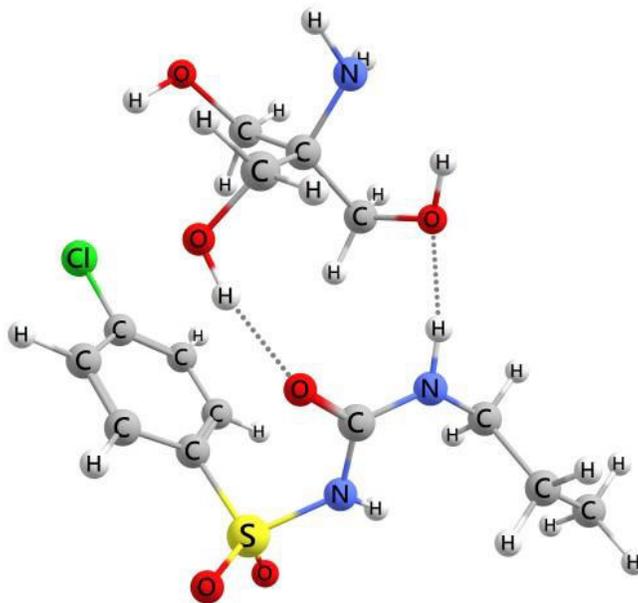
a. CLP-TRIS

Figura 1a. Interação CLP-TRIS. $\Delta G = -3,544$ kcal/mol. calculado empregando-se o funcional DFT ω B97x-D e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), no vácuo.



Fonte: Autoria própria.

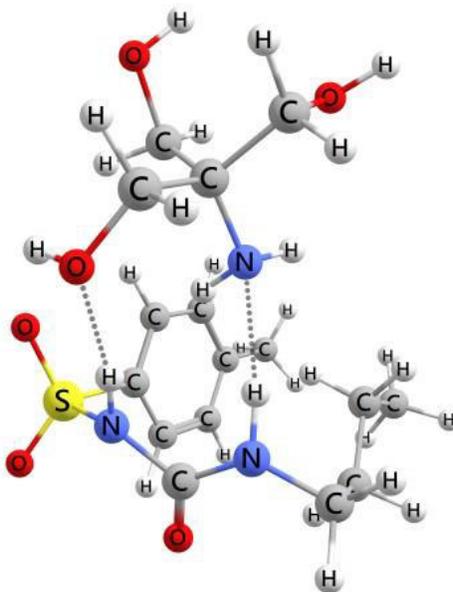
Figura 2a. Interação CLP-TRIS. $\Delta G = -2,985$ kcal/mol, calculado empregando-se o funcional DFT ω B97x-D e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), no vácuo.



Fonte: Autoria própria.

b. TBM-TRIS

Figura 1b. Interação TBM-TRIS. $\Delta G = -1,286$ kcal/mol, calculado empregando-se o funcional DFT ω B97x-D e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), no vácuo.



Fonte: Autoria própria.