



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



LUCAS AIRES DE SOUSA

**ESTUDO DFT DA CLOFAZIMINA E DE SUAS
DISPERSÕES SÓLIDAS COM OS COFORMADORES
ÁCIDO *p*-AMINOBENZÓICO E CITOSINA**

Imperatriz - MA

2021

LUCAS AIRES DE SOUSA

**ESTUDO DFT DA CLOFAZIMINA E DE SUAS
DISPERSÕES SÓLIDAS COM OS COFORMADORES
ÁCIDO *p*-AMINOBENZÓICO E CITOSINA**

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

LUCAS AIRES DE SOUSA

**ESTUDO DFT DA CLOFAZIMINA E DE SUAS
DISPERSÕES SÓLIDAS COM OS COFORMADORES
ÁCIDO *p*-AMINOBENZÓICO E CITOSINA**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais da Universidade Federal do Maranhão como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciência dos Materiais.

Área de concentração: Ciências Exatas e da Terra

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Mateus Ribeiro Lage (Orientador)
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Profa. Dra. Paula Homem de Mello
Universidade Federal do ABC - UFABC

Prof. Dr. Paulo Roberto Ribeiro da Silva
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

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

Sousa, Lucas Aires de.

Estudo DFT da clofazimina e de suas dispersões sólidas com os coformadores ácido p-aminobenzóico e citosina / Lucas Aires de Sousa. - 2021.

86 p.

Orientador(a): Mateus Ribeiro Lage.

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

1. Ácido p-aminobenzóico. 2. Citosina. 3. Clofazimina. 4. DFT. 5. Dispersões sólidas. I. Lage, Mateus Ribeiro. II. Título.

*A Deus, que até aqui me sustentou.
A meus familiares, que sempre estiveram presentes em todos os momentos dessa
jornada.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida, e por ter proporcionando força, fé e coragem a cada dia.

A meus familiares, que sempre foram fonte de inspiração e renovação.

Ao Professor Dr. Mateus Ribeiro Lage pela orientação do meu projeto e ao Professor Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro pelas constantes discussões e colaboração no desenvolvimento do trabalho. Sou grato por fazerem parte do desenvolvimento e aperfeiçoamento deste trabalho. E também ao Marcus Lima Sousa por compartilhar as informações referentes ao espectros experimentais.

Aos meus queridos amigos Joabe Lima Araújo, Jessé Lima Araújo e Manoel Bruno de Sousa Barros, que estiveram comigo em todos os momentos.

Aos demais professores que fazem parte do Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais (PPGCM), pois foram determinantes em minha jornada acadêmica, sendo exemplos de profissionais.

Ao Laboratório Labfarma e ao grupo de pesquisa NUPFARQ, pela disponibilização de computadores para o uso no desenvolvimento do trabalho.

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

Aos demais amigos e colegas, que direta ou indiretamente contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

**Muitos homens devem a grandeza da sua vida aos obstáculos que tiveram
que vencer.**

(C. H. Spurgeon)

RESUMO

Propriedades moleculares de interesse no desenvolvimento de novos fármacos, como propriedades termodinâmicas, eletrônicas e estruturais, podem ser determinadas a partir do uso de diferentes métodos teóricos. Atualmente, a teoria do funcional da densidade (DFT) vem sendo usada amplamente no estudo de sistemas químicos, por apresentar boa precisão e custo computacional relativamente baixo. A clofazimina (CFZ) apresenta baixa solubilidade em água, o que reduz sua eficiência como um fármaco. O problema, porém, pode ser contornado com a preparação de dispersões sólidas da droga com coformadores com maior solubilidade em água, levando a um aumento significativo da biodisponibilidade do fármaco no organismo humano, contribuindo para o aumento da eficiência da droga. No presente trabalho, a DFT foi usada no estudo de propriedades da CFZ, de propriedades dos coformadores ácido *p*-aminobenzóico (PABA) e citosina (CIT), bem como no estudo de íons formados a partir desses compostos e de interações entre espécies de CFZ com íons formados a partir dos coformadores. O trabalho foi realizado empregando-se o funcional DFT ω B97x-D e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p) tanto no estudo de cada uma das espécies individualmente quanto no estudo de interações na formação de dispersões sólidas. Cálculos adicionais foram realizados com base na teoria do funcional da densidade dependente do tempo (TD-DFT), no estudo de energias de absorção eletrônica na região do UV-Visível. O efeito de solvatação em cada um dos sistemas foi estudado empregando-se o método de solvatação contínua *Integral Equation Formalism Polarizable Continuum Model* (IEFPCM). As estruturas químicas dos sistemas estudados foram tratadas empregando-se o software *ChemCraft* e os cálculos de otimização de geometria foram realizados, seguidos de cálculos de frequências vibracionais, utilizando o software *Gaussian 16*. Cada geometria otimizada obtida foi confirmada como um mínimo na superfície de energia potencial, sendo que todas as frequências vibracionais calculadas são positivas. Energia e distribuição espacial de orbitais moleculares HOMO e LUMO foram calculados, viabilizando a determinação de parâmetros de reatividade dos compostos químicos estudados. Mapas de potencial eletrostático e momentos de dipolo foram utilizados na determinação de sítios e de orientações preferenciais nas interações, o que contribuiu na determinação das interações mais favoráveis, a partir do cálculo de energia de interação em cada caso. Dados espectroscópicos de *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR) e Raman foram calculados, contribuindo para a caracterização dos sistemas e para o estudo aprofundado das interações. Os resultados obtidos no estudo teórico confirmam a estabilidade dos materiais formados a partir da formação de ligações de hidrogênio entre as espécies envolvidas na formação de cada dispersão sólida. Deslocamentos de bandas específicas nos espectros de FTIR e Raman evidenciaram as interações entre os íons formados a partir da CFZ e íons formados a partir do PABA, no caso da formação da dispersão sólida CFZ-PABA, e entre íons formados a partir da CFZ e íons formados a partir da CIT, no caso da formação da dispersão sólida CFZ-CIT. Deste modo, este estudo é útil na potencialização do uso do fármaco hansenostático CFZ, contribuindo para a diminuição das doses e de efeitos colaterais causados pelo uso do medicamento.

Palavras chave: Clofazimina; ácido *p*-aminobenzóico; citosina; dispersões sólidas; DFT.

ABSTRACT

Molecular properties of interest in the development of new drugs, such as thermodynamic, electronic and structural properties, can be determined from the use of different theoretical methods. Currently, density functional theory (DFT) has been widely used in the study of chemical systems, due to its good accuracy and relatively low computational cost. Clofazimine (CFZ) presents low water solubility, which reduces its efficiency as a medicine. The problem, however, can be overcome with the preparation of solid dispersions of the drug with coformers with higher water solubility, promoting a significant increase of the bioavailability of the drug in the human organism, contributing to the increase of the efficiency of the drug. In the present work, the DFT was used in the study of properties of CFZ, of properties of the 4-aminobenzoic (PABA) acid and cytosine (CIT) coformers, as well as in the study of ions formed from these compounds and of interactions of CFZ species with ions formed from the coformers. The work was carried out using the DFT functional ω B97x-D and the basis set 6-311++G(d,p) in the study of each of the compounds individually and in the study of interactions in the formation of solid dispersions. Additional calculations were performed with a basis on time-dependent density functional theory (TD-DFT), in the study of electronic absorption energies in the UV-Visible. The solvation effect in each of the systems was studied using the continuum solvation method Integral Equation Formalism Polarizable Continuum Model (IEFPCM). The representations of the chemical structures were treated employing the software *ChemCraft* and then the geometry optimization calculations were performed, followed by vibrational frequency calculations, using the software *Gaussian 16*. Each optimized geometry obtained was confirmed as a minimum on the potential energy surface since all the calculated vibrational frequencies are positive. Energy and spatial distribution of the HOMO and LUMO molecular orbitals were calculated, enabling the determination of reactivity parameters of the studied compounds. Electrostatic potential maps and dipole moments were used in determining the preferred sites and orientations of the molecules in the interactions, which contributed in the determination of the most favorable interactions, from the calculation of interaction energy in each case. Spectroscopic data of Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) and Raman were calculated, contributing to the characterization of the systems and to the study of the interactions. The results obtained in the theoretical study confirm the stability of the materials formed from the hydrogen bonds between the species involved in the formation of each of the solid dispersions. Displacements of specific bands in the FTIR and Raman spectra evidenced the interactions between the ions formed from the CFZ and ions formed from PABA, in the case of CFZ-PABA solid dispersion formation, and the interactions between ions formed from CFZ and from CIT, in the case of CFZ-CIT solid dispersion formation. Thus, this study is useful in the potentiation of the use of the leprosy drug CFZ, contributing to the reduction of the needed doses and also of side effects caused by the use of the drug.

Keyword: Clofazimine; 4-aminobenzoic acid; cytosine; solid dispersions; DFT.

TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS

1. SOUSA, L. A.; LAGE, M. R.; RIBEIRO, P. R. S.. ESTUDO TEÓRICO DE ESPÉCIES DE CLOFAZIMINA UTILIZANDO A TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE. 2019. (ICAIC) International Conference for Academia and Industry Co-operation & (IMMSEM) 1st International Meeting in Materials Science and Engineering of Maranhão. 2019. (Apresentação de trabalho/Conferência/Palestra).

2. DE SOUSA, LUCAS AIRES; ARAUJO, J. L.; SOUSA, ALICE DE OLIVEIRA ; SANTOS, G. T. ; STOYANOV, S. R. ; LAGE, M. R. . DFT AND MOLECULAR DOCKING STUDIES OF THE DRUG ATAZANAVIR AS A SARS-COV-2 MAIN PROTEIN (M-PRO) INHIBITOR. 2020. VIII Simpósio de Estrutura Eletrônica e Dinâmica Molecular SEEDMOL.o DFT AND MOLECULAR DOCKING STUDIES OF THE DRUG ATAZANAVIR AS A SARS-COV-2 MAIN PROTEIN (M-PRO) INHIBITOR. 2020. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).

3. SOUSA, L. A.; SOUSA, M.L.; RIBEIRO, P. R. S.; LAGE, M. R.; DFT STUDY OF CLOFAZIMINE AND ITS INTERACTIONS WITH THE P-AMINOBENZOIC ACID COFORMER IN THE FORMATION OF AN AMORPHOUS MATERIAL. 2021. XXI Simpósio Brasileiro de Química Teórica (SBQT). (Apresentação de Trabalho/Simpósio).

4. ARAÚJO, JOABE ; DE SOUSA, LUCAS ; SOUSA, ALICE ; BASTOS, RUAN ; SANTOS, GARDÊNIA ; LAGE, MATEUS ; STOYANOV, STANISLAV ; PASSOS, IONARA ; DE AZEVEDO, RICARDO ; ROCHA, JEFFERSON . DFT, Molecular Docking, and ADME/Tox Screening Investigations of Market-Available Drugs against SARS-CoV-2. JOURNAL OF THE BRAZILIAN CHEMICAL SOCIETY, v. 1, p. 1-14, 2021. (Artigo Publicado).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação para os limites da aproximação de Hartree-Fock.....	22
Figura 2. Fluxograma do ciclo auto-consistente do método HFR para determinação da energia e propriedades de um sistema eletrônico.....	23
Figura 3. Estrutura química da Clofazimina.....	29
Figura 4. Estrutura química do ácido <i>p</i> -aminobenzóico.....	30
Figura 5. Estrutura química da citosina.....	31
Figura 6. Mecanismo de reação da CIT.....	32
Figura 7. Mecanismo de protonação da CFZ. Em (a) CFZ (neutra) em (b) CFZH ⁺ e em (c) CFZH ²⁺	34
Figura 8. Imagem da geometria otimizada da clofazimina.....	40
Figura 9. Geometria otimizada da CFZH ⁺	41
Figura 10. Estruturas químicas de CFZ (a) CFZH ⁺ (b) e CFZH ₂ ²⁺	42
Figura 11. Cargas atômicas parciais e vetor de MD total da CFZ obtidos a partir dos cálculos DFT.....	45
Figura 12. Cargas atômicas parciais e vetor momento de dipolo da CFZH ⁺	45
Figura 13. Mapa de potencial eletrostático da CFZ (a) e CFZH ⁺ (b).....	47
Figura 14. Orbitais moleculares HOMO e LUMO da CFZ (a) e CFZH ⁺ (b).....	48
Figura 15. Geometria otimizada de cada um dos coformadores estudados, PABA (a), CIT (b).....	50
Figura 16. Cargas atômicas parciais (cargas de Mulliken) para PABA (a) e PABA ⁻ (b).....	51
Figura 17. Mapa de potencial eletrostático para PABA (a) e PABA ⁻ (b).....	51
Figura 18. Distribuição espacial dos orbitais moleculares HOMO e LUMO de PABA (a) e PABA ⁻ (b).....	52
Figura 19. Cargas atômicas parciais (cargas de Mulliken) e vetores momentos de dipolo como calculado para CIT (a) e CIT ⁻ (b).....	54
Figura 20. Mapa de potencial eletrostático calculado para CIT (a) e CIT ⁻ (b).....	55

Figura 21. Distribuição espacial dos orbitais moleculares HOMO e LUMO para CIT (a) e CIT ⁻ (b).....	56
Figura 22. Geometria otimizada de CFZH ⁺ (a), PABA ⁻ (b) e a interação CFZH ⁺ -PABA ⁻ (c).....	59
Figura 23. Espectros de infravermelho para CFZ e para o material formado a partir da interação CFZH ⁺ -PABA	62
Figura 24. Espectros Raman obtidos teoricamente para CFZ e PABA.....	64
Figura 25. Espectro UV-Visível obtido para PABA (a) teoricamente e (b) experimentalmente	66
Figura 26. Representação esquemática das transições eletrônicas que ocorrem no coformador ácido <i>p</i> -aminobenzóico.....	67
Figura 27. Espectro UV-Visível. Em a) CFZ teórico/DFT e em b) CFZ experimental por reflectância difusa	68
Figura 28. Representação esquemática das transições eletrônicas da CFZ (S1).....	69
Figura 29. Representação esquemática das transições eletrônicas da CFZ (S2).....	69
Figura 30. Geometria otimizada de CFZH ⁺ (a) CIT ⁻ (b) e interação CFZH ⁺ -CIT ⁻ (c).....	71
Figura 31. Espectros de infravermelho obtidos teoricamente para CFZH ⁺ , CIT ⁻ e para a interação CFZH ⁺ -CIT.....	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores dos índices de reatividade para as espécies de CFZ (em eV).....	43
Tabela 2. Valores de $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ para os compostos CFZ (a) CFZH ⁺ (b).....	49
Tabela 3. Valores de energia de $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ calculados para PABA (a) e PABA ⁻ (b).....	53
Tabela 4. Valores dos índices de reatividade calculados para PABA e PABA.....	53
Tabela 5. Identificação do $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ de energia para os compostos CIT (a) CIT ⁻ (b).....	56
Tabela 6. Valores dos índices de reatividade calculados para CIT e CIT ⁻	56
Tabela 7. Parâmetros calculados para a interação CFZH ⁺ -PABA ⁻ em solvente (etanol)	58
Tabela 8. Parâmetros calculados para a interação CFZH ⁺ -PABA ⁻ no vácuo.....	59
Tabela 9. Atribuição para modos vibracionais conforme dados de FTIR obtidos experimentalmente e por DFT para CFZ e para a interação CFZH ⁺ -PABA.....	60
Tabela 10. Atribuição de bandas de espectros Raman para CFZ e PABA.....	63
Tabela 11. Descrição de transições a partir de dados de UV-Vis experimental e de cálculos TD-DFT de excitação vertical.....	65
Tabela 12. Parâmetros calculados para a interação CFZH ⁺ -CIT ⁻ em solvente (etanol)	70
Tabela 13. Parâmetros calculados para a interação CFZH ⁺ -CIT ⁻ no vácuo	71
Tabela 14. Atribuição de bandas de espectros Raman para CFZH ⁺ , CIT ⁻ e CFZH ⁺ -CIT ⁻	72

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BO	Born-Oppenheimer
B3LYP	Funcional híbrido desenvolvido por Lee, Yang e Parr
CFZ	Clofazimina
CIT	Citosina
DFT	Do inglês, <i>Density Functional Theory</i>
FTIR	Do inglês, <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i>
HF	Hartree-Fock
HOMO	Do inglês, <i>Highest Molecular Orbital</i>
IEFPCM	Do inglês, <i>Integral Equation Formalism Polarizable Continuum Model</i>
LUMO	Do inglês, <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
MD	Momento de Dipolo
MPE	Mapa de Potencial Eletrostático
PABA	Ácido <i>p</i> -aminobenzóico
PCM	Do inglês, <i>Polarizable Continuum Model</i>
SCF	Do inglês, <i>Self-Consistente Field</i>
TD-DFT	Do inglês, <i>Time-Dependent Density Functional Theory</i>
ωB97x-D	Funcional híbrido corrigido para interações de longo alcance

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
2. OBJETIVOS	18
2.1 OBJETIVO GERAL	18
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	19
3.1 QUÍMICA TEÓRICA	19
3.2 MÉTODOS DE MECÂNICA QUÂNTICA	19
3.2.1 Métodos ab initio	19
3.2.2 O método de Hartree-Fock	20
3.2.3 Teoria do funcional da densidade (DFT).....	24
3.2.4 Funcionais DFT	25
3.2.5 Métodos de solvatação implícita.....	27
3.2.6 Teoria do funcional da densidade dependente do tempo.....	27
3.3 CLOFAZIMINA	28
3.4 ÁCIDO PARA-AMINOBENZÓICO.....	30
3.5 CITOSINA	31
3.6 IONIZAÇÃO.....	32
3.7 ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO	34
3.8 ESPECTROSCOPIA RAMAN.....	36
4. MATERIAIS E MÉTODOS	37
4.1 PROCEDIMENTOS COMPUTACIONAIS.....	37
4.2 ETAPA DE ANÁLISE E EDIÇÃO DOS DADOS	38
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	39
5.1 CÁLCULOS DE ESTRUTURA ELETRÔNICA EMPREGANDO-SE A DFT.....	39
5.1.1 O fármaco clofazimina (CFZ)	40
5.1.1.1 <i>Análise das espécies de clofazimina</i>	41
5.1.1.2 <i>Cargas atômicas parciais e mapa de potencial eletrostático</i>	44
5.1.1.3 <i>Orbitais moleculares HOMO e LUMO e índices de reatividade</i>	47
5.1.2 Coformadores.....	49
5.1.3 O coformador ácido p-aminobenzóico.....	50
5.1.3.1 <i>Cargas atômicas parciais e mapa de potencial eletrostático</i>	50
5.1.3.2 <i>Orbitais moleculares HOMO e LUMO e índices de reatividade</i>	52

5.1.4	O coformador citosina	53
5.1.4.1	<i>Cargas atômicas parciais e mapa de potencial eletrostático</i>	53
5.1.4.2	<i>Orbitais moleculares HOMO e LUMO e índices de reatividade</i>	55
5.2	CLOFAZIMINA E ÁCIDO P-AMINOBENZÓICO	57
5.2.1	Interação intermolecular entre clofazimina e ácido p-aminobenzóico	57
5.2.2	Espectro vibracional na região do infravermelho	60
5.2.3	Espectroscopia Raman.....	62
5.2.4	Análise vibracional UV-visível	64
5.3	CLOFAZIMINA E CITOSINA	70
5.3.1	Interação intermolecular clofazimina e citosina	70
5.3.2	Espectro eletrônico na região do infravermelho	71
6.	CONCLUSÕES	74
7.	PERSPECTIVAS FUTURAS	75
	APÊNDICE	87

1. INTRODUÇÃO

Compostos que têm sido frequentemente usados no tratamento de diversas doenças apresentam baixa solubilidade em água. Dispersões sólidas desses fármacos, com coformadores com alta solubilidade em água, têm sido, portanto, uma boa alternativa, viabilizando um aumento da biodisponibilidade dos mesmos no organismo[1, 2]. Nesse sentido, a química computacional torna-se uma ferramenta primordial no estudo de propriedades dos compostos empregados na preparação das dispersões sólidas, bem como das interações entre as espécies químicas envolvidas[3].

A clofazimina (CFZ), um antibiótico riminofenazina lipofílico, é uma droga útil no tratamento da hanseníase e de outras doenças. Como já documentado em estudos prévios, a CFZ apresenta baixa solubilidade em meio aquoso e baixa biodisponibilidade, o que compromete a sua eficácia terapêutica. Além disso, foi reportado que a preparação de dispersões sólidas da própria CFZ, tais como sais, co-cristais e coamorfos, tem sido uma alternativa promissora para o aumento significativo na biodisponibilidade do fármaco [4, 5].

Estudos teóricos em química envolvem cálculos computacionais baseados em métodos de química teórica contribuem em estudos que envolvem investigação de propriedades termodinâmicas, eletrônicas e estruturais de compostos químicos[3]. O trabalho é realizado por meio do uso de softwares, implementados com base em princípios de química teórica, sendo úteis no desenvolvimento de cálculos de estrutura eletrônica [6, 7].

Com a finalidade de se viabilizar a obtenção de informações relevantes no estudo de diferentes materiais, diversos métodos teóricos estão disponíveis nos softwares de química computacional e permitem a obtenção de diversos parâmetros que viabilizam um melhor entendimento de propriedades e comportamento de sistemas químicos. Dentre esses métodos tem-se a teoria do funcional da densidade (do inglês, *Density Functional Theory* - DFT), a qual se baseia na proposta de Hohenberg e Kohn[8], e que se estabeleceu com as contribuições de Kohn e Sham[9]. A DFT tem sido útil para estudos de fármacos, além de outros materiais, no desenvolvimento do cálculos computacionais partindo-se do uso da densidade eletrônica como parâmetro principal[10].

Diferentes dispersões sólidas podem ser formadas a partir da interação entre um fármaco e um coformador, como os co-cristais, que são materiais homogêneos que

possuem dois ou mais compostos em proporções estequiométricas definidas[5]. Já os coamorfos são materiais que apresentam estruturas desordenadas, com as espécies químicas dispostas aleatoriamente ao longo de suas estruturas. Os sais são constituídos de espécies iônicas, sendo obtidos a partir da interação entre íons formados a partir do fármaco e do coformador, formando um sólido sob temperatura ambiente[5, 11].

Há uma quantidade considerável de estudos realizados experimentalmente, voltados para a obtenção e caracterização de fármacos e de suas interações com coformadores, trazendo possíveis melhorias, com o aumento da biodisponibilidade do fármaco no organismo[12]. No presente trabalho, tem-se como intuito a realização de um estudo teórico, empregando-se a DFT, de propriedades termodinâmicas, estruturais e eletrônicas da CFZ, dos coformadores ácido *p*-aminobenzóico (PABA) e citosina (CIT), bem como de íons formados a partir desses compostos e de interações fármaco-coformador na formação das dispersões sólidas CFZ-PABA e CFZ-CIT. Deste modo, as informações advindas do estudo teórico contribui no desenvolvimento de fármacos mais eficientes e para o avanço de pesquisas científicas na área.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Realizar estudo teórico, fazendo uso da teoria do funcional da densidade (DFT), a fim de se determinar propriedades termodinâmicas, estruturais e eletrônicas do fármaco clofazimina e dos coformadores ácido *p*-aminobenzóico e citosina, bem como estudar interações fármaco-coformador na formação de dispersões sólidas.

2.2 Objetivos Específicos

- ✓ Realizar cálculos de otimização de geometria e de frequências vibracionais da clofazimina e dos coformadores ácido *p*-aminobenzóico e citosina, empregando-se o funcional ω B97x-D e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p);
- ✓ Realizar cálculos de otimização de geometria e de frequências vibracionais de íons formados a partir da clofazimina e dos coformadores ácido *p*-aminobenzóico e citosina, empregando-se o funcional ω B97x-D e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p);
- ✓ Realizar estudo do efeito de solvatação em todos os sistemas estudados empregando-se o método IEFPCM;
- ✓ Realizar estudo DFT de interações entre íons formados a partir da clofazimina e dos coformadores ácido *p*-aminobenzóico e citosina, que ocorrem na formação das dispersões sólidas CFZ-PABA e CFZ-CIT;
- ✓ Analisar propriedades termodinâmicas, estruturais e eletrônicas dos compostos em estudo, a partir dos dados obtidos a partir dos cálculos de estrutura eletrônica.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Química teórica

Existem diferentes técnicas de se preparar e caracterizar novas dispersões sólidas em laboratório, técnicas para a aplicação de testes de atividade de biológica *in vitro* e *in vivo*, por meio de experimentos desenvolvidos tradicionalmente em laboratório. E adicionalmente, a química computacional também fornece ferramentas propícias para se estudar propriedades termodinâmicas, estruturais e eletrônicas de sistemas químicos, viabilizando o estudo de diversos sistemas químicos, bem como de interações intermoleculares[13].

Os métodos de química teórica frequentemente usados para se estudar propriedades de sistemas de interesse podem ser divididos basicamente em duas classes. Existem os métodos clássicos, que são baseados em campo de força empírico e que são fundamentados em princípios da física clássica[14] e os métodos quânticos, que são aqueles baseados em princípios da mecânica quântica, podendo ser divididos em: métodos semiempíricos, *ab initio* e DFT[15]. Uma discussão mais detalhada sobre métodos quânticos, que serão empregados no desenvolvimento do presente trabalho, será apresentada a seguir.

3.2 Métodos de mecânica quântica

3.2.1 Métodos *ab initio*

Os métodos *ab initio* são usados na química computacional e se baseiam na química quântica. O termo *ab initio* remete ao fato desses métodos consistirem em metodologias para o desenvolvimento de cálculos de propriedades de sistemas sem o uso de parâmetros empíricos [16]. Esses métodos foram desenvolvidos a partir de uma inspiração na Equação de Schrödinger, representada simplificada na Equação 1, mostrada abaixo.

$$-\frac{\hbar^2}{2m} \frac{d^2\psi(x)}{dx^2} + V(x)\psi(x) = E\psi \quad (1)$$

Nesta forma simplificada de representação, temos a Equação de Schrödinger, em que \hat{H} corresponde o operador Hamiltoniano, Ψ a função de onda que descreve o estado do sistema e E correspondendo à energia total do sistema (Equação 2).

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (2)$$

Porém, como a Equação de Schrödinger não possui solução exata para sistemas com mais de um elétron[17], torna-se necessário o uso de aproximações para se obter numericamente a solução para sistemas com maior número de elétrons. Os métodos *Ab initio* fornecem informações com boa precisão para a energia do sistema, mas apresentando algumas limitações, com custo computacional elevado [18].

Métodos *ab initio* surgiram com o desenvolvimento do método Hartree-Fock, que baseia-se na determinação de uma função de onda global, para sistemas com mais de um elétron, com inspiração na equação desenvolvida por Schrödinger. Mas diante das limitações da Equação de Schrödinger e de forma a simplificar os cálculos, viabilizando o desenvolvimento de estudos teóricos de propriedades de sistemas com mais de um elétron, esses métodos foram desenvolvidos com base no uso da aproximações.

A aproximação de Born-Oppenheimer (BO), que propõe o tratamento de núcleos e elétrons separadamente, leva a uma simplificação no Hamiltoniano. Esta separação surgiu pelo fato de que os núcleos apresentam massa muito maior que a massa dos elétrons, considerando-se assim um movimento descorrelacionado entre núcleos e elétrons.

3.2.2 O método de Hartree-Fock

Na busca de se implementar um método eficiente para o estudo de sistemas polieletrônicos, surge então o método de Hartree. Baseia-se em uma aproximação onde considera-se que a função de onda global do sistema Ψ_{PH} é obtida a partir do produto de funções de onda monoelétrônicas[19], como representado na Equação 3.

$$\Psi_{PH} = \psi(r1)\psi(r2)\psi(r3) \dots \quad (3)$$

A partir de outros avanços, com o aprimoramento da teoria quântica, descobriu-se que as funções de onda de férmios apresentam um caráter antissimétrico. Porém, função de onda obtida a partir do formalismo matemático proposto no método de Hartree não é antissimétrica, o que impossibilita o cálculo preciso da energia do sistema.

O método de Hartree-Fock surgiu então como alternativa, de forma que as equações considerassem o princípio da antissimetria, a partir da contribuição de Jonh Slater. Com esta contribuição verificou-se que é possível a obtenção de se introduzir a antissimetria a partir do uso do artifício matemático conhecido como Determinante de Slater[20]. Com o uso deste determinante, é considerado o princípio da antissimetria, já que com a troca de coordenadas de elétrons do sistema ocorre a inversão do sinal da função de onda, o que não era considerado nas equações de Hartree.

O resultado obtido a partir do uso do determinante de Slater é consequência do princípio da exclusão de Pauli. Temos na Equação 4 uma descrição do procedimento de cálculo da função de onda para um sistema sendo calculada a partir do determinante de Slater[20]. Na equação, o termo $1/\sqrt{N!}$ corresponde ao fator de normalização da função de onda.

$$\psi = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(r_1) & \phi_N(r_1) & \dots & \phi_N(r_1) \\ \phi_1(r_2) & \phi_N(r_2) & \dots & \phi_N(r_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_1(r_N) & \phi_N(r_N) & \dots & \phi_N(r_N) \end{vmatrix} \quad (4)$$

Além de considerar a antissimetria, o formalismo do método de Hartree-Fock inclui o uso do princípio variacional, que permite a obtenção do valor da energia mínima para o sistema, garantindo que a energia obtida seja sempre maior que a energia real. Em outras palavras, o princípio variacional diz que, o valor médio do operador hamiltoniano de um sistema é sempre maior ou igual à energia real do sistema[19].

Para uma melhor compreensão da aproximação correspondente ao método de Hartree-Fock, temos a Figura 1, que mostra uma representação para os limites da aproximação. A Figura 1(a) mostra os orbitais que serão ocupados por dois elétrons. A Figura 1(b) assume que um dos elétrons está ocupando um orbital, considerando-se que a sua posição seja conhecida. Na Figura 1(c) tem-se o elétron que irá evitar o orbital

ocupado pelo primeiro elétron ocupando assim o segundo orbital, de acordo com o Princípio da Exclusão de Pauli. E devido à interação eletrônica, conseqüentemente haveria uma deformação dos orbitais com a aproximação dos elétrons, e desta forma estes orbitais já não seriam mais idênticos devido à alteração da sua forma. Assim, com a aproximação de Hartree-Fock, consideramos os elétrons independentes, de tal forma que a deformação dos orbitais é desprezada (Figura 1(d)), mas levando em conta grande parte do problema físico em questão.

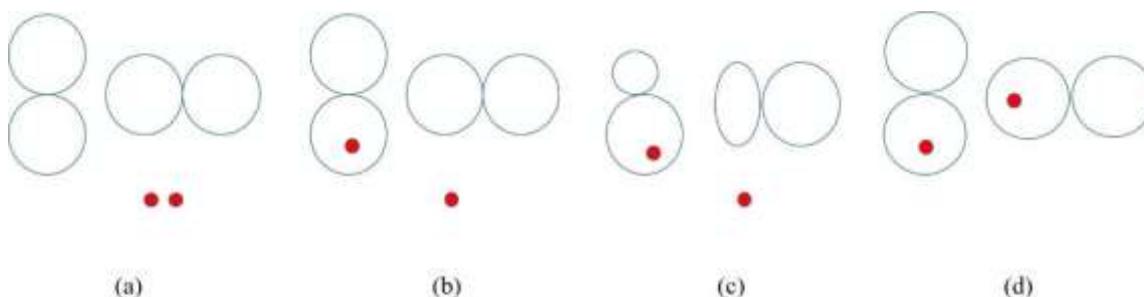


Figura 1: Representação para os limites da aproximação de Hartree-Fock

Adaptado de: Cramer C.J.[21]

Em um sistema real, os elétrons estão em interação, contribuindo assim com um potencial que origina as energias cinéticas dos outros elétrons. No modelo de Hartree-Fock considera-se como se cada partícula estivesse em um campo médio, onde o fato de os elétrons serem independentes não levaria a uma contribuição da interação eletrônica. Embora seja um bom ponto de partida para o tratamento de sistemas com mais de um elétron, o método Hartree-Fock não leva em conta a correlação eletrônica no sistema. Isso leva a uma limitação na precisão de cálculos para muitos sistemas[22].

A partir das considerações supracitadas, o método Hartree-Fock é implementado com base em equações que levam em conta a aproximação de elétrons independentes e a teoria do campo médio. Essas equações são resolvidas com base na teoria do Campo Autoconsistente (do inglês, *self-consistent field* - SCF), que considera o potencial, resultante dos núcleos e da distribuição de carga média dos outros elétrons, atuante sobre cada elétron do sistema [13]. Desta forma, a função de onda é descrita de forma simplificadas e o campo final calculado a partir da distribuição de carga é determinado a partir de um método autoconsistente, tomando como ponto de partida o campo considerado inicialmente.

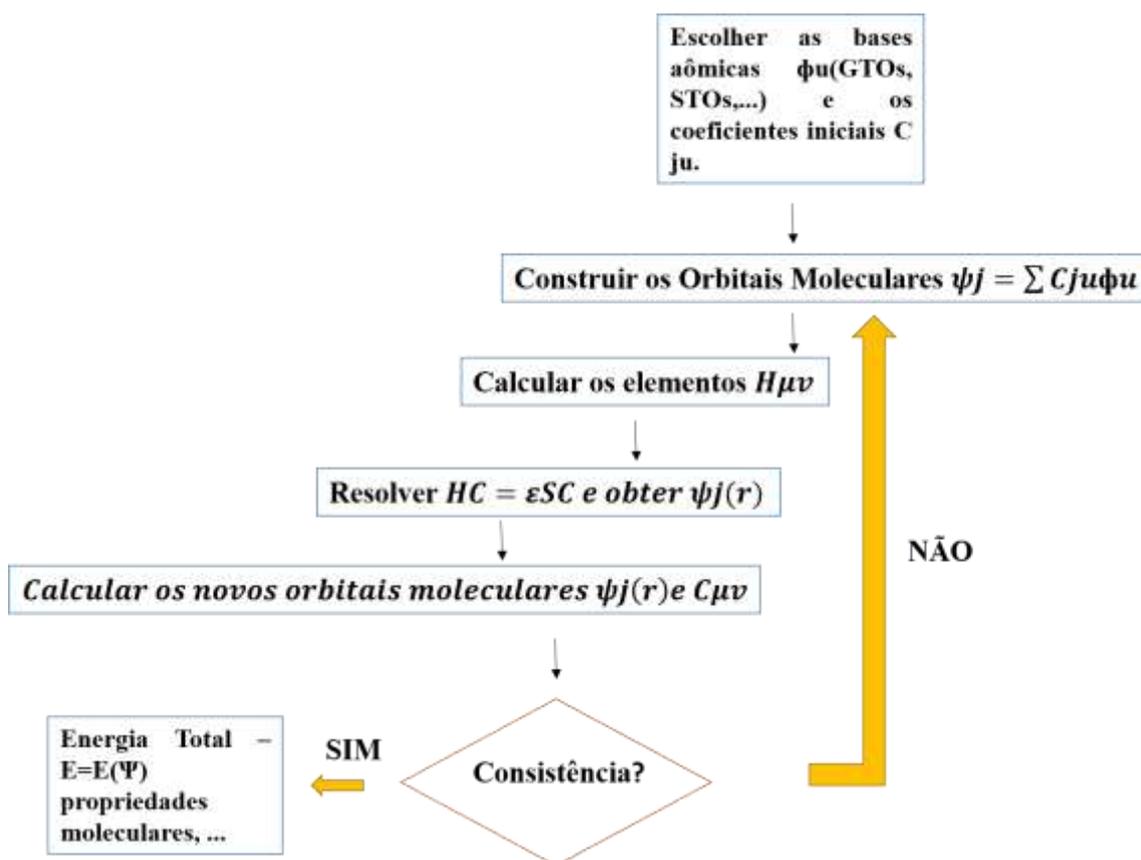


Figura 2: Fluxograma do ciclo auto-consistente do método HFR para determinação da energia e propriedades de um sistema eletrônico

Adaptado de: Nelson H. Morgon e Rogério Custódio (1994)[20]

No primeiro momento, o potencial aproximado é calculado, em um processo iterativo. O potencial então é calculado por meio da distribuição eletrônica, de maneira que seu valor seja aproximado, levando assim a soluções obtidas inicialmente. Este processo é realizado de maneira que o campo gerado com novas soluções e seus resultados seja diferente do anterior, ou seja, sejam melhores do que os obtidos em um primeiro ciclo, de maneira a convergir quando não houver diferença significativa nos parâmetros calculados em relação àqueles obtidos em um ciclo anterior [13, 23].

Existem, porém, implementações diferentes para o campo autoconsistente (SCF), a partir de uma versão inicial da teoria de Hartree-Fock. A teoria de Hartree-Fock-Slater (HFS) usa determinantes conhecidos e a de Hartree-Fock-Roothaan (HFR) é descrita por meio de matrizes que permitem que cálculos de Hartree-Fock sejam realizados usando representações de orbitais moleculares, por meio do uso de conjuntos de funções de base.

No caso de sistemas de camada fechada, o modelo consiste em representar o estado do sistema por uma função de onda com um único determinante de Slater, em termos de um conjunto de funções de base, fazendo uso do princípio variacional na otimização [23]. Ambas as teorias se baseiam em um modelo puramente matemático e estão entre os mais empregados na realização de cálculos de estrutura eletrônica pelos químicos.

3.2.3 Teoria do funcional da densidade (DFT)

Juntamente com os avanços da tecnologia, que viabilizaram maior capacidade de processamento aos computadores, métodos de química teórica também continuam em constante evolução. Um exemplo disso é o desenvolvimento da DFT, que tornou possível o estudo de sistemas com maior número de átomos a um custo computacional relativamente baixo. Assim, aliando a potencialização dos computadores e o progresso da química teórica, o tamanho e a complexidade dos sistemas passíveis de simulação computacional aumentou vertiginosamente nas últimas décadas [24].

Propriedades moleculares de grande interesse para a química, como propriedades termodinâmicas, estruturais e eletrônicas de compostos químicos podem ser determinadas a partir de cálculos empregando-se diferentes métodos teóricos, como por exemplo, a própria DFT. Funcionais DFT têm sido úteis no estudo de fármacos, além de serem usados no estudo de muitos outros materiais, partindo-se do uso da densidade eletrônica como parâmetro principal, em cálculos independentes do tempo e em outros casos em cálculos dependentes do tempo (TD-DFT) [25, 26, 27].

A DFT foi desenvolvida com a contribuição inicial de Hohenberg e Kohn [9], onde afirmam que a energia do estado fundamental E pode ser expressa em função da densidade eletrônica ρ . Mais tarde, com a contribuição de Kohn e Sham [8], a DFT foi estabelecida e surgiu como alternativa para no estudo de diversos sistemas de interesse, além de apresentar custo computacional reduzido, em relação a outras alternativas disponíveis. Até hoje, novos funcionais têm sido desenvolvidos para garantir maior precisão no estudo de diversos sistemas, para os quais os funcionais desenvolvidos anteriormente eram falhos [24].

A metodologia de Kohn e Sham estabelece que a energia cinética do elétron deve ser calculada a partir de conjunto de orbitais usados para representar a densidade

eletrônica, considerando-se o sistema composto de partículas não interagentes, mas com a mesma densidade que qualquer sistema real original em que ocorre interação. Kohn e Sham mostraram que a energia eletrônica E do estado fundamental exato de um sistema de N elétrons [28] pode ser escrita como:

$$E[\rho(r)] = T_{ni}[\rho(r)] + V_{ne}[\rho(r)] + V_{ee}[\rho(r)] + \Delta T[\rho(r)] + \Delta V_{ee}[\rho(r)] \quad (5)$$

Os termos à direita nesta equação referem-se, respectivamente, à energia cinética dos elétrons não interagentes, a interação núcleo-elétron, a repulsão elétron-elétron (clássica), a correção para a energia cinética derivada da natureza interagente dos elétrons e todas as correções não clássicas da energia de repulsão elétron-elétron[28].

$$E[\rho] = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^n \int \psi_i^*(r_1) \nabla_1^2 \psi_i(r_1) dr_1 - j_0 \sum_{I=1}^N \frac{Z_I}{r_{I1}} \rho(r_1) dr_1 + \frac{1}{2} j_0 \int \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E_{xc}[\rho] \quad (6)$$

Para um sistema de elétrons sem interação, a energia cinética é apenas a soma das energias cinéticas eletrônicas individuais (Equação 6). Analisando a equação acima (Equação 6), pode-se verificar a inclusão de um termo correspondente ao potencial de troca e correlação $E_{xc}(\rho)$, que corresponde a um parâmetro fundamental, implementado a partir do trabalho de Kohn e Sham. A partir da inclusão do termo, a energia do estado fundamental correspondente do sistema não interagente, como observado por Kohn e Sham é obtida[20].

A DFT é largamente usada para simular propriedades de materiais [29]. No entanto, com base em estudos prévios, deve ser feita uma escolha cuidadosa de pacotes de programas e de funcionais disponíveis, para a realização de cálculos para um estudo específico, a fim de garantir maior precisão e de evitar problemas de convergência nos cálculos [29].

3.2.4 Funcionais DFT

Muitos funcionais DFT existentes já estão disponíveis nos softwares para uso na realização de cálculos computacionais e são úteis no tratamento de muitos sistemas químicos diferentes. Os funcionais híbridos consistem em uma classe bastante popular para uso em cálculos computacionais e viabilizam a realização de cálculos com boa precisão.

Os funcionais híbridos foram desenvolvidos a partir de uma combinação de uma porção exata do funcional de troca da teoria de Hartree-Fock, com o restante da energia de troca-correlação calculada a partir de outras fontes. Como exemplos, temos os funcionais B3LYP, cam-B3LYP e ω B97x-D, que são frequentemente empregados em química computacional [30, 31].

O B3LYP é um funcional híbrido, incluindo três parâmetros de Becke para o cálculo de energia de troca e termos de Lee, Yang e Parr para a correlação. Os funcionais híbridos e, em particular, o método B3LYP, fornecem resultados precisos para propriedades termodinâmicas, estruturais e vibracionais de molécula [32]. Todavia, o funcional B3LYP, amplamente utilizado em diversos trabalhos, possui desempenho inferior em relação à média dos resultados obtidos com o uso de funcionais híbridos, no caso do estudo de sistemas que envolvem interações intermoleculares [33].

Por sua vez, o funcional CAM-B3LYP [34] é um funcional híbrido de troca e correlação que inclui correção para tratamento de interações de longo alcance. Momentos de dipolo, polarizabilidades e hiperpolarizabilidades de segunda ordem de compostos de cadeia única, podem ser estudados com o emprego deste funcional híbrido corrigido [35]. Este método foi recentemente desenvolvido especificamente para superar algumas limitações de funcionais desenvolvidos anteriormente e apresentou bom desempenho em diversos testes realizados [36].

Por fim, o funcional ω B97x-D também foi implementado com a inclusão de correção de dispersão empírica, tendo sido desenvolvido pelo grupo do pesquisador Head Gordon [37]. Este funcional se destaca-se ainda por apresentar precisão superior ao de outros funcionais no estudo de propriedades termodinâmicas de compostos orgânicos, sendo portanto o funcional escolhido para uso no desenvolvimento dos cálculos computacionais do presente trabalho [21, 37]. Empregamos o funcional ω B97x-D em associação com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), que inclui funções difusas e de polarização, contribuindo adicionalmente no estudo das interações intermoleculares no presente trabalho.

3.2.5 *Métodos de solvatação implícita*

O modelo contínuo polarizável (do inglês, *Polarizable Continuum Model* - PCM) é um método comumente usados em química computacional no estudo do efeito de solvatação em diversos sistemas. Este modelo não considera moléculas do solvente descritas explicitamente no sistema, já que isso aumentaria muito o custo computacional nos cálculos. Em vez disso, com o uso do modelo, o solvente é representado por uma camada contínua, consistindo em um meio polarizável, o que simplifica os cálculos no estudo de muitos sistemas [38].

Para se descrever a termodinâmica de solvatação, modelos que representam o solvente como um meio contínuo dielétrico têm sido bem reconhecidos e de uso prático [39, 40]. O método PCM cria a cavidade do soluto por meio de um conjunto de esferas sobrepostas, definida por esferas centradas sobre os átomos. As esferas se sobrepõem e é então avaliada a interação eletrostática deste soluto com o meio dielétrico. Modelos fundamentados neste protocolo têm sido satisfatórios para cálculos de energia de solvatação, considerando o soluto tanto na forma neutra como também na forma iônica [41].

Métodos de solvatação implícita foram desenvolvidos inicialmente por Tomasi e colaboradores, sendo que muitos aprimoramentos surgiram com o tempo. Métodos modernos surgiram com o uso de parâmetros otimizados e com o próprio uso do *Integral Equation Formalism*, no desenvolvimento do método IEFPCM [42]. Diante das características dos sistemas estudados e do propósito do presente trabalho, o método IEFPCM foi usado na realização dos cálculos no estudo do efeito de solvatação das espécies químicas estudadas e no estudo das interações fármaco-coformador desenvolvido [43].

3.2.6 *Teoria do funcional da densidade dependente do tempo*

A Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo (do inglês, *Time-Dependent Density Functional Theory* - TD-DFT) é uma teoria baseada na mecânica quântica, usada em física e química para investigar propriedades e a dinâmica de sistemas

de muitos corpos na presença de potenciais dependentes do tempo, como campos elétricos ou magnéticos[44]. Segundo esta teoria, existe uma equivalência entre a função de onda dependente do tempo e a densidade eletrônica dependente do tempo. O efeito de tais campos em moléculas e sólidos pode ser estudado com TD-DFT, que viabilizam a determinação de parâmetros como energia de excitação, espectros de absorção e outras propriedades [26, 44].

A TD-DFT se baseia no teorema de Runge-Gross, que afirma que para uma dada função de onda inicial, existe um mapeamento único entre o potencial externo dependente do tempo e a densidade dependente do tempo [44]. A TD-DFT é comumente conhecida como uma extensão da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) e abrange diferentes aspectos valiosos que contribuem para o desenvolvimento de estudos de diversas características importantes de sistemas químicos[26].

A maior parte de estudos de espectroscopia de absorção de moléculas são baseados em transições $\sigma \rightarrow \sigma^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$, na região UV-Visível [45]. A TD-DFT contribuiu para o aprimoramento de sistemas se tornando base para uma compreensão mais aprofundada de propriedades estáticas e dinâmicas de estados eletrônicos excitados [27, 46]. A equação (Equação 7) mostra a densidade dependente do tempo. Este método é bastante utilizado no estudo de transições eletrônicas em compostos orgânicos, sendo útil no estudo de compostos com aplicações farmacológicas [47].

$$\rho(r, t) = \sum_i^N |\psi_i(r, t)|^2 \quad (7)$$

3.3 Clofazimina

A clofazimina (CFZ), cuja estrutura química é mostrada abaixo, na Figura 4, é um fármaco hansenostático que consiste em um pó cristalino vermelho escuro e inodoro, é insolúvel em água, mas apresenta alta solubilidade em solventes orgânicos como acetona, clorofórmio, éter etílico, etc. Além disso, apresenta temperatura de fusão na faixa de

217°C a 219°C [48]. Estudos mostram ainda que a CFZ apresenta potencial aplicação no diagnóstico e tratamento da artrite [49].

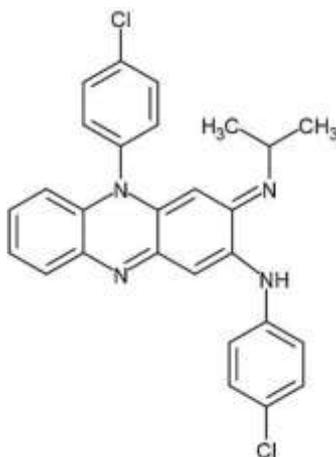


Figura 3. Estrutura química da clofazimina [48]

Problemas gastrointestinais acometem grande parte dos pacientes que fazem uso da CFZ, com problemas de absorção deste composto pelo organismo, devido à baixa solubilidade do mesmo em meio aquoso. Associados a estes problemas podem surgir dores abdominais, diarreia, náuseas, vômitos, entre outros problemas de saúde. Diante disso, é recomendável que pacientes com queixas de dores abdominais, vômito ou diarreia, devem ser orientados a uma possível diminuição da dose diária da CFZ [50].

Dependendo das condições do meio, a CFZ pode ser encontrada na forma monoprotonada ou diprotonada. Tal fato pode ser explicado devido ao fato do fármaco apresentar um valor de pKa (constante de acidez) relativamente alto, ocorrendo a troca de prótons de coformadores ácidos com a CFZ. Deste modo, com base em estudos publicados, é possível que ocorra uma interação da CFZ com coformadores ácidos, onde temos como resultado a formação de dispersões sólidas do tipo sal [51, 52].

Além da CFZ se apresentar como uma droga hansenostática, em estudos mais recentes verificou-se que ela pode ser útil no tratamento da COVID-19, pois apresenta atividade inibitória que pode antagonizar ou diminuir a replicação do SARS-CoV-2 e MERS-CoV em múltiplos sistemas in vitro [53]. Em um modelo de patogênese de SARS-CoV-2, a administração terapêutica de CFZ reduziu significativamente a carga viral no

pulmão e a eliminação viral fecal, e também mitigou a inflamação associada à infecção viral [53].

3.4 Ácido *p*-aminobenzóico

O ácido *para*-aminobenzóico (PABA) ou ácido 4-aminobenzóico, conhecido como o primeiro filtro ultravioleta patenteado, foi intensamente utilizado nas décadas de 50 e 60. Em estudos realizados por dermatologistas foi constatado que o PABA era um sensibilizador bastante comum e que havia uma certa tendência a sensibilizar-se no cruzamento com compostos de estrutura química parecidas [54].

Sua estrutura química consiste em um anel benzênico ligado a uma carboxila, substituído por um grupo amina e um ácido carboxílico, como descrito na Figura 4, mostrada abaixo [55]. O PABA possui uma massa molar 137,14 g/mol, tem ponto de fusão entre 186 e 189,5°C, pKa igual a 4,86 e alta solubilidade em água [55].

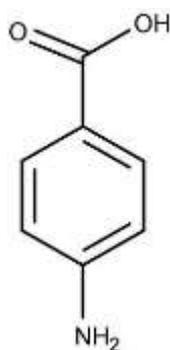


Figura 4. Estrutura química do ácido *p*-aminobenzóico[56]

Como a baixa solubilidade de medicamentos em água e conseqüentemente nos fluidos gastrointestinais geralmente causam diminuição da biodisponibilidade dos mesmos no organismo, o PABA tem sido usado como coformador na produção de dispersões sólidas de fármacos [5]. O PABA tem sido utilizado para obtenção de dispersões sólidas do tipo cocrystal devido a sua capacidade de interação por ligação de hidrogênio com outros compostos [57]. Não somente cocrystal, como também dispersões sólidas do tipo sal têm sido obtidas com o uso do PABA como coformador [58].

3.5 Citosina

A citosina (CIT) é uma base pirimidina, assim como a timina e a uracila, que se combinam seguindo um padrão próprio para formar os pares canônicos adenina-timina, guanina-citosina e adenina-uracila, que produzem a dupla hélice que é característica do DNA [59]. Entre as bases de nucleotídeos tem-se a molécula de citosina, classificada na família das pirimidinas que incluem grupos ceto e amino [60].

A CIT é também conhecida como 4-amino-2-hidroxipirimidina 2(1H), possui massa molar 111,1 g/mol e sua estrutura química é mostrada abaixo, na Figura 6. Possui fórmula molecular $C_4H_5N_3O$ e ponto de fusão entre 320 e 325 °C[61]. É um sólido cristalino branco, solúvel em água e que possui pKa1 e pKa2 em torno de 4,60 e 12,16, respectivamente, com grupos aceitadores de H^+ em sua estrutura química.

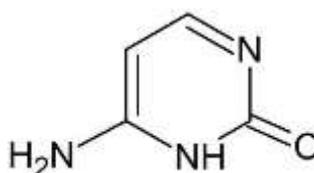


Figura 5. Estrutura química da citosina[62].

A CIT já foi estudada em estudos teóricos DFT realizados previamente, mas estudos adicionais são necessários para melhor compreensão de sua estrutura e de sua participação na formação de dispersões sólidas [59, 61]. A CIT, como uma base orgânica ($pK_{a2} = 12,2$ e $pK_{a1} = 4,6$), tem a capacidade de interagir formando dispersões do tipo sal ou cocristal [63].

No trabalho de Tenorio e colaboradores, de 2013, foram realizados estudos em que se verificou a interação da CIT com outros compostos, detectando-se que esta interage com ácido bromídrico (reação ácido-base) formando um sal (brometo de citosina)[62]. Em outros estudos, Sánchez-Lara e colaboradores reportaram em 2018 a formação de sal na interação de citosina com metavanadato de amônio, usado no tratamento do *diabete mellitus* [64]. Ambos os estudos relataram interação entre regiões do anel aromático da CIT na formação do novo composto.

Para estudarmos os íons formados a partir da CIT precisamos compreender os processos de protonação e de desprotonação do composto, formando os íons $CITH^+$ e CIT^- , respectivamente. A Figura 7, mostrada abaixo, mostra um esquema onde podemos ver como ocorrem esses processos e as espécies iônicas formadas. A formação das espécies iônicas descritas no esquema foi confirmada experimentalmente e realizamos em nossos estudos cálculos para o sistema correspondente ao híbrido formado a partir das espécies D e E, descritas no esquema da Figura 7 [65, 66].

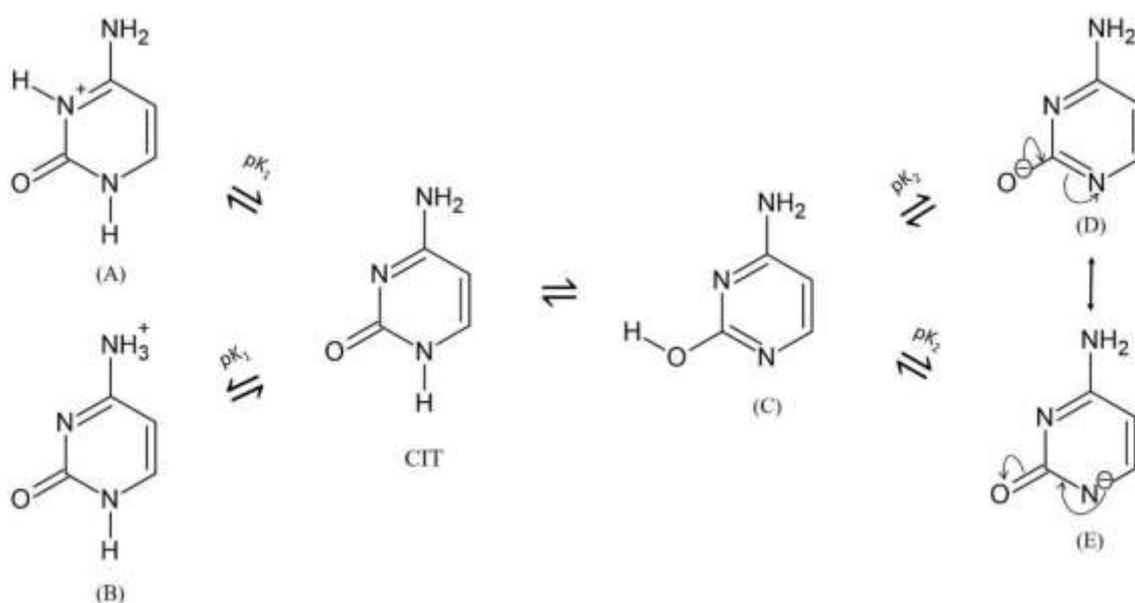


Figura 6. Mecanismo de protonação e desprotonação da CIT[65]

No presente trabalho, foi realizado o estudo tanto de propriedades do íon formado a partir da desprotonação da CIT como da interação do mesmo com o íon formado a partir da protonação da CFZ. Essas espécies foram consideradas já que são formadas, com a formação da dispersão sólida a partir delas.

3.6 Ionização da Clofazimina (CFZ)

Para que se possa prever o estado final de ionização de uma espécie química, é comum o emprego da constante de dissociação do ácido (K_a) ou a constante de dissociação da base (K_b). A partir disso, pode ser calculado o pK_a de um fármaco, por exemplo, que influencia em diversos fatores como permeabilidade, solubilidade, absorção, distribuição, metabolismo, dentre outros fatores. Valores de pK_a e pK_b ($-\log K_a$ e $-\log K_b$) de muitos compostos são comumente encontrados na literatura e representam a

constante de equilíbrio de reações envolvendo íons. Assim, para um ácido genérico HA , o K_a é definido pelo quociente entre as concentrações dos íons em solução e a concentração do ácido original, como representado na Equação 7, mostrada abaixo (8)[67].

$$pKa = -\log \left(\frac{[A^-]x[H_3O^+]}{HA} \right) \quad (8)$$

Quando a diferença de pKa entre o fármaco e o coformador é suficientemente grande em solução, é possível que ocorra a formação de um sal em estado sólido [52]. No estudo de reações envolvendo ionização de compostos orgânicos comumente se utiliza a definição de Brønsted-Lowry, que se baseia na capacidade de transferência de prótons em solução. Nesta definição, o ácido é representado como a espécie capaz de doar prótons enquanto a base é a espécie capaz de receber prótons [68]. A equação abaixo mostra uma reação genérica que representa o equilíbrio ácido-base Brønsted-Lowry.



Em solução, o BH^+ dissocia-se da base conjugada B liberando um próton H^+ em solução. Desta forma, cada reação está associada a uma constante de acidez (K_a). Comumente se usa para a obtenção do sal um par ácido e base conjugada com diferença de pK_a maior ou igual a três. Assim, embora os valores de pKa sejam correspondentes aos compostos em solução, observa-se que a formação de um sal no seu estado sólido é viável quando a diferença entre valores de pKa (ΔpK_a) seja suficientemente grande. Porém, esses parâmetros não são suficientes para se prever o tipo de dispersão sólida formada (sal, co-cristal, co amorfo etc), baseando-se simplesmente nos valores de ΔpK_a para pares ácido-base.

Estudos identificaram que tanto o pKa, como também as regiões expostas na molécula e a temperatura influenciam no comportamento de transferência de prótons [69]. A CFZ possui um pKa em torno de 8,35 a 8,51 [70, 71]. Desta forma, a CFZ pode interagir com coformadores ácidos, podendo receber H^+ em átomos de nitrogênio (N) de ligação C=N, formando os íons $CFZH^+$ e $CFZH^{2+}$, como mostrado na Figura 7.

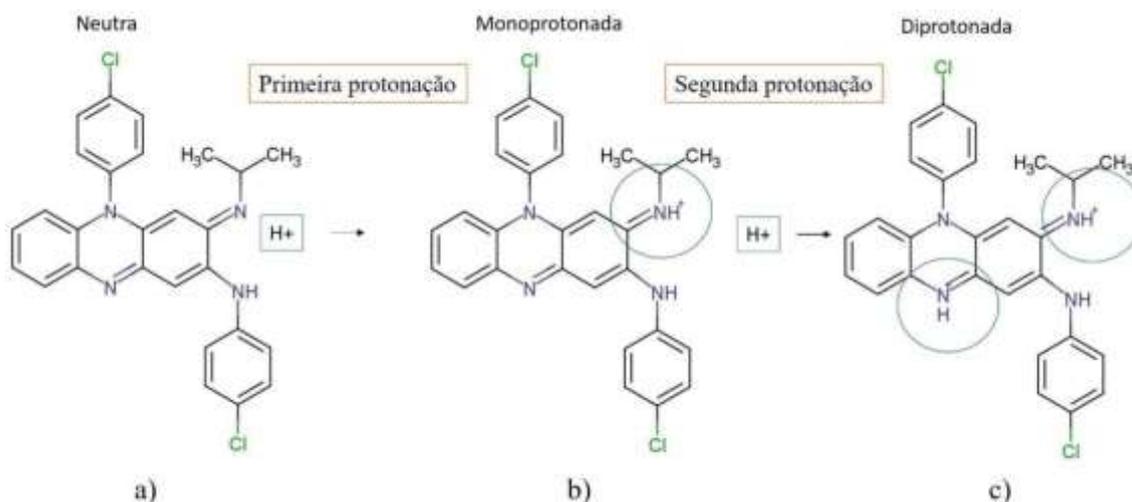


Figura 7. Mecanismo de protonação da CFZ. Em (a) CFZ (neutra) em (b) CFZH⁺ e em (c) CFZH²⁺.

Fonte: Adaptado Keswani et al. (2016) [72]

A estrutura química descrita na imagem da Figura 7(b) foi considerada nos cálculos, já que é comprovado experimentalmente que a mesma se forma na solução, com a formação da dispersão sólida.

3.7 Espectro de absorção na região do infravermelho

A maioria dos compostos, orgânicos ou inorgânicos absorvem frequências de radiação eletromagnética na região do infravermelho (IR) do espectro eletromagnético. Os químicos geralmente referem-se a essa radiação em termos da unidade conhecida como número de onda (ν). O número de onda é calculado a partir da Equação 10 e a Equação 11 é usada no cálculo da frequência, que é inversamente proporcional ao comprimento de onda (λ) [73].

$$\nu = 1/\lambda \quad (10)$$

$$E = h\nu \quad (11)$$

Da equação (10), tem-se que E corresponde à energia, e h é a constante de Planck. Esta energia em alguns casos pode ser grande o suficiente para quebrar a ligação. Mas

radiações menos energéticas podem causar transições de spins nucleares ou eletrônicos, ou ainda diferentes modos vibracionais dos átomos em uma molécula[73].

Dentre as técnicas utilizadas para obtenção de informações sobre a interação entre a radiação e as moléculas, tem-se a espectroscopia no IR. A utilização dessa técnica se baseia na análise dos espectros obtidos a partir da interação entre a radiação e a própria molécula. A vibração de grupos de átomos específicos de uma molécula é decorrente da interação entre a radiação e a matéria, sendo causada pela ocorrência de transferência de fóton para a molécula[74].

De modo geral, quando as moléculas absorvem radiação no infravermelho as mesmas são excitadas, alcançando um estado de energia mais elevado, o que corresponde a um processo com a absorção de energia quantizada[75]. A absorção de energia na faixa do IR está associada aos modos de movimento vibracional dos átomos na molécula, podendo ser modos de estiramento de ligações ou de deformações angulares[76]. Os espectros que são analisados são obtidos pela técnica de *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR), que consiste na conversão dos dados provenientes do detector, na análise experimental, em espectros interpretáveis, por meio da Transformada de Fourier.

A espectroscopia no infravermelho estuda os efeitos da absorção da radiação em uma faixa que se estende de 10 a 14.000 cm^{-1} no espectro eletromagnético. Podemos dividir esta faixa em três partes básicas, onde tem-se a região do infravermelho próximo, entre 14.000 a 4.000 cm^{-1} , a região do infravermelho médio 4.000 a 400 cm^{-1} , e por fim a região do infravermelho distante que se encontra de 400 a 10 cm^{-1} . A região do infravermelho médio é a mais utilizada para este estudo, por apresentar grupos funcionais com vibrações nessa faixa de frequências[77].

Na etapa de absorção, as frequências de radiação absorvidas no infravermelho correspondem às frequências vibracionais naturais da molécula, sendo que a energia absorvida aumenta a amplitude dos movimentos vibracionais das ligações químicas. A absorção de radiação no infravermelho corresponde a alterações de energia da ordem de 8 a 40 kcal/mol. Mas nem todas as ligações em uma molécula são influenciadas por absorção de energia no infravermelho. Somente as ligações que têm um momento de dipolo que varia em função do tempo são capazes de absorver a radiação no infravermelho [78, 79].

Estudos experimentais desenvolvidos em laboratório mostram que uma das formas de se elucidar o mecanismo de interação de compostos orgânicos é através das

alterações dos modos vibracionais que estão associados a mudanças em bandas referentes a grupos funcionais específicos, justificando a utilidade da Espectroscopia no infravermelho no presente trabalho [71]. Fazendo o uso da DFT, pode-se também prever informações da molécula através das vibrações de grupos funcionais tipicamente presentes na molécula [74, 80]. Trabalhos publicados têm mostrado bons resultados fazendo uso de métodos computacionais, principalmente métodos de química quântica/DFT, com o intuito de se complementar informações de propriedades vibracionais de sistemas químicos, como contribuição adicional na análise estrutural de sistemas químicos [81, 82].

3.8 Espectroscopia Raman

A espectroscopia Raman é uma técnica de espalhamento, cujos fundamentos foram descobertos em 1928 pelo físico indiano Chandrasekhara Venkata Raman. A técnica possibilita a obtenção de informações sobre a estrutura química de compostos orgânicos e inorgânicos, contribuindo com a identificação desses compostos. Sua análise se baseia na luz monocromática de determinada frequência incidindo sobre uma amostra do material em estudo [83].

A principal diferença entre FTIR e Raman é que na primeira a probabilidade de transição de um estado vibracional inicial para um estado final é dependente do operador momento de dipolo elétrico, cujas componentes são μ_x , μ_y e μ_z . Já o efeito Raman está associado a um momento de dipolo induzido na molécula, como resultado do campo eletromagnético da radiação incidente[84].

A absorção de energia correspondente à energia vibracional de uma molécula induz a mudanças de momento de dipolo no espectro vibracional. Enquanto a espectroscopia Raman é baseada no espalhamento de luz incidente em um deslocamento energético através da energia de vibração da molécula, se baseia na mudança de polarizabilidade de uma molécula em certas frequências, ocorre através da dispersão ou difusão da luz[84].

A técnica (Raman) se baseia no espalhamento inelástico da radiação eletromagnética monocromática que é incidida sobre a amostra, havendo uma diferença entre a frequência da radiação espalhada e a radiação incidida. Na interação da radiação com a matéria, fótons incidentes excitam a molécula, que está inicialmente em um nível

vibracional do estado eletrônico fundamental para um outro estado. A diferença entre dois estados vibracionais da molécula envolvida no processo corresponde à variação da frequência da radiação. Assim, a espectroscopia Raman apresenta bandas que são características de determinados tipos de ligações químicas, sendo portanto útil na caracterização de sistemas químicos [85, 86].

Quando o espalhamento ocorre elasticamente, o fóton da radiação é espalhado sem sofrer alteração em seu valor de comprimento de onda. Ou seja, a energia do fóton é a mesma antes e após a sua interação com a molécula ou matéria, o que é conhecido como espalhamento Rayleigh. Já quando a radiação espalhada possui comprimento de onda maior ou menor que a radiação que se origina da fonte de radiação, ocorre o espalhamento Raman, espalhamento inelástico. Para que este processo ocorra, é preciso a irradiação de uma fonte de laser na região do visível ou infravermelho próximo [85].

A espectroscopia Raman vem sendo bastante utilizada em estudos de caracterização de insumos farmacêuticos, sendo bastante útil na caracterização desses compostos. Em estudos reportados na literatura, a aplicação desta técnica, como exemplo, na caracterização de um cocrystal de ácido salicílico foi bem sucedida [87]. Em outro exemplo, a espectroscopia Raman foi usada em estudos para caracterizar um material conjugado formado por grafeno e ácido fólico. Neste caso, cálculos DFT foram úteis na investigação de propriedades vibracionais e eletrônicas, contribuindo para o estudo de caracterização do material [88]. Nos tópicos a seguir, será abordada a metodologia do estudo e em seguida serão apresentados os resultados e discussão.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Procedimentos computacionais

As representações das estruturas químicas dos compostos em estudo foram desenhadas empregando-se o software *ChemCraft*, em uma visualização tridimensional. Com o mesmo programa, foram geradas as matrizes de coordenadas cartesianas correspondentes aos compostos em estudo, para a preparação de arquivos de entrada para o desenvolvimento dos cálculos computacionais. O *ChemCraft* foi usado ainda na análise dos resultados dos cálculos desenvolvidos com o *Gaussian16*[89].

Os cálculos foram realizados empregando-se a DFT [8, 9], para a otimização de geometria de cada um dos sistemas e estudar as interações fármaco-coformador, fazendo uso do funcional DFT ω B97x-D. Este funcional híbrido é robusto na determinação de propriedades termodinâmicas e foi implementado com correções para interações de longo alcance[37], levando em conta interações por forças de dispersão, o que justifica sua escolha no desenvolvimento dos cálculos no presente trabalho.

Em associação com o funcional DFT ω B97x-D, usamos o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), que inclui funções difusas e de polarização[90]. E para o estudo do efeito de solvatação, empregamos o método de solvatação IEFPCM [38], que corresponde à versão do método de solvatação PCM (do inglês, *Polarizable Continuum Model* - PCM) baseada no *Integral Equation Formalism*, como implementado no software *Gaussian16*[89].

Os primeiros cálculos submetidos foram os de otimização de geometria de cada uma das espécies estudadas, separadamente. Em seguida foram realizados os cálculos de otimização de geometria dos sistemas correspondentes às interações fármaco-coformador. Todos os cálculos de otimização de geometria foram seguidos de cálculos de frequências vibracionais, com o intuito de se confirmar cada geometria obtida como sendo um ponto de mínimo na superfície de energia potencial, quando todas as frequências vibracionais calculadas são positivas.

As conformações iniciais dos sistemas nos cálculos de otimização de geometria dos sistemas correspondentes às interações fármaco-coformador foram construídas com base em resultados obtidos nos cálculos realizados para as espécies químicas individualmente. Cargas atômicas parciais, vetores de momento de dipolo, mapas de potencial eletrostático e orbitais moleculares calculados foram usados como referência na determinação da orientação de uma das espécies em relação à outra, no estudo de interações fármaco-coformador. Deste modo, as espécies foram aproximadas de maneira a favorecer a ocorrência de forças atrativas entre elas, por meio dos sítios mais prováveis de participarem das interações e considerando diversas interações possíveis.

4.2 Etapa de análise e edição dos dados

Após a realização dos cálculos de estrutura eletrônica, foi iniciada a etapa de análise e edição dos dados, empregando-se novamente o software *ChemCraft*. De posse

dos dados, foram extraídas dos *output files* informações correspondentes às propriedades termodinâmicas, estruturais e eletrônicas dos sistemas em estudo. A partir disso, foi possível se obter imagens com os valores das cargas atômicas parciais, momento de dipolo, mapas de potencial eletrostático, as distribuições espaciais de orbitais e valores de energia de orbitais, bem como os espectros de infravermelho e Raman. O estudo teórico do sistema CFZ-PABA foi realizado e os resultados foram contrastados com base em resultados experimentais publicados por SOUSA.M.L *et al.* (2020).[71]

A partir dos cálculos DFT desenvolvidos, foi possível então se calcular também parâmetros de reatividade com base na teoria de ácidos e bases duros e moles [91]. Além disso, foi possível um estudo estrutural aprofundado a partir dos espectros, com maior detalhamento sobre as possíveis interações estabilizantes que ocorrem com a formação das dispersões sólidas.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Cálculos de estrutura eletrônica empregando-se a DFT

Os cálculos de estrutura eletrônica realizados no presente trabalho foram desenvolvidos empregando-se o funcional DFT ω B97x-D e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), usando o software *Gaussian16*. Inicialmente, foram realizados cálculos de otimização de geometria do fármaco e de cada um dos coformadores separadamente, no vácuo, considerando todos os átomos livres, com carga nula (zero) e multiplicidade de *spin* 1 (singleto).

Em seguida, foram realizados também cálculos de otimização de geometria das espécies ionizadas, como espera-se que sejam encontradas na constituição de dispersões sólidas de fármacos. Por fim, foram realizados os cálculos de otimização de geometria de novos sistemas, considerando-se as diferentes interações entre as espécies ionizadas formadas a partir do fármaco e de cada um dos coformadores.

Todos os cálculos de otimização de geometria realizados foram seguidos de um cálculo de frequências vibracionais, para se confirmar cada geometria obtida como sendo um mínimo de energia na curva de energia potencial (com todas as frequências

vibracionais positivas). Embora o efeito de solvatação tenha sido estudado em cada caso, os resultados apresentados nos tópicos a seguir foram obtidos a partir dos cálculos realizados no vácuo, já que nas dispersões sólidas formadas são moléculas do solvente envolvendo as espécies constituintes do sólido. Os resultados obtidos para cada sistema são apresentados, analisados e discutidos nos tópicos a seguir.

5.1.1 O fármaco clofazimina (CFZ)

Inicialmente, a geometria da CFZ neutra foi otimizada empregando-se o software *Gaussian16*. Em seguida foi realizado o cálculo de frequências vibracionais, confirmando a geometria otimizada como mínimo na superfície de energia potencial, já que todas as frequências vibracionais calculadas são positivas [92]. A Figura 8 mostra a imagem da geometria otimizada da CFZ, gerada com o *software ChemCraft* a partir do arquivo de saída dos cálculos computacionais.

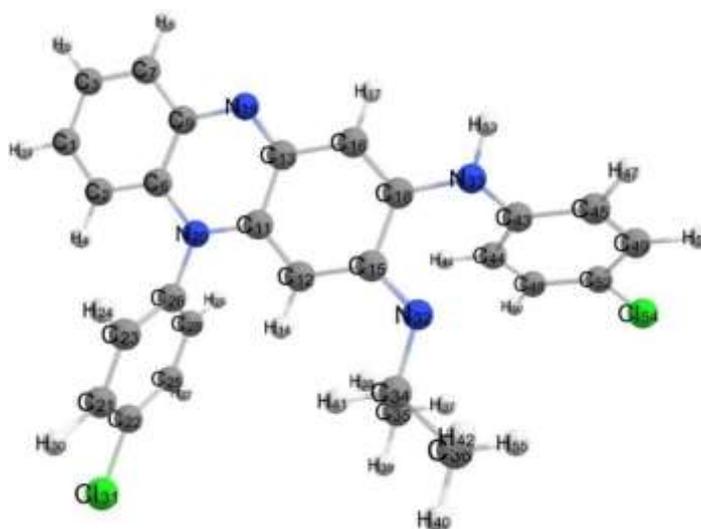


Figura 8. Imagem da geometria otimizada da clofazimina

A Figura 8 mostra a geometria otimizada da CFZ, obtida a partir do cálculo realizado com o funcional ω B97x-D e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), no vácuo, com o software *Gaussian*.

A seguir, foi realizado o cálculo de otimização de geometria para o íon proveniente da protonação da CFZ, o íon CFZH^+ , com todos os átomos livres, carga +1 e multiplicidade de *spin* 1, em mesmo nível de teoria. A geometria otimizada foi então

confirmada, uma vez que todas as frequências vibracionais calculadas são positivas. A Figura 9 mostra a geometria otimizada do íon CFZH^+ , sendo possível observar a presença do H_{56} , adicionado a partir da protonação da CFZ, ligado ao átomo de nitrogênio N_{32} .

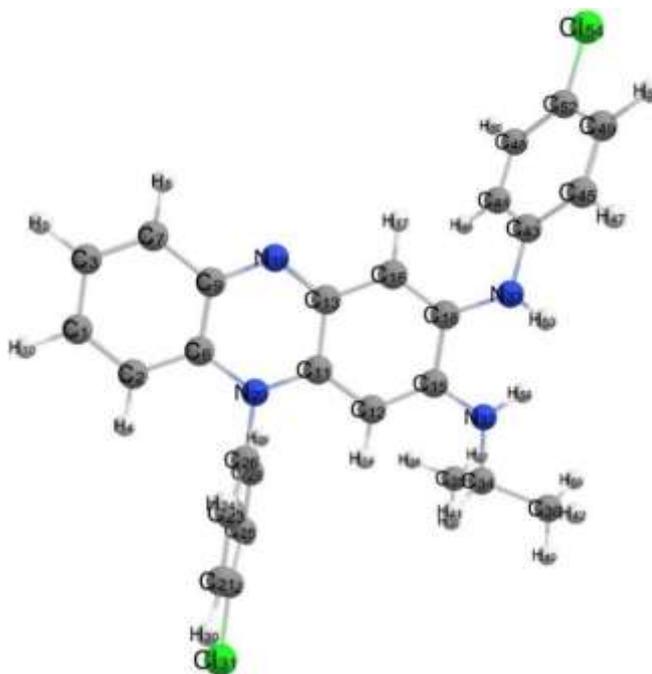


Figura 9. Geometria otimizada da CFZH^+

Analisando as Figuras 8 e 9, podemos observar que há uma mudança na geometria do sistema, relacionada à adição do próton no átomo de nitrogênio N_{32} . Ocorre uma mudança na orientação do anel aromático ligado ao átomo de nitrogênio N_{33} , devido à repulsão entre este grupo e o átomo de hidrogênio H_{56} .

5.1.1.1 *Análise das espécies de clofazimina*

A clofazimina (CFZ) pode ser encontrada em diferentes formas de protonação, monoprotada (CFZH^+) e diprotada (CFZH_2^{2+}), dependendo do pH do meio [93]. Como visto nos textos anteriores, a molécula de CFZ tem facilidade de receber prótons em regiões específicas, este estudo sugere ocorrências de interações da CFZ com coformadores e isso será detalhado a partir dos resultados obtidos. A Figura 10 mostra onde ocorre a protonação em cada uma das espécies de clofazimina.

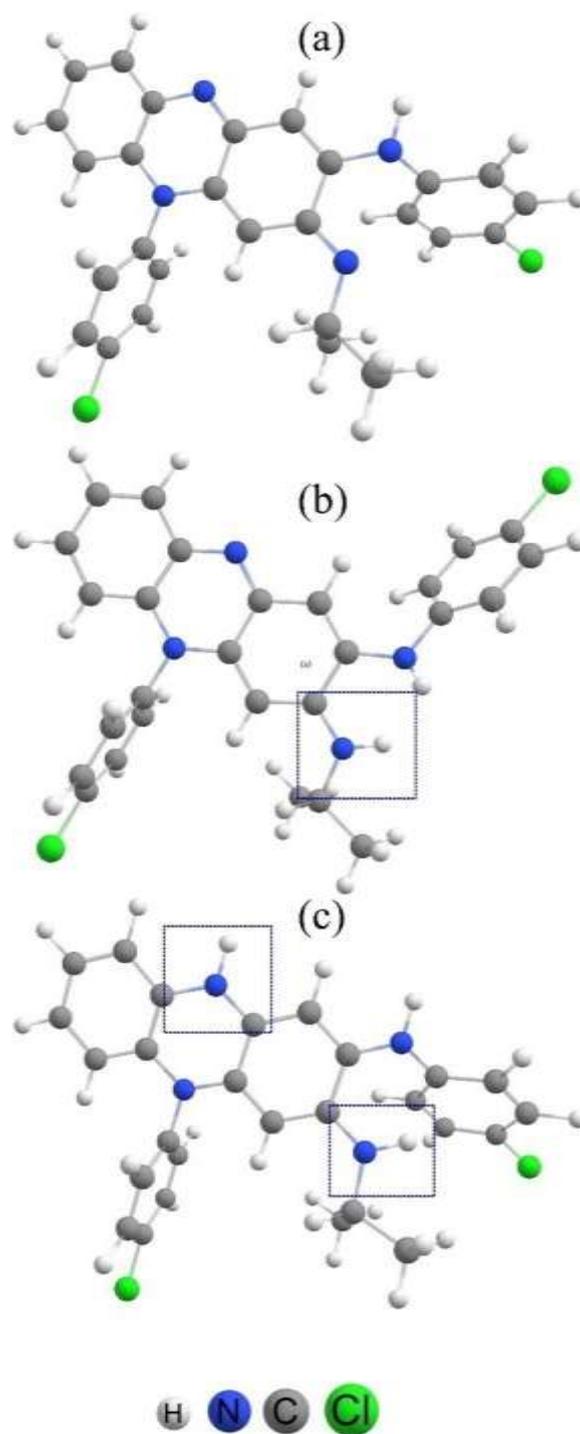


Figura 10. Estruturas químicas de CFZ (a) CFZH⁺ (b) e CFZH₂²⁺ (c)

As Equações 12 e 13 representam as equações do equilíbrio químico correspondente à protonação, envolvendo cada uma das espécies iônicas formadas, CFZH⁺ e CFZH₂²⁺.



Como a CFZ apresenta um pKa de 8,35, tende a receber H⁺. Consequentemente, na maioria dos trabalhos citados na literatura abordando uma análise de interações de espécies de CFZ na formação de dispersões sólidas, é relatada a transferência de próton do coformador para o fármaco [51]. Assim, foi feito um estudo teórico considerando a existência de CFZH⁺, para o desenvolvimento da simulação da interação que seja consistente com o que ocorre no sólido. Da Tabela 1, podemos observar que a energia do orbital HOMO (E_{HOMO}) decresce com a protonação, sendo que a maior redução ocorre de CFZ para CFZH⁺.

Tabela 1. Valores dos índices de reatividade para as espécies de CFZ (em eV)

Propriedades	CFZ	CFZH ⁺	CFZH ₂ ²⁺
<i>E</i> _{HOMO}	-7,27	-8,28	-8,79
<i>E</i> _{LUMO}	-1,04	-2,11	-3,16
<i>Gap</i> _{HOMO-LUMO}	6,23	6,16	5,63
Potencial Químico (<i>μ</i>)	-4,15	-5,19	-5,97
Dureza (<i>η</i>)	3,11	3,08	2,82
Maciez (<i>s</i>)	0,32	0,32	0,36
Eletrofilicidade (<i>ω</i>)	2,77	4,38	6,33

Os valores de energia de orbitais HOMO e LUMO, bem como os valores de *gap*_{HOMO-LUMO} podem ainda ser usados na determinação de outros parâmetros de reatividade. Podemos calcular o potencial químico (*μ*), definido como $\mu = -(E_{\text{LUMO}} + E_{\text{HOMO}}) / 2$, a dureza (*η*), definida como $\eta = (E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}) / 2$, maciez (*s*), definida como $s = 1 / \eta$ e eletrofilicidade global (*ω*), definida como $\omega = \mu^2 / 2\eta$ [94],[95]. Na Tabela

1, são apresentados os valores dos parâmetros de reatividade calculados para CFZ, CFZH⁺ e CFZH₂²⁺ a partir dos resultados dos cálculos DFT desenvolvidos.

Podemos ver ainda a partir dos valores de energia de $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$, mostrados na tabela, com a protonação, aumenta a facilidade de se ocorrer transições eletrônicas nas espécies formadas [96]. Com a redução do $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$, a dureza também será menor e maior a polarizabilidade da espécie química. O $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ para a CFZ é de 6,23 eV e após receber prótons o valor diminui para valores mais baixos, de 6,16 e 5,63 eV, com o ganho de um e de dois prótons, respectivamente. Neste caso, a eletrofilicidade tende a aumentar, já que corresponde à tendência da espécie química receber elétrons.

5.1.1.2 Cargas atômicas parciais e mapa de potencial eletrostático

A polaridade de uma espécie química, medida pelo momento de dipolo (MD), tem uma relação direta com a sua estrutura molecular, que está relacionada à solubilidade da espécie em água. O momento de dipolo resultante é a soma dos vetores momento de dipolo correspondentes às ligações polares em uma espécie, cuja orientação é em direção à região de maior densidade eletrônica, onde encontram-se átomos mais eletronegativos. Quanto maior o momento de dipolo total de uma espécie química, maior sua polaridade.

O MD é bastante útil para medir a polaridade de uma molécula ou ligações químicas, é uma propriedade da molécula que resulta da separação de cargas devido a diferenças de eletronegatividade dos átomos envolvidos nas ligações [97]. O MD também é um parâmetro fundamental no estudo da interação entre fármacos e coformadores, na formação de dispersões sólidas, bem como da solubilidade de um fármaco em água, o que está relacionado à intensidade das interações intermoleculares entre o fármaco e moléculas do solvente [98, 99, 100].

A partir dos cálculos de otimização de geometria e de frequências vibracionais, foi possível obter a distribuição eletrônica nas espécies químicas estudadas. Assim, cargas atômicas parciais foram calculadas, a partir do modelo de Mulliken, que fornece valores de cargas parciais com boa precisão, permitindo uma análise da distribuição de cargas localizadas na estrutura. No presente estudo, especificamente, os cálculos de cargas atômicas parciais e de momento de dipolo das espécies em estudo nos auxilia tanto no estudo da solubilidade das espécies estudadas quanto no estudo da interação fármaco-coformador. A Figura 11 mostra as cargas atômicas parciais e vetor momento dipolar

calculados para a CFZ. O valor do MD calculado para a CFZ a partir dos cálculos DFT realizados é de 6,37 Debye.

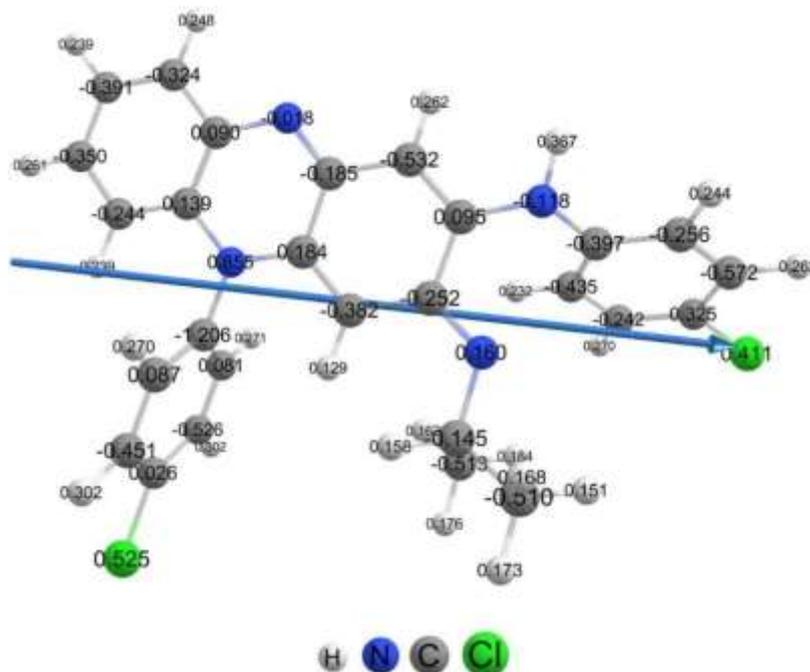


Figura 11. Cargas atômicas parciais e vetor de MD total da CFZ obtidos a partir dos cálculos DFT

Do mesmo modo, as cargas atômicas parciais de Mulliken e o vetor momento de dipolo foram obtidas também para a $CFZH^+$, no vácuo, como mostrado na Figura 12. O valor do momento de dipolo calculado para $CFZH^+$ foi de 6,93 Debye.

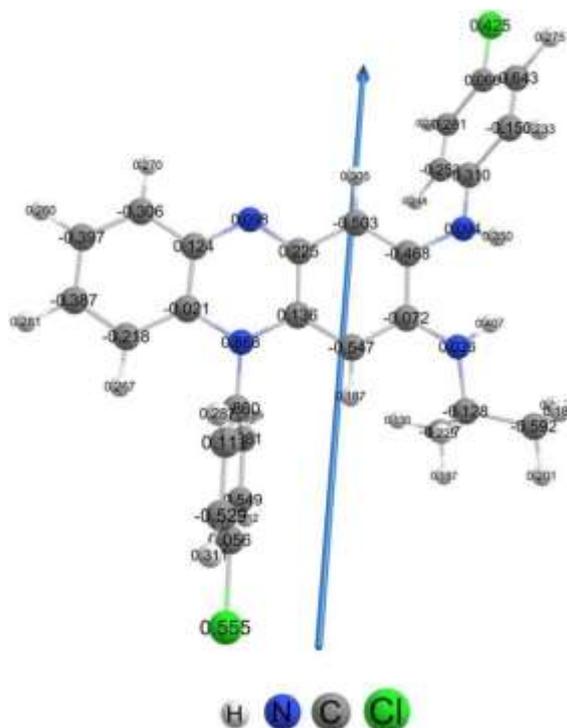


Figura 12. Cargas atômicas parciais e vetor momento de dipolo da CFZH⁺.

A partir dos cálculos de estrutura eletrônica realizados podemos obter também os mapas de potencial eletrostático (MPE) para CFZ e para CFZH⁺. E juntamente com as cargas atômicas parciais e os valores dos momentos de dipolo calculados, estas informações tornam-se valiosas no melhor entendimento das interações que ocorrem na formação de dispersões sólidas, a partir das interações de CFZH⁺ com coformadores.

O MPE é bastante útil, pois este é capaz de indicar a distribuição da densidade eletrônica nas espécies químicas em estudo, indicando as regiões de maior probabilidade de envolvimento em interações fármaco-coformador. Isto nos permite construir as geometrias iniciais mais propícias para o estudo da interação fármaco-coformador, viabilizando uma compreensão mais aprofundada das interações [101, 102].

Em cada MPE obtido é possível visualizarmos as regiões com diferentes cores em cada espécie química estudada, de forma a distinguir as regiões mais ricas em elétrons, que são representadas em vermelho, e as regiões deficientes em elétrons, representadas em azul. As regiões em verde representam as regiões com densidade eletrônica intermediária. Portanto, as regiões em vermelho são regiões nucleofílicas, enquanto as regiões em azul são eletrofílicas e apresentam deficiência de elétrons. Isso ajuda a

compreender tanto as interações na formação de dispersões sólidas quanto as interações entre fármacos e receptores celulares, sendo a formação de ligações de hidrogênio muito importantes nesses casos [103, 104].

O MPE para CFZ e o MPE para CFZH^+ foram obtidas também com o software *ChemCraft*, a partir dos cálculos DFT realizados e são representados na Figura 13(a-b), com diferentes cores, que representam as regiões de maior e menor densidade eletrônica.

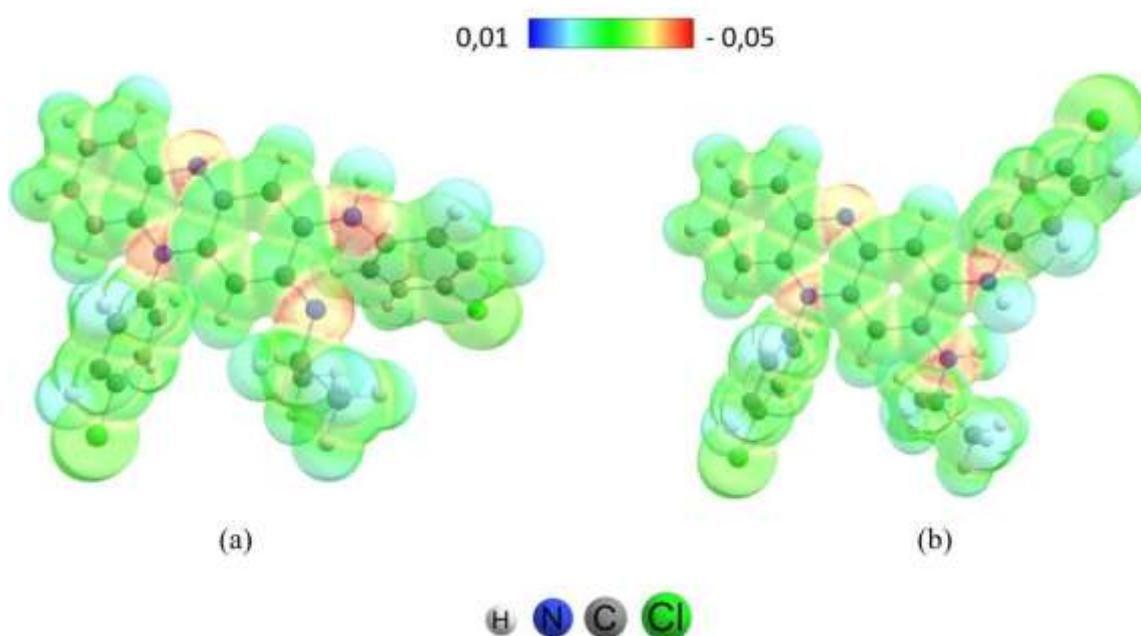


Figura 13. Mapa de potencial eletrostático da CFZ (a) e CFZH^+ (b)

A partir da Figura 13, é possível visualizarmos então as regiões com maior propensão de participar de interações fármaco-coformador. A CFZ e CFZH^+ apresentam quatro regiões de densidade de eletrônica maior, onde se localizam os átomos de nitrogênio, mais especificamente.

5.1.1.3 Orbitais moleculares HOMO e LUMO e índices de reatividade

A partir da otimização de geometria e cálculos de frequências vibracionais, foram obtidas as distribuições espaciais e as energias dos orbitais moleculares HOMO (orbital molecular ocupado de maior energia) e LUMO (orbital molecular desocupado de mais baixa energia). O estudo desses orbitais é importante por permitir uma análise mais

aprofundada da reatividade das espécies químicas sob estudo frente a outras espécies. Sítios de alta densidade eletrônica e onde há maior localização do orbital HOMO, são regiões com maior tendência a doar elétrons. Por outro lado, sítios com regiões com menor densidade eletrônica e onde temos maior localização do LUMO, tendem a receber elétrons [105].

A diferença entre as energias dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO, que vamos denominar como $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$, corresponde a um dos parâmetros de reatividade que vamos estudar no presente trabalho. Este parâmetro compreende, em termos gerais, a energia de transição eletrônica. Um valor alto de $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ indicam uma maior estabilidade da espécie química estudada, enquanto um valor de $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ baixo indica maior reatividade[103]. Portanto, este parâmetro, o $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$, tem sido usado frequentemente no estudo de reatividade de diversas espécies em diversos sistemas químicos, incluindo ainda no estudo outros parâmetros adicionais, como afinidade eletrônica e potencial de ionização [106]. O $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ descreve ainda a dureza de uma espécie química, em termos da teoria de ácidos e bases duros e moles de Pearson (do inglês, *Hard and Soft Acids and Bases* - HSAB)[107]. De acordo com esta teoria, "ácidos macios preferem bases macias, enquanto ácidos duros preferem bases duras", sendo portanto a dureza um parâmetro importante em estudos de reatividade.

A Figura 14 mostra as distribuições espaciais dos orbitais moleculares HOMO e LUMO em uma escala de energia. E os valores de $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ em eV obtidos a partir dos cálculos DFT são apresentados na Tabela 1, apresentada a seguir

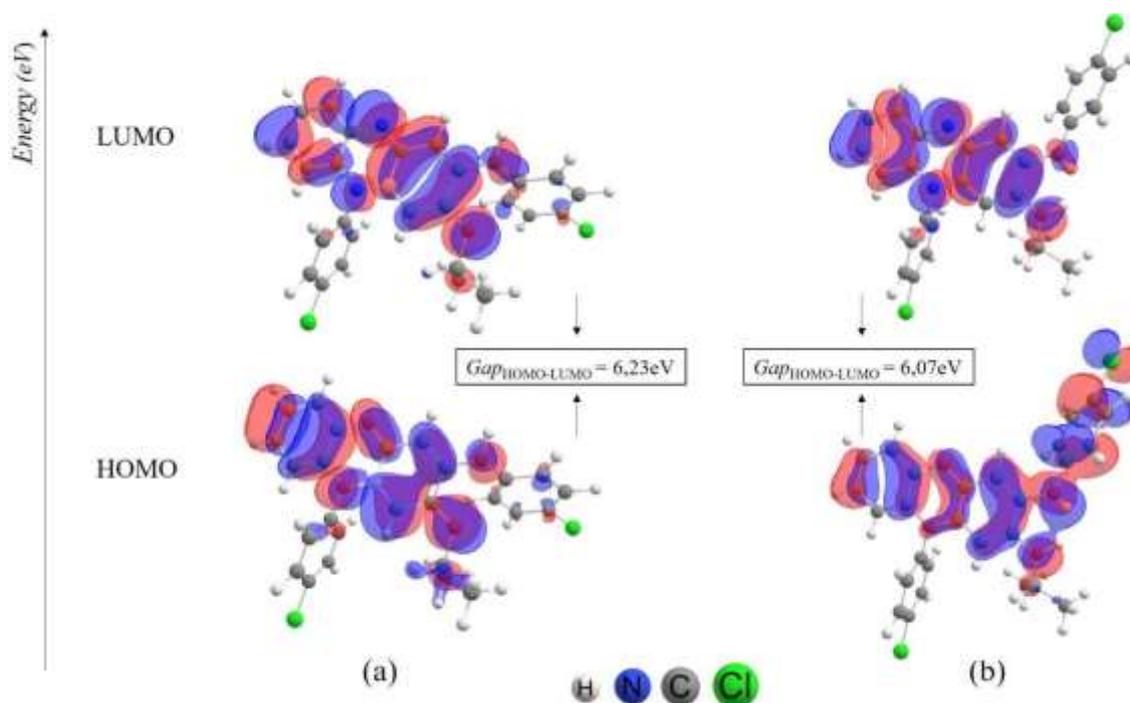


Figura 14. Orbitais moleculares HOMO e LUMO da CFZ (a) e CFZH⁺ (b)

Tabela 2. Valores de $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ para os compostos CFZ (a) CFZH⁺ (b)

(a) CFZ	(b) CFZH ⁺
$Gap_{\text{HOMO-LUMO}} = 6,23 \text{ eV}$	$Gap_{\text{HOMO-LUMO}} = 6,07 \text{ eV}$

Os valores negativos para o potencial químico da CFZ e da CFZ⁺ sugerem que os compostos são estáveis. Porém, a CFZ tem energia de HOMO mais alta, indicando que esta apresenta maior reatividade em relação a CFZH⁺.

5.1.2 Coformadores

Do mesmo modo, foram realizados os cálculos de otimização de geometria dos coformadores, considerando todos os átomos livres, com carga 0 (zero) e multiplicidade de *spin* 1 (um), em mesmo nível de teoria. As geometrias otimizadas dos coformadores foram confirmadas por meio da realização de cálculos de frequências vibracionais, também com todas as frequências calculadas positivas.

Na Figura 15, mostrada abaixo, são apresentadas as geometrias otimizadas dos coformadores ácido *p*-aminobenzóico (PABA), citosina (CIT) geradas com o emprego do software *ChemCraft*.

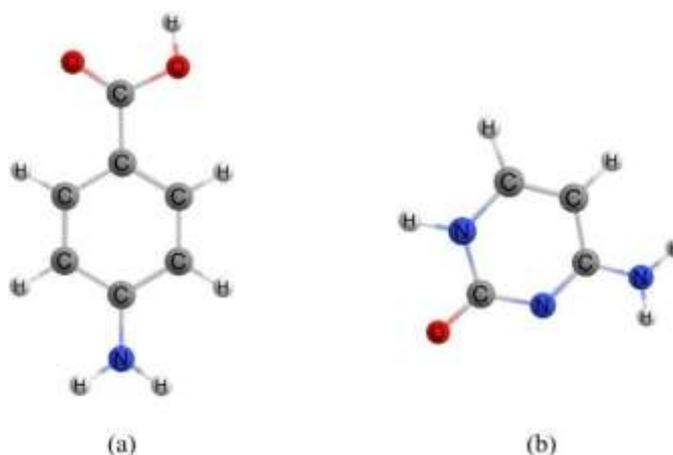


Figura 15. Geometria otimizada de cada um dos coformadores estudados, PABA (a) e CIT (b)

5.1.3 O coformador ácido *p*-aminobenzóico

5.1.3.1 Cargas atômicas parciais e mapa de potencial eletrostático

Propriedades eletrônicas do PABA e do íon formado a partir da desprotonação do PABA (PABA⁻) foram obtidas a partir dos cálculos DFT realizados, incluindo as cargas atômicas parciais (cargas de Mulliken) obtidas tanto para o PABA (carga nula e multiplicidade de *spin* 1), quanto para o PABA⁻ (com carga -1 e multiplicidade de *spin* 1). As imagens mostrando a geometria otimizada de cada uma dessas espécies com essas propriedades calculadas podem ser observadas na Figura 16(a-b), mostrada a seguir. O vetor momento de dipolo para o PABA foi de 5,28 Debye e para o PABA⁻ foi de 16,62 Debye.

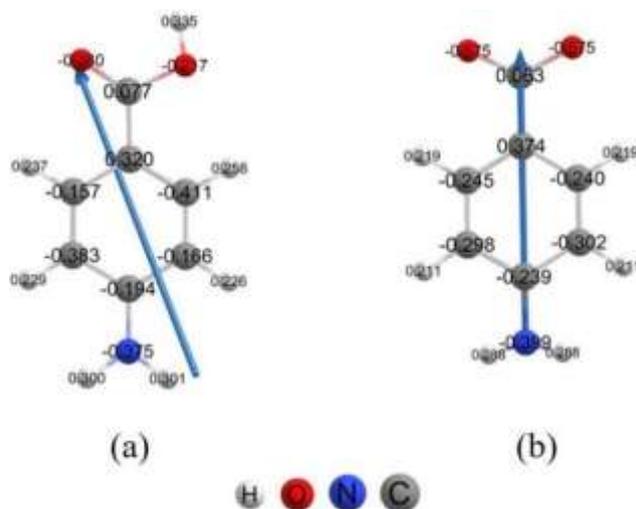


Figura 16. Cargas atômicas parciais (cargas de Mulliken) para PABA (a) e PABA⁻ (b)

Mapas de potencial eletrostático (MPE) também foram obtidos para PABA e PABA⁻, novamente usando o software *ChemCraft*, como apresentado na Figura 17, para contribuição na identificação de regiões da molécula mais propensas a participação em interações mais intensas com o fármaco, ou com outras substâncias, na formação de dispersões sólidas. Essas regiões são representadas por cores que variam do vermelho ao azul, como nas imagens de mapas de potencial eletrostático mostradas anteriormente neste trabalho.

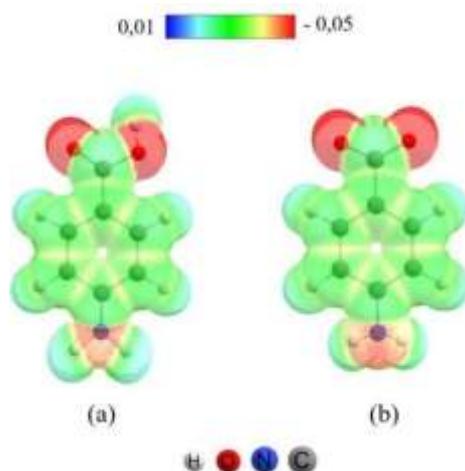


Figura 17. Mapa de potencial eletrostático para PABA (a) e PABA⁻ (b)

Com base no MPE, podemos ver claramente que o PABA apresenta três regiões nucleofílicas que são as regiões que contêm átomos de oxigênio (O) e de nitrogênio (N). O mesmo ocorre para o PABA⁻, com carga -1. Além disso, fica claro que o PABA⁻ apresenta um sítio eletrofílico a menos que o PABA. A partir disso, podemos concluir que essas regiões dessas espécies químicas estão mais propensas a interagir favoravelmente com a CFZ, na formação de dispersões sólidas. A análise dos orbitais moleculares e de índices de reatividade será apresentada a seguir, sendo o estudo das interações fármaco-coformador apresentado mais adiante neste trabalho.

5.1.3.2 Orbitais moleculares HOMO e LUMO e índices de reatividade

Foram obtidos, também através de cálculos DFT, os orbitais de fronteira HOMO e LUMO para PABA e PABA⁻, a partir das geometrias otimizadas dessas espécies (confirmadas a partir dos cálculos de frequências vibracionais realizados, já que todas as frequências vibracionais calculadas são positivas). As imagens da distribuição espacial dos orbitais HOMO e LUMO para PABA e PABA⁻ foram então obtidas com o software *ChemCraft* e são apresentada na Figura 18(a-b), mostrada abaixo.

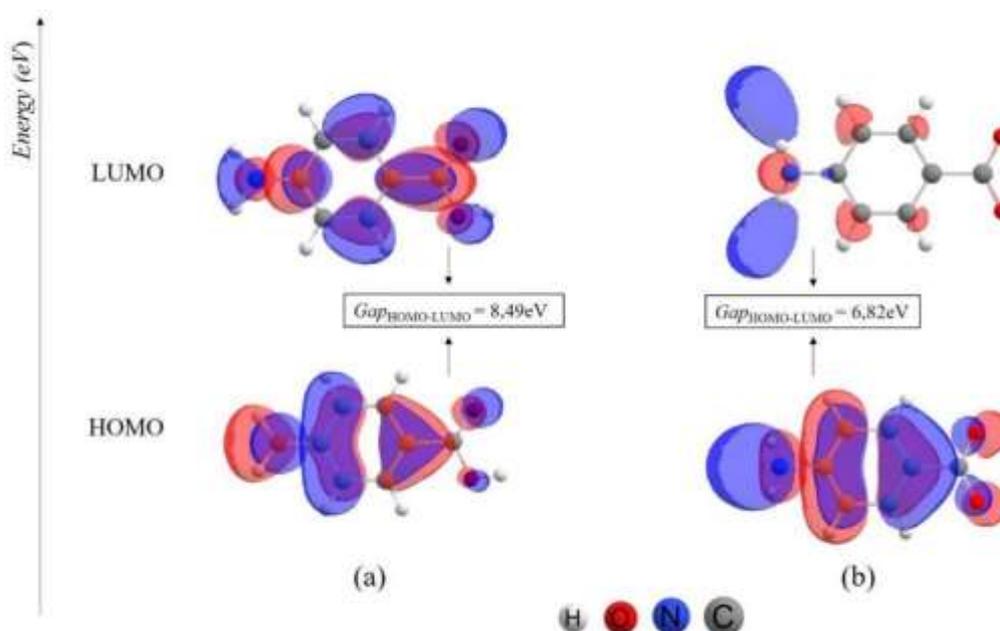


Figura 18. Distribuição espacial dos orbitais moleculares HOMO e LUMO de PABA (a) e PABA⁻ (b)

Tabela 3. Valores de energia de $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ calculados para PABA (a) e PABA⁻ (b)

a) PABA	b) PABA ⁻
$Gap_{\text{HOMO-LUMO}} = 8,49 \text{ eV}$	$Gap_{\text{HOMO-LUMO}} = 6,82 \text{ eV}$

A partir dos valores de E_{HOMO} , E_{LUMO} e $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ para PABA e PABA⁻ foram calculados também os índices de reatividade para essas espécies, como apresentado na Tabela 4, mostrada a seguir.

Tabela 4: Valores dos índices de reatividade calculados para PABA e PABA⁻

Propriedades	PABA	PABA ⁻
E_{HOMO}	-8,08	-3,71
E_{LUMO}	0,41	3,11
$Gap_{\text{HOMO-LUMO}}$	8,49	6,82
Potencial Químico (μ)	-3,84	-0,30
Dureza (ρ)	4,25	3,41
Maciez(s)	0,24	0,29
Eletrofilicidade (ω)	1,73	0,01

A Tabela 4, mostra o valores de índices de reatividade obtidos a partir dos cálculos DFT realizados. Entre os valores apresentados, temos os valores negativos de o potencial químico para PABA e PABA⁻, sugerindo forte diferença de estabilidade entre essas espécies químicas, sendo PABA⁻ menos estável. Isso se justifica devido ao fato de PABA⁻ ser uma espécie carregada e com um valor de momento de dipolo consideravelmente alto.

5.1.4 O coformador citosina

5.1.4.1 Cargas atômicas parciais e mapa de potencial eletrostático

Cálculos DFT também foram realizados no estudo de propriedades da citosina (CIT) e do íon formado a partir da desprotonação da CIT, o íon CIT⁻. A geometria otimizada considerando todos os átomos livres, foi também obtida em cada caso, para CIT (carga nula e multiplicidade de *spin* 1) e CIT⁻ (carga -1 e multiplicidade de *spin* 1),

com a realização de cálculos de frequências vibracionais, confirmando cada geometria otimizada obtida como um mínimo na superfície de energia potencial, já que todas as frequências vibracionais calculadas são positivas.

Cargas atômicas parciais (cargas de Mulliken) foram então obtidas a partir dos cálculos DFT realizados para CIT e CIT⁻, bem como o vetor momento de dipolo para cada caso, como apresentado na Figura 19(a-b), mostrada a seguir, em imagens obtidas usando o software *ChemCraft*. O momento de dipolo calculado para CIT é de 9,53 Debye e para CIT⁻ é de 7,64 Debye.

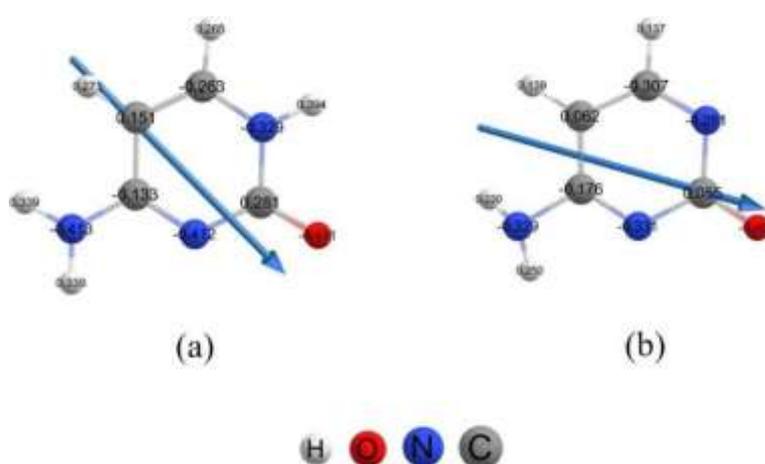


Figura 19. Cargas atômicas parciais (cargas de Mulliken) e os vetores momento de dipolo como calculado para CIT (a) e CIT⁻ (b)

A partir dos cálculos DFT realizados, foram obtidos também os mapas de potencial eletrostático (MPE) para CIT e CIT⁻, cujas imagens foram geradas a partir do uso do software *ChemCraft*, como é mostrado na Figura 20, a seguir. Assim, para CIT e CIT⁻, podemos identificar também as regiões correspondentes aos sítios preferenciais de interação nessas espécies, o que é útil na construção dos arquivos de entrada para o estudo das interações fármaco-coformador.

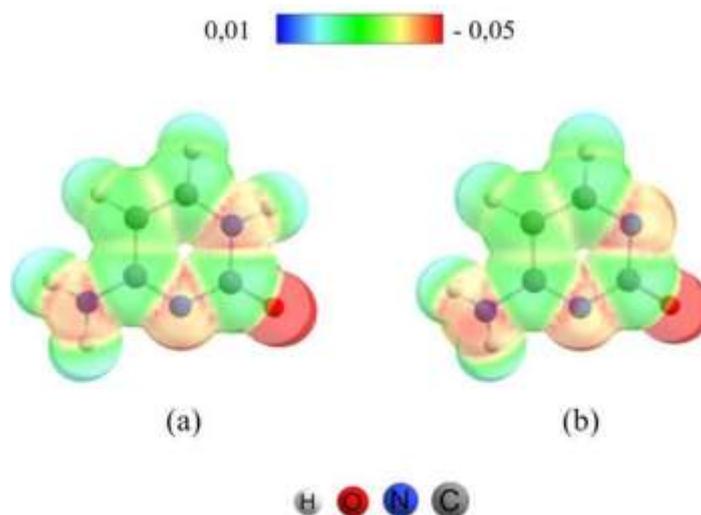


Figura 20. Mapas de potencial eletrostático calculados para CIT (a) e CIT⁻ (b)

Com base no MPE, a CIT apresenta regiões nucleofílicas que são as regiões que contém os átomos de oxigênio (O) e nitrogênio (N). O mesmo ocorre para o CIT⁻, que apresenta três regiões nucleofílicas, enquanto a CIT apresenta apenas duas.

5.1.4.2 Orbitais moleculares HOMO e LUMO e índices de reatividade

Foram obtidos a partir dos resultados dos cálculos DFT, as distribuições espaciais e os valores de energia dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO também para CIT e CIT⁻. A Figura 21, apresentada abaixo, mostra as distribuições espaciais dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO para CIT e CIT⁻.

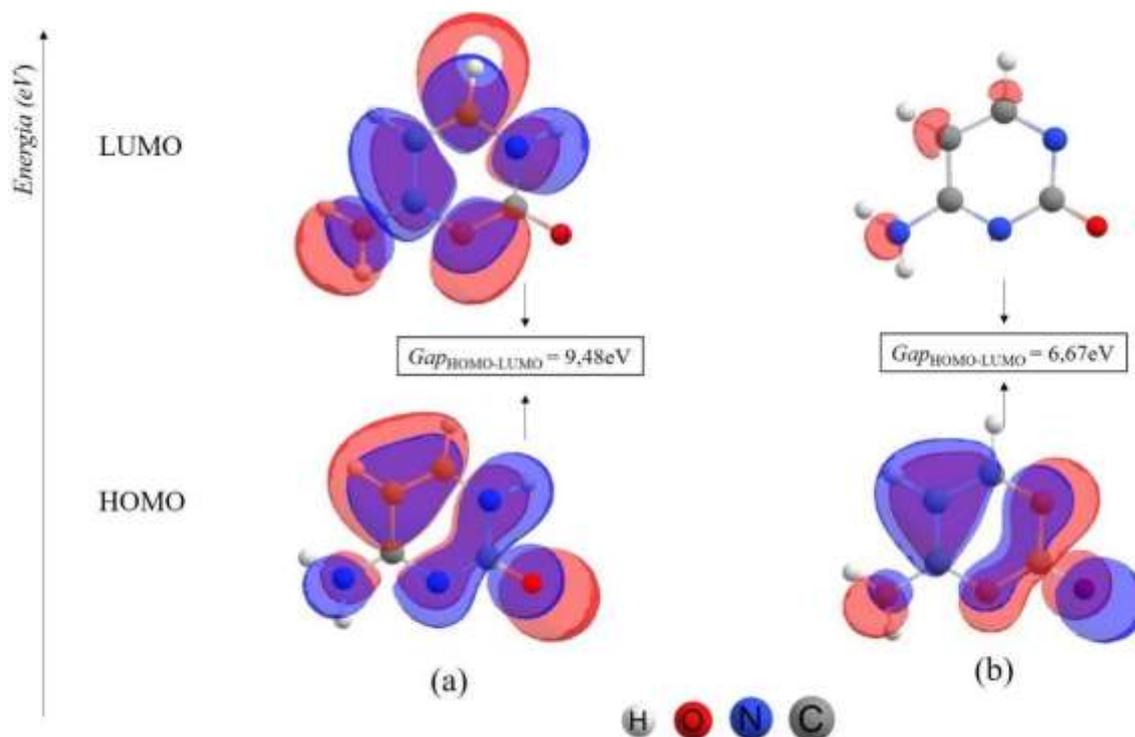


Figura 21. Distribuição espacial dos orbitais moleculares HOMO e LUMO para CIT (a) e CIT⁻ (b)

Tabela 5. Identificação do $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ de energia para os compostos CIT (a) CIT⁻ (b)

a) CIT	b) CIT ⁻
$Gap_{\text{HOMO-LUMO}} = 9,48 \text{ eV}$	$Gap_{\text{HOMO-LUMO}} = 6,67 \text{ eV}$

A energia do orbital HOMO está diretamente relacionada ao potencial de ionização (I), enquanto a energia do orbital LUMO está relacionado à afinidade eletrônica (A). Assim, os índices de reatividade HOMO e LUMO, dureza global (η), potencial químico (μ), eletrofilicidade (ω) e maciez (s) para CIT e CIT⁻ foram calculados, como apresentados na Tabela 6, mostrada abaixo.

Tabela 6: Valores dos índices de reatividade calculados para CIT e CIT⁻

Propriedades	CIT	CIT ⁻
E_{HOMO}	-8,81	-3,07
E_{LUMO}	0,67	3,60
$Gap_{\text{HOMO-LUMO}}$	9,48	6,67
Potencial Químico (μ)	-4,07	0,27
Dureza (η)	4,74	3,34
Maciez (s)	0,21	0,30
Eletrofilicidade (ω)	1,75	0,01

Quanto mais negativo o valor de $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ maior a estabilidade da espécie química em questão, enquanto um valor baixo de $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ indica maior reatividade [103]. Nota-se na Tabela 6, que a energia de $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ decresce da CIT para CIT⁻ indicando maior reatividade da CIT⁻.

5.2 Clofazimina e ácido *p*-aminobenzóico

5.2.1 Interação intermolecular entre clofazimina e ácido *p*-aminobenzóico

Os cálculos DFT foram realizados considerando-se a interação entre os íons CFZH⁺ e PABA⁻, no vácuo e em solvente, empregando-se o método de solvatação IEFPCM, usando etanol como solvente. Os cálculos para os estudos de interação realizados neste trabalho também foram realizados empregando-se o funcional DFT ω B97x-D e conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), como implementado no *Gaussian16*.

A partir dos resultados obtidos dos cálculos desenvolvidos para cada uma das espécies individualmente e para o estudo da interação CFZH⁺-PABA⁻, determinamos o valor de variação da energia livre de Gibbs (ΔG) e da energia eletrônica total corrigida com a energia vibracional de ponto zero (ΔE_{ZPVE}) da interação, levando-se em conta também o erro de superposição de base (BSSE). Esses parâmetros são úteis em nosso estudo para avaliarmos se a interação fármaco-coformador consiste em um processo favorável. Os valores de ΔG e de ΔE_{ZPVE} foram calculados no vácuo e, a seguir, novos cálculos também foram realizados considerando o efeito de solvatação usando o modelo de solvatação implícita IEFPCM.

Os parâmetros determinados para o estudo da espontaneidade da interação em cada foram determinados e são analisados a seguir. A Equação 14 é usada na determinação do valor de ΔG e a Equação 15 é usada na determinação do valor de ΔE_{ZPVE} , ambos associados à interação fármaco-coformador em cada uma das interações estudadas neste trabalho, no vácuo e em solvente.

$$\Delta E_{\text{ZPVE}} = E_{\text{AB}} - (E_{\text{A}} + E_{\text{B}}) \quad (14)$$

$$\Delta G = G_{AB} - (G_A + G_B) \quad (15)$$

Nas Equações 14 e 15, os termos E_{AB} e G_{AB} correspondem aos sistemas com as espécies interagindo (CFZH⁺-PABA⁻), enquanto E_A , E_B , G_A e G_B correspondem aos valores dos parâmetros calculados para cada uma das espécies individualmente. Estes cálculos que foram realizados são úteis no estudo do mecanismo da interação intermolecular entre os íons formados a partir da clofaziminha (CFZH⁺) e do ácido *p*-aminobenzóico (PABA⁻).

Conforme foi constatado a partir dos cálculos realizados, a interação mais favorável ocorre entre átomos de grupos funcionais como o grupo amônio de CFZH⁺ e do grupo carboxilato (COO⁻) de PABA⁻ [71]. Na Tabela 7 são apresentados parâmetros que confirmam que a interação CFZH⁺-PABA⁻ é favorável, em solvente.

Tabela 7. Parâmetros calculados para a interação CFZH⁺-PABA⁻ em solvente (etanol)

Parâmetros calculados em kcal/mol	
ΔG	-7,7715
ΔE_{ZPVE}	-19,9852
BSSE	0,0026
$\Delta E_{ZPVE} + \mathbf{BSSE}$	-19,9826

De acordo com os resultados da Tabela 7, podemos observar que a interação (CFZH⁺-PABA⁻) apresentou valor negativo para ΔG e também para ΔE_{ZPVE} corrigido com BSSE, sendo o que confirma a espontaneidade do processo. Esta corresponde à interação mais favorável encontrada e, desta forma, o íon CFZH⁺ tem a tendência a interagir com PABA⁻, contribuindo significativamente para a formação da dispersão sólida preparada no estudo experimental desenvolvido pelos nossos colaboradores.

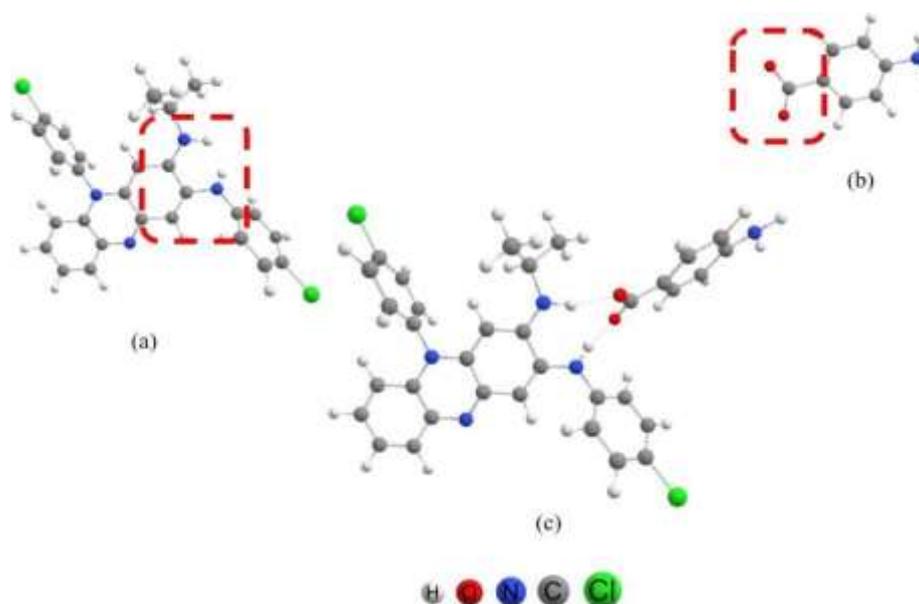
Prosseguindo com o estudo, foram realizados os cálculo também no vácuo, fornecendo valores de parâmetros que nos permitem uma análise da interação agora sem o efeito de solvatação. A Tabela 8 mostra os parâmetros calculados no estudo interação CFZH⁺-PABA⁻ no vácuo.

Tabela 8. Parâmetros calculados para a interação CFZH⁺-PABA⁻ no vácuo

Parâmetros calculados em kcal/mol	
ΔG	-90,7440
ΔE_{ZPVE}	-103,0813
BSSE	0,0026
$\Delta E_{ZPVE} + \text{BSSE}$	-103,0787

De acordo com os resultados da Tabela 8 podemos observar que a interação (CFZH⁺-PABA⁻) no vácuo apresentou valores mais negativos para ΔG e para ΔE_{ZPVE} corrigido com o BSSE, sugerindo que a interação é mais favorável sem a interferência do efeito de solvatação. Esta interação, portanto contribui significativamente para a formação e para a estabilidade da dispersão sólida preparada no estudo experimental desenvolvido pelos nossos colaboradores.

A imagem em que as principais interações ficam evidenciadas foi obtida com o software *ChemCraft*, como apresentado na Figura 22(c).

**Figura 22.** Geometria otimizada de CFZH⁺ (a), PABA⁻ (b) e da interação CFZH⁺-PABA⁻ (c)

Como pode ser observado, são formadas ligações de hidrogênio entre as espécies químicas, que correspondem a interações estabilizantes, que ocorrem na formação da dispersão sólida. Isto é confirmado também a partir de dados de espectroscopia obtidos com os cálculos DFT, que serão apresentados e discutidos na próxima seção.

5.2.2 Espectro vibracional na região do infravermelho

Resultados obtidos previamente, por outros pesquisadores, a partir de estudos experimentais empregando a técnica de espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (do inglês, *Fourier-Transform Infrared Spectroscopy* - FTIR) e resultados teóricos obtidos no desenvolvimento do presente trabalho são apresentados e discutidos nesta seção. As frequências vibracionais e todos os dados espectroscópicos apresentados e discutidos no presente trabalho foram calculados a partir das geometrias otimizadas, em nível de teoria DFT/ ω B97x-D/6-311++G(d,p) no vácuo e em solvente (IEFPCM-etanol). Foi utilizado um fator de correção de 0,950 para os espectros teóricos[108].

CFZ e PABA possuem grupos funcionais característicos, mais polares, que estão mais propensos a participarem de interação intermoleculares. Deste modo, ferramentas computacionais podem ser utilizadas para contribuir na elucidação de estrutura e propriedades dos sistemas em estudo no presente trabalho, por meio da simulação de espectros de infravermelho, que são de grande importância e podem ser obtidos a partir de cálculos DFT, com um custo computacional relativamente baixo [81]

Os números de onda atribuídos a modos vibracionais específicos, determinados experimentalmente e por cálculos DFT, em cm^{-1} , da CFZ individualmente e da interação CFZH^+ - PABA^- , são apresentados na Tabela 9, mostrada a seguir.

Tabela 9. Atribuição para modos vibracionais conforme dados de FTIR obtidos experimentalmente e por DFT para CFZ e para a interação CFZH^+ - PABA^-

Número de onda (cm^{-1})					
Experimental	Calculado	Atribuições	Experimental	Calculado	Atribuições
CFZ	CFZ		CFZH^+ - PABA^-	CFZH^+ - PABA^-	
3065 ²	3040	νCH	3468 ³	3490	$\nu_a\text{NH}_2$
1625 ¹	1629	$\nu\text{C}=\text{N}$	1620 ¹	1618	$\nu\text{C}=\text{N}$
1560 ¹	1548	νNH	1544 ³	1543	$\nu_s\text{COO}^-$
1400 ²	1410	$\nu\text{C}-\text{C}$ e $\nu\text{C}=\text{N}$	1482 ¹	1455	$\nu\text{N}^+-\text{H}$
1346 ¹	1346	$\nu\text{C}-\text{C}$ e $\nu\text{C}=\text{N}$	1390 ³	1381	$\nu_s\text{COO}^-$

1306 ²	1312	$\nu(\text{C-N})$	1358 ¹	1345	$\nu\text{C=N}$
1224 ²	1226	$\nu(\text{C-N})$			
1001 ²	998	$\rho(\text{NH}_2)$			

Fonte dos dados experimentais: (1)Bolla e Nangia (2012)[52]; (2)Nie *et al* (2016)[109]; (3)Gunasekaran e Abitha (2005)[110].

A banda localizada em 1625 cm^{-1} , no espectro experimental da CFZ corresponde ao estiramento de C=N do grupo imina ligado ao isopropil e, após a interação com o PABA, esta banda sofreu um deslocamento para 1620 , evidenciando a interação $\text{CFZH}^+\text{-PABA}^-$ [71]. No espectro CFZ teórico (Figura 24), pode ser observada a banda correspondente localizada em 1629 cm^{-1} . As bandas na região de 1400 e 1346 cm^{-1} do espectro experimental da CFZ são atribuídas aos estiramentos $\nu\text{C-C}$ e $\nu\text{C=N}$, como ocorre na CFZ calculado em 1410 e 1346 cm^{-1} . Em 1306 e 1224 cm^{-1} é possível observar estiramento $\nu\text{C-N}$ no espectro experimental da CFZ, sendo que a banda correspondente pode ser observada no espectro teórico da CFZ em 1312 e 1226 cm^{-1} .

Um estiramento assimétrico $\nu_{\text{a}}\text{NH}_2$ foi atribuído no estudo experimental do material formado a partir da interação $\text{CFZH}^+\text{-PABA}^-$ à banda localizada em 3468 cm^{-1} , que corresponde à banda em 3490 cm^{-1} do espectro teórico calculado para a interação $\text{CFZH}^+\text{-PABA}^-$.

Nas dispersões sólidas obtidas em estudos anteriores da CFZ e PABA, é mostrado que o grupo carboxila do PABA sofre desprotonação formando o carboxilato devido a sua interação com a CFZ. A banda referente ao estiramento assimétrico no carboxilato (COO^-) ocorre frequentemente entre 1650 e 1550 cm^{-1} [111]. A banda referente a COO^- , de acordo com dados experimentais obtidos para o material formado a partir da interação $\text{CFZH}^+\text{-PABA}^-$ em mistura física, está localizada em 1544 cm^{-1} . No espectro de infravermelho calculado, é possível observar as bandas característicos do grupo COO^- encontra em 1543 cm^{-1} .

Em 1482 cm^{-1} ocorre um estiramento na ligação N-H , correspondente à ligação formada com a protonação da CFZ a partir da mistura de CFZ e PABA, com base em dados experimentais. No estudo teórico, a banda correspondente ocorre em número de onda 1455 cm^{-1} . Em geral, os resultados experimentais analisados estão em bom acordo com os obtidos no estudo teórico, para CFZ e a para a interação ($\text{CFZH}^+\text{-PABA}^-$). Os espectros teóricos obtidos a partir do presente trabalho e os obtidos experimentalmente em estudos prévios são apresentados na Figura 23, mostrada abaixo.

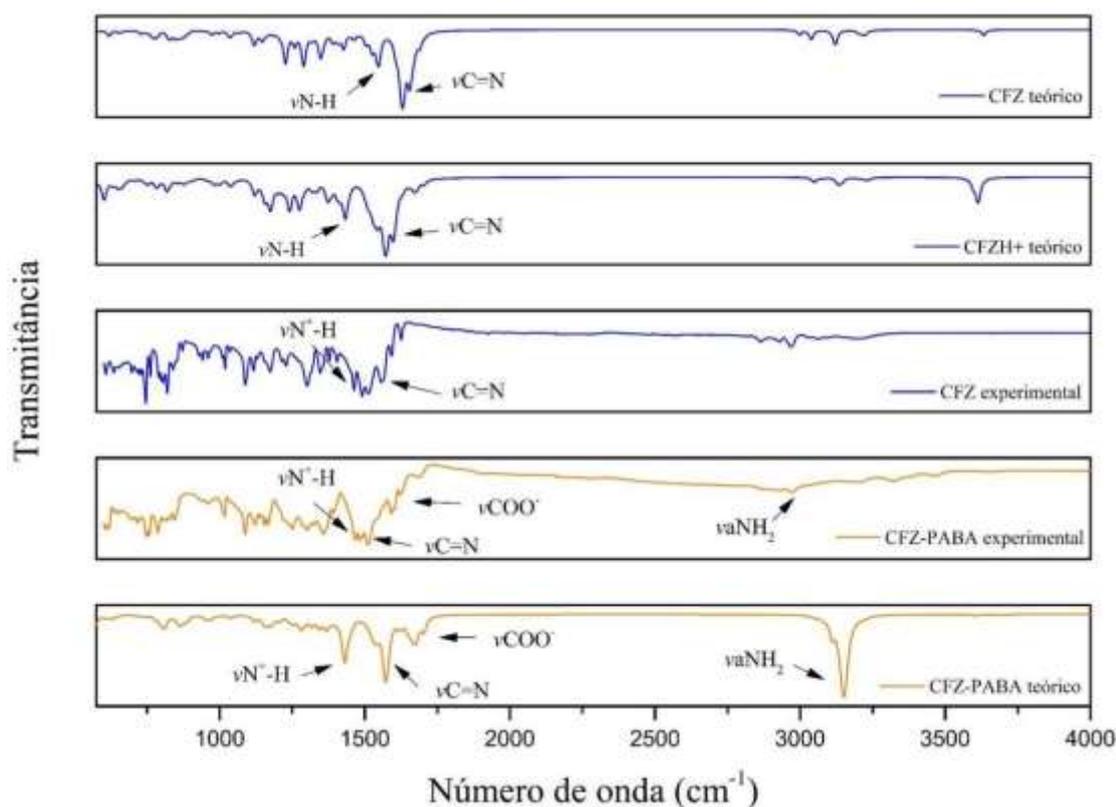


Figura 23. Espectros de infravermelho para CFZ e para o material formado a partir da interação CFZH^+ - PABA^-

Como pode ser visto a partir dos espectros, bandas tipicamente presentes na CFZ, bem como no íon CFZH^+ , em regiões específicas, aparecem deslocadas no espectro experimental do sólido e no espectro teórico para a interação. Esses deslocamentos dessas bandas específicas estão associados à interação CFZH^+ - PABA^- na constituição do sólido, confirmando a interação na formação do sólido a partir dessas interações.

5.2.3 Espectroscopia Raman

A espectroscopia Raman é uma outra ferramenta importante na identificação e caracterização de compostos químicos. A partir do uso da técnica, temos acesso a um vasto conjunto de informações sobre compostos orgânicos e inorgânicos [112]. Os espectros Raman calculados para clofazimina (CFZ) e ácido *p*-aminobenzóico (PABA) no estudo teórico, foram obtidos empregando-se o funcional $\omega\text{B97x-D}$ e conjunto de

funções de base 6-311++G(d,p). A Tabela 10, mostra os principais modos de vibração e a atribuição correspondente.

Tabela 10. Atribuição de bandas de espectros Raman para CFZ e PABA

Número de onda (cm ⁻¹)	Atribuição
CFZ	
1287,045	$\nu\text{C}=\text{N}$
1607,200	$\nu\text{C}=\text{N}$
3532,312	$\nu\text{N-H}$
PABA	
1768,593	$\nu\text{C}=\text{O}$
3619,986	$\nu\text{N-H}$
3727,548	$\nu\text{a}\text{N-H}$
3837,602	$\nu\text{O-H}$
CFZ-PABA	
1541,268	$\nu\text{C}=\text{N}$
3150,636	$\nu\text{C}=\text{N}$
3202,871	$\nu\text{s}\text{N-H}$

Em 1287,045 cm⁻¹ é observada uma banda correspondente a estiramento $\nu\text{C}=\text{N}$, de intensidade média, ligado ao anel aromático na região da CFZ. Em 1607,200 cm⁻¹, ocorre um estiramento $\nu\text{C}=\text{N}$ de forte absorção e de maior intensidade, esta região localiza-se próximo ao grupamento isopropil (propan -2-il) da CFZ. Em 3632,312 cm⁻¹, é possível observar um estiramento $\nu\text{N-H}$ de baixa intensidade.

Para o PABA, em 421,683 cm⁻¹ e 1671,497 cm⁻¹ observamos bandas que podem ser atribuídas a um estiramento simétrico $\nu\text{N-H}$ de baixa intensidade e outro de forte intensidade, respectivamente. Em 1386,628 cm⁻¹ ocorre uma banda correspondente a estiramento $\nu\text{C}=\text{O}$ de média intensidade, enquanto em 1768,593 cm⁻¹ ocorre banda correspondente a estiramento $\nu\text{C}=\text{O}$ de forte intensidade no espectro Raman. Em 3727,548 cm⁻¹ e 3837,602 cm⁻¹ tem-se um estiramento assimétrico $\nu\text{a}\text{N-H}$ e um estiramento simétrico $\nu\text{s}\text{O-H}$ de baixa intensidade. No espectro CFZ e PABA é possível identificar um deslocamento do estiramento $\nu\text{C}=\text{O}$ e $\nu\text{C}=\text{N}$ o que evidencia a interação

intermolecular entre os íons na formação de dispersão sólida. A Figura 24 mostra os espectros Raman para CFZ e PABA, com as atribuições das bandas.

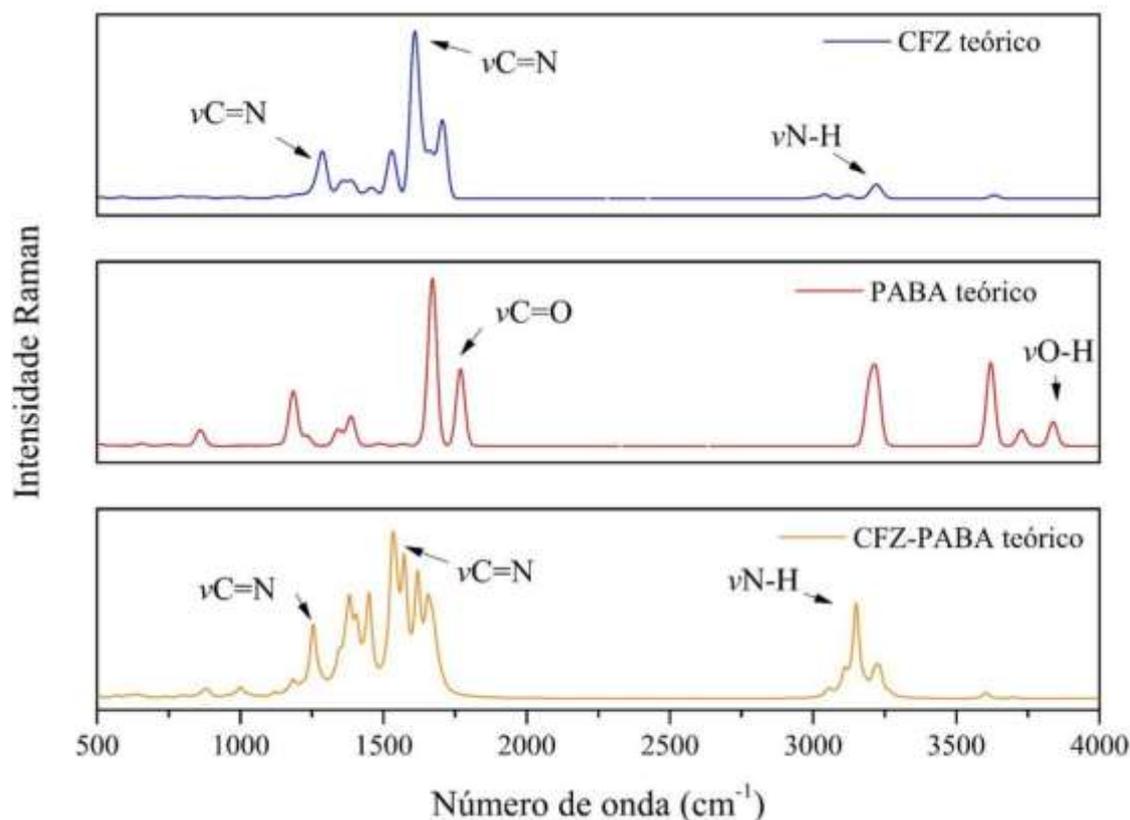


Figura 24. Espectros Raman obtidos teoricamente para CFZ e PABA

5.2.4 Análise vibracional UV-visível

O espectro vibracional de uma molécula é considerado propriedade física única e é característico da molécula. Espectros UV-Visível obtidos experimentalmente para fármacos hansenostáticos podem ser vistos em estudos mais recentes. Foram realizadas medidas em estudos publicados previamente, com absorção na região de 190 a 400 nm para o ácido *p*-aminobenzóico PABA e na região de 229 a 824 nm para a clofazimina (CFZ) em estado sólido[71]. Neste trabalho, as energias obtidas e a força do oscilador no espectro teórico foram calculados a partir de cálculos TD-DFT em etanol. Os valores de energia apresentados foram extraídas do software *ChemCraft* e corresponde as energias dos estados excitados.

De acordo com o princípio de Frank-Condon, o pico máximo de absorção no espectro UV-visível corresponde à excitação vertical [113]. Cálculos TD-DFT em etanol foram realizados para calcular as excitações verticais das moléculas de CFZ e PABA considerando as moléculas isoladas a partir do estado fundamental. Os cálculos teóricos realizados forneceram energias de excitação, intensidades do oscilador e comprimentos de onda de absorção, como apresentado na Tabela 11, mostrada abaixo.

Tabela 11. Descrição de transições a partir de dados de UV-Vis experimental e de cálculos TD-DFT de excitação vertical

Estados	Experimental	TD-DFT (ω B97-xD)/(6-311++G(d,p)) – PABA			
	(PABA)	λ (nm)	f	E (eV)	Transições eletrônicas
S1	226	220	0,250	4,770	(36A) \rightarrow (37A) e (35A) \rightarrow (39A)
S2	269	263	0,550	4,866	(36A) \rightarrow (39A) e (35A) \rightarrow (37A)
S3	343	300	0,001	5,512	(34A) \rightarrow (37A), (34A) \rightarrow (48A) e (34A) \rightarrow (51A)
Estados	Experimental	TD-DFT (ω B97-xD)/(6-311++G(d,p)) – CFZ			
	(CFZ)	λ (nm)	f	E (eV)	Transições eletrônicas
S1	229	230	0,680	1,669	(123A) \rightarrow (124A), (122A) \rightarrow (124A) e (114A) \rightarrow (124A)
S2	267	250	0,195	2,149	(122A) \rightarrow (124A), (123A) \rightarrow (124A) e (118A) \rightarrow (124A).
S3	340	336	0,095	2,588	(121A) \rightarrow (124A), (120A) \rightarrow (124A), (118A) \rightarrow (124A) e (115A) \rightarrow (124A)
S4	382	380	0,022	3,048	(114A) \rightarrow (124A), (121A) \rightarrow (124A), (119A) \rightarrow (124A) e (123A) \rightarrow (124A)
S5	545	560	0,080	3,547	(120A) \rightarrow (124A), (118A) \rightarrow (124A), (116A) \rightarrow (124A), (115A) \rightarrow (124A), (119A) \rightarrow (124A) e (122A) \rightarrow (124A)

S7	735	739	0,500	3,846	(115A) → (124A), (114A) → (124A), (116A) → (124A), (118A) → (124A), (121A) → (124A) e (112A) → (124A)
----	-----	-----	-------	-------	---

Para o PABA, tem-se duas transições eletrônicas principais, sendo elas as transições eletrônicas 36A (HOMO) → 37A (LUMO) e 35A (HOMO -1) → 39A (LUMO +3), ambas localizadas próximo a 220 nm. O valor calculado da energia (E) foi próximo de 4,770 eV. No segundo estado excitado tem-se duas transições eletrônicas, as transições 36A (HOMO) → 39A (LUMO +3) e 35A (HOMO -1) → 37A (LUMO), localizadas próximo de 263 nm. O valor calculado da energia (E) foi de 4,866 eV.

A partir do presente resultado teórico, para o coformador PABA, em aproximadamente 220, 263 e 300 nm, mostra uma boa concordância com os resultados experimentais, e é possível observar comprimento de onda máximo de absorção correspondente a transição eletrônica dos orbitais HOMO e LUMO com seus respectivos níveis de energia, sendo a força do oscilador igual a 0,250, 0,550 e 0,001 para essas transições.

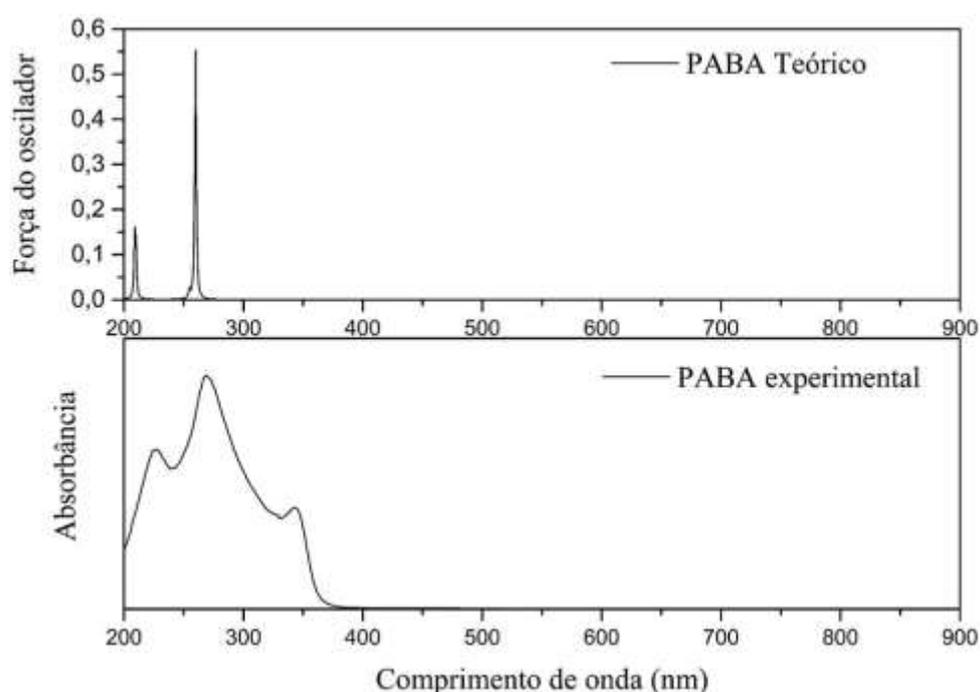


Figura 25. Espectro UV-Visível (a) teórico/DFT e (b) experimental do PABA

Na Figura 26, mostrada abaixo, são representadas algumas transições eletrônicas correspondentes ao primeiro (S1) e segundo (S2) estado excitado calculadas a partir dos cálculos TD-DFT realizados. Na imagem também é mostrado o valor de energia necessário para a ocorrência de transição em cada caso, no conformador ácido *p*-aminobenzóico (PABA) na forma neutra.

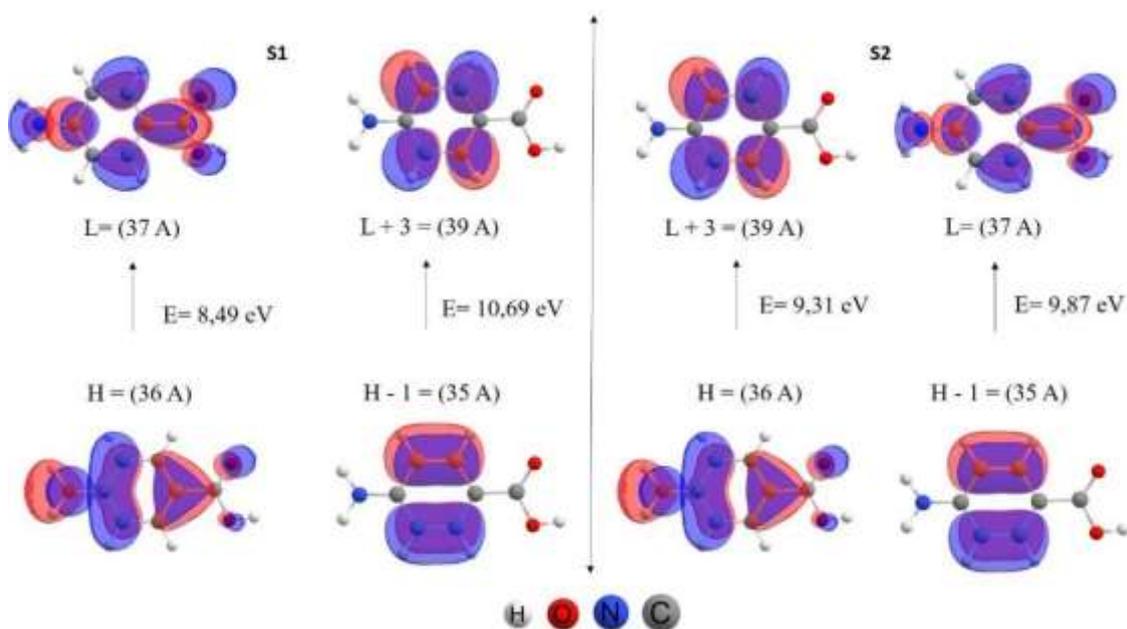


Figura 26. Representação esquemática de transições eletrônicas que ocorrem no conformador ácido *p*-aminobenzóico

No primeiro estado excitado é possível observar maior energia de $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ da transição eletrônica H-1 (35A) \rightarrow L+3 (39A) de 10,69 eV. Já no segundo estado excitado tem-se que na transição H-1 (35A) \rightarrow L(37A) é observado maior energia de $gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ da transição de 9,87eV. Essas informações mostram que existe maior absorção na transição que corresponde o primeiro estado excitado.

A partir dos resultados obtidos para CFZ teórico em aproximadamente em 230 nm (S1) tem-se três transições eletrônicas e é possível observar uma maior absorção na transição HOMO e LUMO nesse comprimento de onda, As transições H (123A) \rightarrow L (124A), H-1 (122A) \rightarrow L (124A) e H-14 (114A) \rightarrow L (124A). O valor calculado da energia (E) foi de 1,669 eV, e a força do oscilador foi próximo de 0,680.

Em 250 nm é possível observar três transições eletrônicas que corresponde ao segundo estado excitado, As transições 122A (H-1) \rightarrow 124A (L), 123A (H) \rightarrow 124A (L) e 118A (H-5) \rightarrow 124A (L). O valor calculado da energia (E) foi de 2,149 eV, e a intensidade do oscilador foi próximo de 0,195.

A partir do presente resultado teórico, para a CFZ, em aproximadamente 230, 250 e 336 nm, mostra uma boa concordância com os resultados experimentais, e é possível observar comprimento de onda máximo de absorção correspondente a transição eletrônica dos orbitais HOMO e LUMO com seus respectivos níveis de energia, sendo a força do oscilador igual a 0,229, 0,267 e 0,340 para essas transições.

Os espectros de absorção obtidos a partir de cálculos TD-DFT mostraram boa concordância com os dados experimentais para a CFZ e PABA, como observado em suas transições eletrônicas que ocorrem em comprimento de ondas próximas. Estes resultados são úteis como informações adicionais na caracterização desses compostos. A força do oscilador está relacionada com a capacidade de absorção, sendo significativa em regiões de absorção específicas dos compostos em estudo. O espectro UV-Visível para CFZ é mostrado na figura abaixo (Figura 26).

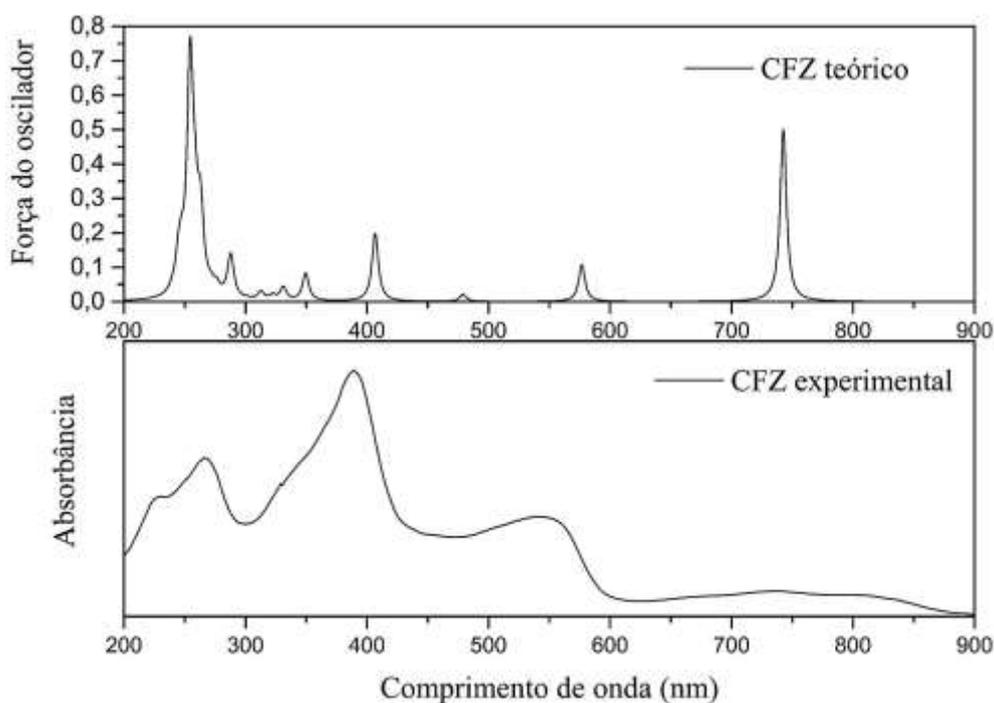


Figura 27. Espectro UV-Visível (a) teórico/DFT e (b) experimental da CFZ

As Figuras 28 e 29, mostram representações esquemáticas de transições eletrônicas mais importantes obtidas no cálculo TD-DFT, bem como a energia necessária para ocorrência da transição em cada caso, em eV. As representações são feitas para os estados excitados S1 e S2 da CFZ.

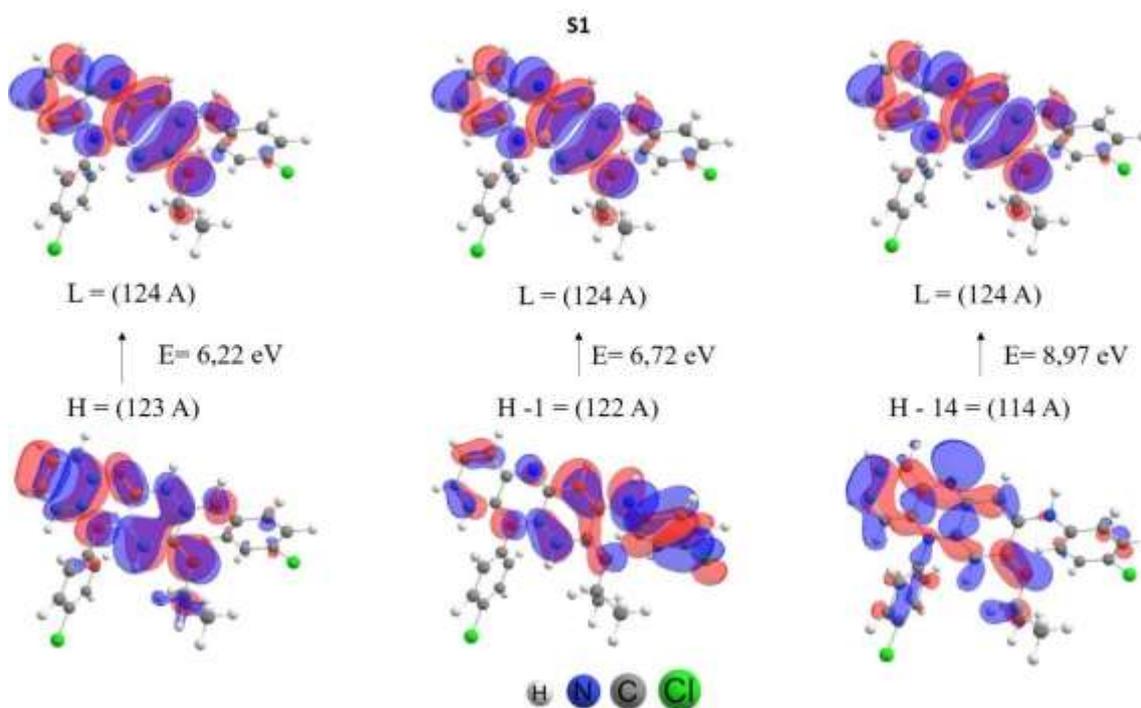


Figura 28. Representação esquemática de transições eletrônicas da CFZ (S1)

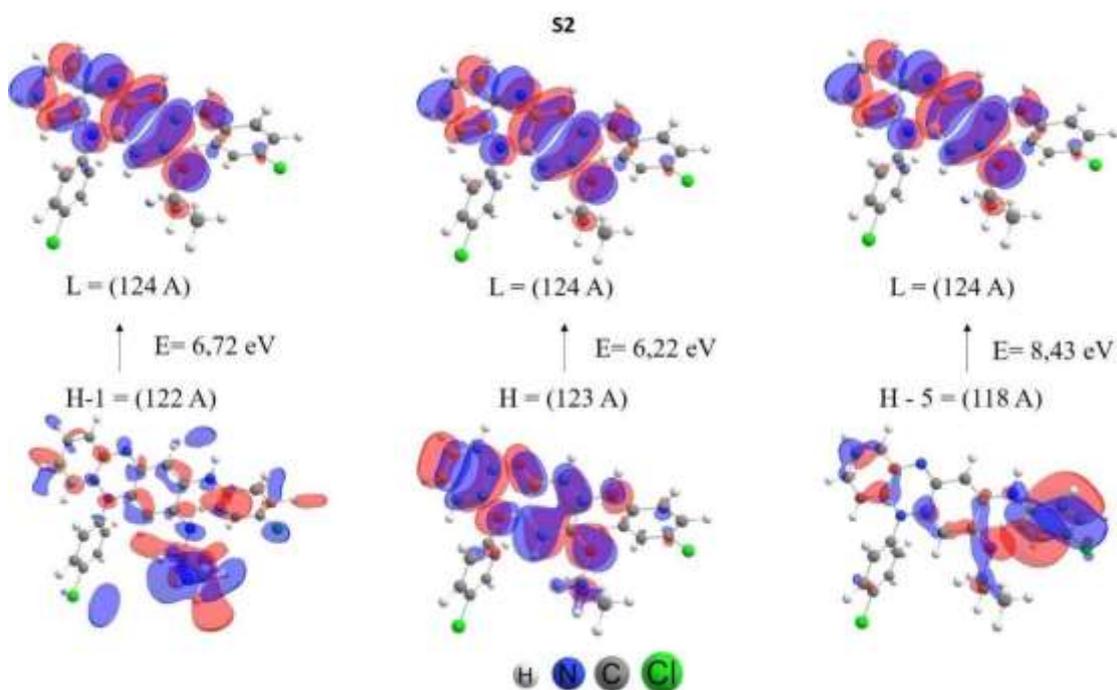


Figura 29. Representação esquemática de transições eletrônicas da CFZ (S2)

5.3 Clofazimina e citosina

5.3.1 Interação intermolecular clofazimina e citosina

O estudo da interação $\text{CFZH}^+\text{-CIT}^-$ também foi realizado a partir de cálculos DFT com o funcional $\omega\text{B97x-D}$ e conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), no vácuo e em etanol, fazendo uso do método de solvatação (IEFPCM). A variação da energia livre de Gibbs (ΔG) associada à interação foi calculada também como parâmetro termodinâmico para se determinar a espontaneidade do processo.

Foram realizados cálculos a partir das geometrias otimizadas dos íons, confirmadas a partir de cálculos de frequências vibracionais, com todas as frequências calculadas positivas. A CFZ apresenta sítios mais propensa à participação na interação com coformadores, como descrito nas seções anteriores neste trabalho. Estas regiões podem ser facilmente observadas a partir do mapa de potencial eletrostático, como também pode ser observado anteriormente.

A Tabela 12 mostra os parâmetros calculados para a interação $\text{CFZH}^+\text{-CIT}^-$ em solvente, empregando-se o método de solvatação implícita IEFPCM.

Tabela 12. Parâmetros calculados para a interação $\text{CFZH}^+\text{-CIT}^-$ em solvente (etanol)

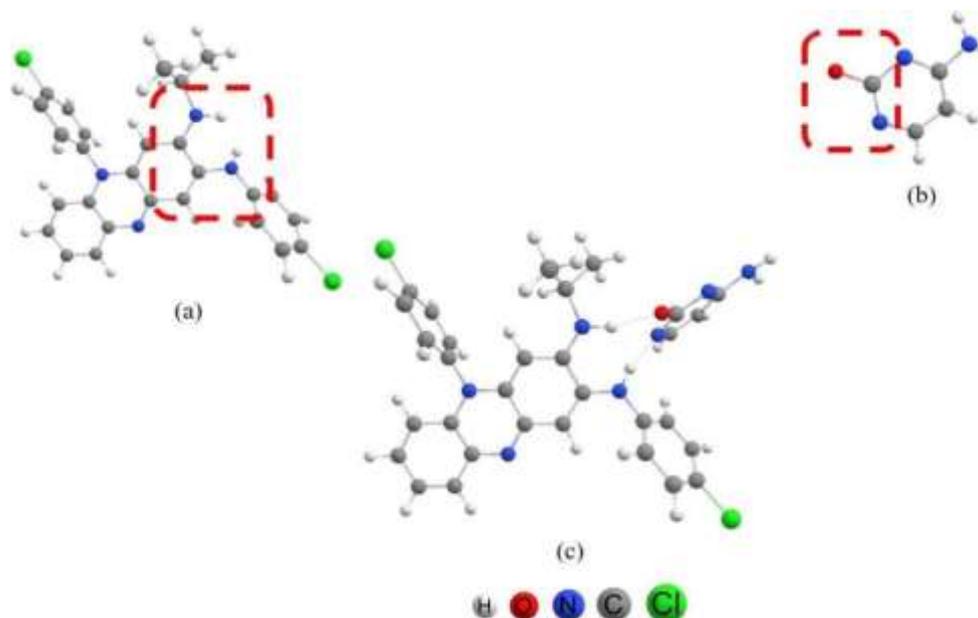
Parâmetros calculados em kcal/mol	
ΔG	-5,0860
ΔE_{ZPVE}	-16,0860
BSSE	0,0032
$\Delta E_{\text{ZPVE}} + \mathbf{BSSE}$	-16,0828

Estes resultados mostram que a interação é favorável mesmo em solvente. Desta forma, a espécie CFZH^+ tem a tendência em interagir com a CIT^- na formação de dispersão sólida. A Tabela 13 mostra os valores de parâmetros calculados para a interação $\text{CFZH}^+\text{-CIT}^-$ no vácuo.

Tabela 13. Parâmetros calculados para a interação CFZH⁺-CIT⁻ no vácuo

Parâmetros calculados em kcal/mol	
ΔG	-16,7580
ΔE_{ZPVE}	-26,6775
BSSE	0,0032
$\Delta E_{ZPVE} + \mathbf{BSSE}$	-26,6743

A partir da Tabela 13, pode-se observar que a interação CFZH⁺-CIT⁻ no vácuo é mais favorável, na formação da dispersão sólida do tipo sal, que a interação em solvente, indicando novamente que a interação torna-se mais favorável sem a influência do efeito de solvatação. Dentre as dispersões sólidas encontradas envolvendo a CIT como coformador, a formação de sais com outros compostos tem sido reportada, confirmando nossas constatações. Estudos prévios sugerem que na maioria das vezes a interação ocorre entre o átomo de O do grupo C=O e o átomo de N da CIT/CIT⁻ com a outra espécie [114]. A interação CFZH⁺-CIT⁻ termodinamicamente mais favorável é apresentada na imagem da Figura 30(c), obtida com o uso do software *ChemCraft*.

**Figura 30.** Geometria otimizada de CFZH⁺ (a) CIT⁻ (b) e da interação CFZH⁺-CIT⁻ (c)

5.3.2 Espectro eletrônico na região do infravermelho

Com a finalidade de estudar a formação de dispersão sólida a partir da clofazimina (CFZ) e citosina (CIT), foi realizado o estudo teórico dos íons formados a partir desses

compostos e da interação entre os mesmos (CFZH⁺-CIT⁻) também por meio da análise de dados espectroscópicos. Isto se justifica devido ao fato de que o espectro na região do infravermelho é bastante útil na investigação da ocorrência de ligações químicas em moléculas, bem como para avaliarmos possíveis mudanças no sistema [75].

O estudo foi feito a partir de cálculos de frequências vibracionais realizados a partir da geometria otimizada de cada uma das espécies individualmente e do sistema correspondente à interação CFZH⁺-CIT⁻, fazendo uso do funcional DFT ω B97x-D e do conjunto de funções de base 6-311++G(d,p). Os dados espectroscópicos foram então obtidos a partir desses cálculos de frequências vibracionais, que foram realizados no vácuo e também em etanol, fazendo uso do método de solvatação IEFPCM.

Através da análise dos dados obtidos para investigarmos a interação, podemos perceber o deslocamento das bandas correspondentes ao estiramento ν N-H e ao estiramento ν C=N do grupo imina da CFZH⁺ na interação, em relação ao que observamos para CFZ/CFZH⁺ individualmente [71, 109]. As posições das bandas nos espectros teóricos, em cm⁻¹, de CFZH⁺, CIT⁻ e CFZH⁺-CIT⁻, com as atribuições dos modos vibracionais correspondentes são fornecidos na Tabela 14, mostrada abaixo.

Tabela 14. Atribuição de bandas de espectros Raman para CFZH⁺, CIT⁻ e CFZH⁺-CIT⁻

	Número de onda (cm ⁻¹)	Atribuições
CFZH⁺	3632,312	ν N-H
	1548,438	ν N-H
	1527,220	ν C=C
	1289,897	ν C-N
	1629,647	ν C=N
CIT⁻	3636,376	ν sN-H
	1718,272	ν C=O
CFZH⁺-CIT⁻	3375,894	ν N-H
	1605,188	ν C=N

Em 1629,647 cm⁻¹, no espectro de infravermelho da CFZ ocorre um estiramento ν C=N com forte intensidade, além bandas de absorção mais agudas, de menor intensidade. Em 3632,312 cm⁻¹ é possível notar uma banda correspondente ao estiramento ν N-H de baixa intensidade. No espectro da, CIT em 1718,272 cm⁻¹ ocorre uma banda larga e de alta intensidade, correspondente ao estiramento ν C=O. Em 3636,376 cm⁻¹,

observa-se uma banda de baixa intensidade, que pode ser atribuída ao estiramento simétrico $\nu\text{N-H}$.

No espectro calculado para a interação $\text{CFZH}^+\text{-CIT}^-$, existem pelo menos duas bandas de forte intensidade em 1677 cm^{-1} e 3375 cm^{-1} . A primeira corresponde a um estiramento $\nu\text{C=N}$ e a segunda a um estiramento $\nu\text{N-H}$, sendo o deslocamento dessas bandas relacionado à interação. A Figura 30 mostra o espectro na região do infravermelho médio para CFZH^+ , CIT^- e para a interação $\text{CFZH}^+\text{-CIT}^-$, obtidos a partir dos cálculos teóricos, por meio do emprego da DFT.

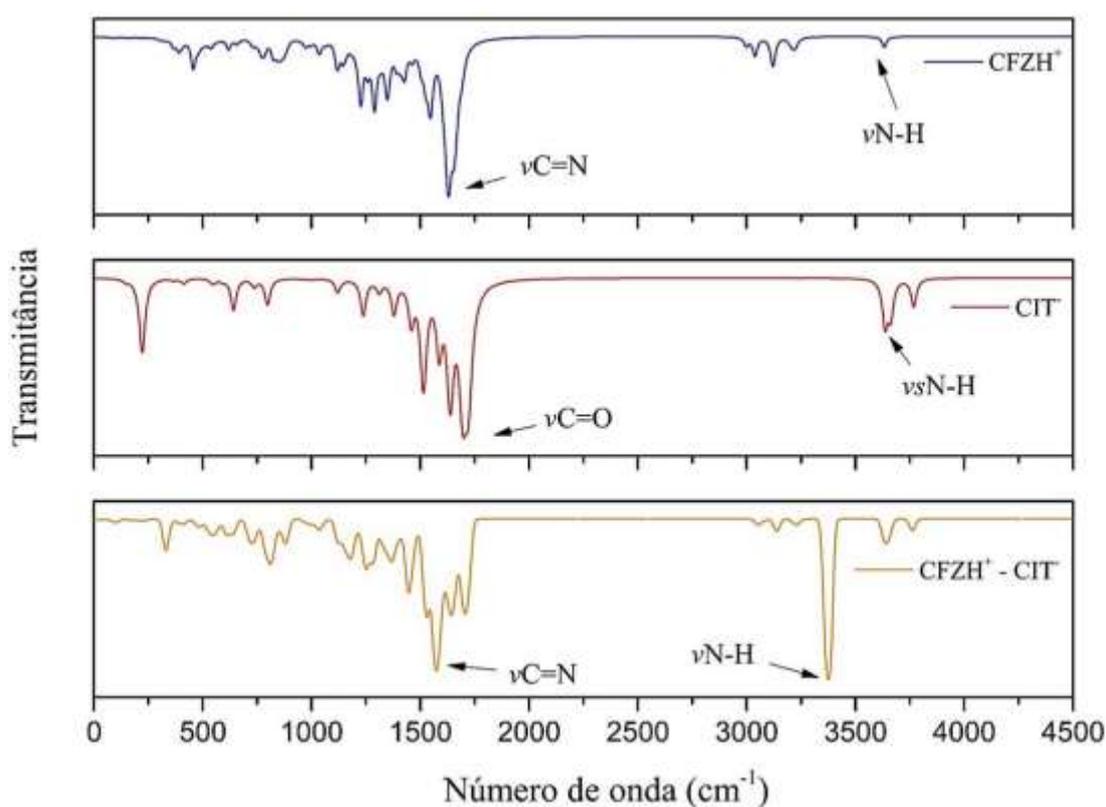


Figura 31. Espectros de infravermelho obtidos teoricamente para CFZH^+ , CIT^- e para a interação $\text{CFZH}^+\text{-CIT}^-$

6. CONCLUSÕES

O número de estudos teóricos desenvolvidos com o uso da DFT continua aumentando a cada dia. Isto se justifica pela boa qualidade dos resultados obtidos nesses estudos, como os obtidos no presente trabalho. A partir de cálculos DFT, foi possível a realização de um estudo minucioso de propriedades estruturais, eletrônicas e termodinâmicas da CFZ, do PABA, da CIT, bem como da interação do fármaco com cada um desses compostos usados como coformadores na obtenção de dispersões sólidas de CFZ.

Os estudos teóricos foram desenvolvidos neste trabalho fazendo uso do funcional ω B97x-D e do conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), realizando o estudo do efeito de solvatação com o uso do método IEFPCM. As geometrias otimizadas foram obtidas para os diversos sistemas estudados, sendo confirmadas a partir do cálculo de frequências vibracionais, já que todas as frequências calculadas são positivas. E as propriedades termodinâmicas calculadas permitiu confirmarmos as interações mais favoráveis na formação de dispersões sólidas de clofazimina, essas interações foram avaliadas com base no valor de variação de energia livre de gibbs (ΔG) e de energia eletrônica total corrigida com a energia vibracional de ponto zero (ΔE_{ZPVE}) para cada interação, considerando-se o erro de superposição de base, sendo o processo espontâneo para as interações CFZH⁺-PABA⁻ e CFZH⁺-CIT⁻ estudadas. Isto contribui para justificar a formação e a estabilidade dos materiais amorfos obtidos experimentalmente por nossos colaboradores.

As propriedades eletrônicas calculadas complementam informações obtidas a partir de diversos estudos realizados experimentalmente. E os dados espectroscópicos gerados a partir dos cálculos DFT e analisados neste trabalho contribuem na caracterização dos sistemas em estudo e especialmente na atribuição segura de bandas observadas em espectros experimentais, como o deslocamento de bandas que caracterizam a interação, isso foi observado no deslocamento da banda correspondente ao modo vibracional $\nu_{C=N}$ da CFZ para número de onda menor, com a interação com o coformador, tanto no espectro de FTIR como também no espectro Raman. Isto viabilizou um melhor entendimento das interações que ocorrem na formação de dispersões sólidas com a CFZ.

Deste modo, tomam-se de grande importância as informações obtidas por meio do emprego da DFT no desenvolvimento deste estudo teórico, de forma a contribuir no

desenvolvimento de novas dispersões sólidas de fármacos. Isto viabiliza a obtenção de formulações farmacêuticas mais eficientes, além de contribuir para o desenvolvimento de novos materiais e para o avanço da pesquisa científica.

7. PERSPECTIVAS FUTURAS

Como continuidade deste trabalho, é sugerida a realização das seguintes atividades:

- Empregar a mesma metodologia computacional no estudo da interação da CFZ com outros coformadores;
- Estudar o efeito de solvatação na interação empregando-se método de solvatação explícita;
- Realizar estudo das interações por meio de cálculos de dinâmica molecular.

REFERÊNCIAS

- 1 PICCIRILLO, E.; AMARAL, A. T. D. Busca virtual de compostos bioativos: conceitos e aplicações. **Química Nova**, v. 41, p. 662-677, 2018. DOI: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170210>
- 2 ALVES, L. D. S. et al. Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 1, p. 17-25, 2012.
- 3 BURKE, K. Perspective on density functional theory. **The Journal of Chemical Physics**, v. 136, n. 15, p. 150901, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1063/1.4704546>
- 4 GOMES, C. V. et al. Hanseníase Mimetizando Doença Reumática. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, p. S56-S57, 2017/01/01/ 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2017.06.098>
- 5 KAUR, J. et al. Improvement of drug solubility using solid dispersion. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 4, n. 2, p. 47-53, 2012. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(00\)00076-X](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(00)00076-X)
- 6 CEPERLEY, D. M.; ALDER, B. Ground state of the electron gas by a stochastic method. **Physical Review Letters**, v. 45, n. 7, p. 566, 1980. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.45.566>
- 7 BECKE, A. D. Perspective: Fifty years of density-functional theory in chemical physics. **The Journal of Chemical Physics**, v. 140, n. 18, p. 18A301, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1063/1.4869598>
- 8 KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. **Physical Review**, v. 140, n. 4A, p. A1133-A1138, 1965. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>
- 9 HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous electron gas. **Physical Review** v. 136, n. 3B, p. B864-B871, 1964. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRev.145.561>
- 10 MANSOUR, M. et al. Synthesis, crystal structure, vibrational spectroscopy, optical investigation and DFT study of a novel hybrid material: 4,4'-diammoniumdiphenylsulfone iodobismuthate. **Journal of Molecular Structure**, v. 1197, p. 478-486, 2019. DOI: [10.1016/j.molstruc.2019.05.043](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.05.043)
- 11 MOHAMED, S. et al. Salt or cocrystal? A new series of crystal structures formed from simple pyridines and carboxylic acids. **Crystal Growth and Design**, v. 9, n. 6, p. 2881-2889, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1021/cg9001994>

- 12 BENET, L. Z. The role of BCS (biopharmaceutics classification system) and BDDCS (biopharmaceutics drug disposition classification system) in drug development. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 102, n. 1, p. 34-42, 2013.
- 13 CANCES, E. et al. Computational quantum chemistry: a primer. **Handbook of Numerical Analysis**, v. 10, p. 3-270, 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1570-8659\(03\)10003-8](https://doi.org/10.1016/S1570-8659(03)10003-8)
- 14 BARREIRO, E. J. et al. Modelagem molecular: uma ferramenta para o planejamento racional de fármacos em química medicinal. **Química Nova**, v. 20, n. 1, p. 1-11, 1997. DOI: [10.1590/S0100-40421997000300011](https://doi.org/10.1590/S0100-40421997000300011)
- 15 FOSTER, M. E.; SOHLBERG, K. Empirically corrected DFT and semi-empirical methods for non-bonding interactions. **Physical Chemistry Chemical. Physics.**, v. 12, n. 2, p. 307-322, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1039/b912859j>
- 16 PARR, R. G.; CRAIG, D. P.; ROSS, I. G. Molecular orbital calculations of the lower excited electronic levels of benzene, configuration interaction included. **The Journal of Chemical Physics**, v. 18, n. 12, p. 1561-1563, 1950. DOI: <https://doi.org/10.1063/1.1747540>
- 17 DRIGO FILHO, E. **Supersimetria aplicada à mecânica quântica: estudo da equação de Schrödinger**. SciELO-Editora UNESP, 2009. ISBN 853930452X.
- 18 LEAL, R. C. et al. The Quantum Chemistry in the understanding of theories of Organic Chemistry. **Química Nova**, v. 33, n. 5, p. 1211-1215, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000500037>
- 19 LIEB, E. H.; SIMON, B. The Hartree-Fock theory for coulomb systems. **Communications in Mathematical Physics**, v. 53, n. 3, p. 185-194, 1977. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01609845>
- 20 MORGON, N. H.; CUSTODIO, R. Teoria do funcional de densidade. **Química Nova**, v. 18, n. 1, p. 44-55, 1995.
- 21 CRAMER, C. J. **Computational Chemistry: Theories and Models**: John Wiley & Sons, Chichester, England. 2 ed.: 579 p. 2004.
- 22 CALDARELLI, G.; SCOPIGNO, T.; BATIGNANI, G. **Metodo Hartree-Fock molecolare: implementa-zione Matlab per molecole biatomiche a due elettroni**. 2018.
- 23 BLINDER, S. Basic Concepts of self-consistent-field theory. **American Journal of Physics**, v. 33, n. 6, p. 431-443, 1965. DOI: <https://doi.org/10.1119/1.1971665>
- 24 MEDVEDEV, M. G. et al. Density functional theory is straying from the path toward the exact functional. **Science**, v. 355, n. 6320, p. 49-52, 2017. DOI: [10.1126/science.aah5975](https://doi.org/10.1126/science.aah5975)

- 25 ÉVORA, A. O. et al. Co-crystals of diflunisal and isomeric pyridinecarboxamides—a thermodynamics and crystal engineering contribution. **CrystEngComm**, v. 18, n. 25, p. 4749-4759, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1039/C6CE00380J>
- 26 IMPROTA, R. et al. A state-specific polarizable continuum model time dependent density functional theory method for excited state calculations in solution. **The Journal of Chemical Physics**, v. 125, n. 5, p. 054103, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1063/1.2222364>
- 27 MENNUCCI, B.; CAMMI, R.; TOMASI, J. Excited states and solvatochromic shifts within a nonequilibrium solvation approach: A new formulation of the integral equation formalism method at the self-consistent field, configuration interaction, and multiconfiguration self-consistent field level. **The Journal of Chemical Physics**, v. 109, n. 7, p. 2798-2807, 1998. DOI: <http://dx.doi.org/10.1063/1.476878>
- 28 ATKINS, P. W.; FRIEDMAN, R. S. **Molecular quantum mechanics**. Oxford University Press, 2011. ISBN 0199541426.
- 29 LEJAEGHERE, K. et al. Reproducibility in density functional theory calculations of solids. **Science**, v. 351, n. 6280, p. aad3000-1-aad3000-7, 2016. DOI: [10.1126/science.aad3000](https://doi.org/10.1126/science.aad3000)
- 30 LAGE, M. R. et al. Natural polyprenylated benzophenone: keto-enol tautomerism from density functional calculations and the AIM theory. **Journal of Molecular Modeling**, v. 23, n. 4, p. 140, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00894-017-3251-x>
- 31 PINHAL, G. B. et al. Structural, electronic and mechanical properties of single-walled AlN and GaN nanotubes via DFT/B3LYP. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 138, n. 2, p. 31-39, 2019. DOI: [10.1007/s00214-019-2418-1](https://doi.org/10.1007/s00214-019-2418-1)
- 32 CIVALLERI, B. et al. B3LYP augmented with an empirical dispersion term (B3LYP-D*) as applied to molecular crystals. **CrystEngComm**, v. 10, n. 4, p. 405-410, 2008. DOI: [10.1039 / B715018K](https://doi.org/10.1039/B715018K)
- 33 GOERIGK, L.; GRIMME, S. A thorough benchmark of density functional methods for general main group thermochemistry, kinetics, and noncovalent interactions. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 13, n. 14, p. 6670-6688, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2014.03.067>
- 34 JORGE, F.; OLIVEIRA, P.; GALEMBECK, S. **Rotações óticas CAM-B3LYP em comprimentos de onda diferentes: comparação com resultados CCSD**. 2018. Universidade Federal do Espírito Santo
- 35 YANAI, T.; TEW, D. P.; HANDY, N. C. A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). **Chemical Physics Letters**, v. 393, n. 1-3, p. 51-57, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2013.01.062>

- 36 CAI, Z.-L. et al. Density functional theory for charge transfer: the nature of the N-bands of porphyrins and chlorophylls revealed through CAM-B3LYP, CASPT2, and SAC-CI calculations. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 110, n. 31, p. 15624-15632, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1021/jp063376t>
- 37 CHAI, J.-D.; HEAD-GORDON, M. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 10, n. 44, p. 6615-6620, 2008. DOI: 10.1039/B810189B
- 38 TOMASI, J.; MENNUCCI, B.; CAMMI, R. Quantum mechanical continuum solvation models. **Chemical Reviews**, v. 105, n. 8, p. 2999-3094, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1021/cr9904009>
- 39 GAUTHIER, J. A. et al. Challenges in modeling electrochemical reaction energetics with polarizable continuum models. **ACS Catalysis**, v. 9, n. 2, p. 920-931, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1021/acscatal.8b02793>
- 40 LIU, F. et al. Exploiting graphical processing units to enable quantum chemistry calculation of large solvated molecules with conductor - like polarizable continuum models. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 119, n. 1, p. e25760, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/qua.25760>
- 41 MIGUEL, E. L.; SILVA, P. L.; PLIEGO, J. R. Theoretical prediction of p K_a in methanol: testing SM8 and SMD models for carboxylic acids, phenols, and amines. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 118, n. 21, p. 5730-5739, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1021/jp501379p>
- 42 MIERTUŠ, S.; SCROCCO, E.; TOMASI, J. Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of AB initio molecular potentials for the prediction of solvent effects. **Chemical Physics**, v. 55, n. 1, p. 117-129, 1981. DOI: [https://doi.org/10.1016/0301-0104\(81\)85090-2](https://doi.org/10.1016/0301-0104(81)85090-2)
- 43 FATHI AZARBAYJANI, 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, n. 6, p. 2273-2279, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jced.8b01001>
- 44 RUNGE, E.; GROSS, E. K. Density-functional theory for time-dependent systems. **Physical Review Letters**, v. 52, n. 12, p. 997, 1984. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.52.997>
- 45 GOVINDARAJAN, M. et al. FT-IR, FT-Raman and UV spectral investigation: Computed frequency estimation analysis and electronic structure calculations on chlorobenzene using HF and DFT. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 88, p. 37-48, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2011.11.052>

- 46 AVILA FERRER, F. J. et al. Insights for an accurate comparison of computational data to experimental absorption and emission spectra: beyond the vertical transition approximation. **Journal of chemical theory and computation**, v. 9, n. 4, p. 2072-2082, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1021/ct301107m>
- 47 AMUL, B. et al. Spectral, DFT and molecular docking investigations on Etodolac. **Journal of Molecular Structure**, v. 1195, p. 747-761, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.06.047>
- 48 Farmacopéia Brasileira: Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. v. 2, 2010.
- 49 KESWANI, R. K. et al. Repositioning Clofazimine as a Macrophage-Targeting Photoacoustic Contrast Agent. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 23528, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep23528>
- 50 SALEM, I. I.; STEFFAN, G.; DÜZGÜNES, N. Efficacy of clofazimine–modified cyclodextrin against Mycobacterium avium complex in human macrophages. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 260, n. 1, p. 105-114, 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(03\)00236-9](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(03)00236-9)
- 51 SOUSA, M. L. Obtenção e caracterização de novas dispersões sólidas do hansenostático clofazimina. n. 77, p. 1-143, 2018.
- 52 BOLLA, G.; NANGIA, A. Clofazimine Mesylate: A High Solubility Stable Salt. **Crystal Growth & Design**, v. 12, n. 12, p. 6250-6259, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1021/cg301463z>
- 53 YUAN, S. et al. Clofazimine broadly inhibits coronaviruses including SARS-CoV-2. **Nature**, p. 1-9, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03431-4>
- 54 MACKIE, B. S.; MACKIE, L. E. The PABA story. **Australasian Journal of Dermatology**, v. 40, n. 1, p. 51-53, 1999. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1440-0960.1999.00319.x>
- 55 LU, J. et al. Pharmaceutical cocrystals: a comparison of sulfamerazine with sulfamethazine. **Journal of Crystal Growth**, v. 335, n. 1, p. 110-114, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2011.09.032>
- 56 RIBEIRO, D. F. et al. DA INEFICÁCIA DA ADMINISTRAÇÃO DA PROCAÍNA, SULFADIAZINA, ÁCIDO p-AMINOBENZÓICO E ÁCIDO p-AMINOBENZÓICO OXIDADO, NA SOBREVIDA DE CAMUNDONGOS FÊMEAS. **Arquivos da Faculdade de Higiene e Saúde Pública da Universidade de São Paulo**, v. 17, n. 2, p. 125-134, 1963. DOI: <https://doi.org/10.11606/issn.2358-792X.v17i2p125-134>
- 57 CHILDS, S. L.; STAHLY, G. P.; PARK, A. The salt– cocrystal continuum: the influence of crystal structure on ionization state. **Molecular Pharmaceutics**, v. 4, n. 3, p. 323-338, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1021/mp0601345>

- 58 SOUSA, M. L. **Obtenção e caracterização de novas dispersões sólidas do hansenostático clofazimina**. n. 70, p. 1-143, 2018.
- 59 TOLOSA, S.; SANSÓN, J.; HIDALGO, A. Structural and thermodynamic studies of cytosine to thymine conversion in gas and solution phases using steered molecular dynamic simulations. **Journal of Molecular Liquids**, v. 278, p. 61-69, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.12.152>
- 60 RAD, A. S. et al. Surface study of gallium-and aluminum-doped graphenes upon adsorption of cytosine: DFT calculations. **Applied Surface Science**, v. 390, p. 444-451, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2016.08.065>
- 61 SHEIKHI, M. et al. Theoretical Model for Surface Forces between Cytosine and CNT (6, 6-6) Nanotube: Geometry Optimization, Molecular Structure, Intermolecular Hydrogen Bond, Spectroscopic (NMR, UV/Vis, Excited State), FMO, MEP, and HOMO–LUMO Investigations. **Russian Journal of Physical Chemistry A**, v. 93, n. 12, p. 2429-2443, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0036024419120203>
- 62 TENORIO, J. C. et al. NH \cdots Br, Br \cdots π and $\pi\cdots\pi$ interactions toward self-assembly of the cytosine hydrobromide: Crystal structure, infrared spectroscopy and thermal behavior. **Journal of Molecular Structure**, v. 1048, p. 274-281, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2013.05.047>
- 63 ZAWOROTKO, M. et al. **Pharmaceutical Salts and Co-Crystals**. Royal Society of Chemistry, 2011. ISBN 1849733503.
- 64 SÁNCHEZ-LARA, E. et al. Decavanadate salts of cytosine and metformin: a combined experimental-theoretical study of potential metallodrugs against diabetes and cancer. **Frontiers in Chemistry**, v. 6, p. 402, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00402>
- 65 GANGULY, S.; KUNDU, K. K. Protonation/deprotonation energetics of uracil, thymine, and cytosine in water from emf/spectrophotometric measurements. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 72, n. 4, p. 1120-1126, 1994. DOI: <https://doi.org/10.1139/v94-143>
- 66 BROWN, R. D. et al. Tautomers of cytosine by microwave spectroscopy. **Journal of the American Chemical Society**, v. 111, n. 6, p. 2308-2310, 1989. DOI: <https://doi.org/10.1021/ja00188a058>
- 67 LI, Z. J. et al. Solid-state acid–base interactions in complexes of heterocyclic bases with dicarboxylic acids: crystallography, hydrogen bond analysis, and 15N NMR spectroscopy. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 25, p. 8199-8210, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1021/ja0541332>
- 68 MORRIS, R. H. Brønsted–Lowry acid strength of metal hydride and dihydrogen complexes. **Chemical Reviews**, v. 116, n. 15, p. 8588-8654, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00695>

- 69 STEINER, T.; MAJERZ, I.; WILSON, C. C. First O–H–N hydrogen bond with a centered proton obtained by thermally induced proton migration. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 40, n. 14, p. 2651-2654, 2001. DOI: [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010716\)40:14<2651::AID-ANIE2651>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010716)40:14<2651::AID-ANIE2651>3.0.CO;2-2)
- 70 CHIARELLA, R. A.; DAVEY, R. J.; PETERSON, M. L. Making co-crystals the utility of ternary phase diagrams. **Crystal Growth & Design**, v. 7, n. 7, p. 1223-1226, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1021/cg070218y>
- 71 SOUSA, M. L. et al. A new salt of clofazimine to improve leprosy treatment. **Journal of Molecular Structure**, p. 128226, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128226>
- 72 KESWANI, R. K. et al. Repositioning Clofazimine as a Macrophage-Targeting Photoacoustic Contrast Agent. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 1-10, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep23528>
- 73 TAVARES, K. M. et al. Espectroscopia no infravermelho médio e análise sensorial aplicada à detecção de adulteração de café torrado por adição de cascas de café. **Química Nova**, v. 35, n. 6, p. 1164-1168, 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422012000600018>
- 74 TAGORE, S. S. et al. Molecular, vibrational (FT-IR and FT-Raman), NMR and UV spectral analysis of imidazo [1, 2-b] pyridazine using experimental and DFT calculations. **Chemical Physics Letters**, v. 739, p. 136943, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2019.136943>
- 75 ÖZDEMI, T.; GÖKCE, H. FT-IR, Raman, and NMR spectroscopy and DFT theory of Glimepiride molecule as a Sulfonylurea compound. **Journal of Applied Spectroscopy**, v. 85, n. 3, p. 560-572, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10812-018-0721-6>
- 76 LARKIN, P. **Infrared and Raman spectroscopy: principles and spectral interpretation**. Elsevier, 2017. ISBN 0128042095.
- 77 SKOOG, D. A. et al. **Princípios de análise instrumental**. 2002. ISBN 8573079762.
- 78 GRIFFITHS, P. R.; DE HASETH, J. A. **Fourier Transform Infrared Spectrometry**. John Wiley & Sons, 2007. ISBN 0470106298.
- 79 KALEDIN, M.; KALEDIN, A. L.; BOWMAN, J. M. Vibrational analysis of the H5O2+ infrared spectrum using molecular and driven molecular dynamics. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 110, n. 9, p. 2933-2939, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1021/jp054374w>
- 80 OBOT, I. et al. Density Functional Theory (DFT) modeling and Monte Carlo simulation assessment of inhibition performance of some carbonylhydrazide Schiff bases for steel corrosion. **Physica E: Low-dimensional Systems and**

- Nanostructures**, v. 80, p. 82-90, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physe.2016.01.024>
- 81 AYYAPPAN, S. et al. Molecular structure, vibrational spectra and DFT molecular orbital calculations (TD-DFT and NMR) of the antiproliferative drug Methotrexate. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 77, n. 1, p. 264-275, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2010.05.021>
- 82 PADMAJA, L. et al. Density functional study on the structural conformations and intramolecular charge transfer from the vibrational spectra of the anticancer drug combretastatin - A2. **Journal of Raman Spectroscopy: An International Journal for Original Work in all Aspects of Raman Spectroscopy, Including Higher Order Processes, and also Brillouin and Rayleigh Scattering**, v. 40, n. 4, p. 419-428, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1002/jrs.2145>
- 83 ESMONDE-WHITE, K. A. et al. Raman spectroscopy as a process analytical technology for pharmaceutical manufacturing and bioprocessing. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 409, n. 3, p. 637-649, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-016-9824-1>
- 84 KOGIKOSKI JR, S. et al. Análise vibracional de compostos de coordenação de níquel (II): uma abordagem ao ensino dos grupos pontuais. **Química Nova**, v. 35, p. 1264-1270, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422012000600036>
- 85 ZONG, C. et al. Surface-enhanced Raman spectroscopy for bioanalysis: reliability and challenges. **Chemical Reviews**, v. 118, n. 10, p. 4946-4980, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00668>
- 86 ALMEIDA, M. R. D. Espectroscopia Raman e quimiometria como ferramentas analíticas para química forense e paleontologia. 2015. Disponível em: <<http://repositorio.unicamp.br/jspui/handle/REPOSIP/249320>>. Acesso em: 03/07/2021.
- 87 ELBAGERMA, M. et al. Identification of a new co-crystal of salicylic acid and benzamide of pharmaceutical relevance. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 397, n. 1, p. 137-146, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-009-3375-7>
- 88 CASTILLO, J. J.; ORDUZ, A. E.; ROZO, C. E. Caracterización del conjugado no covalente de grafeno y ácido fólico mediante espectroscopia Raman y métodos computacionales. **Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales**, v. 42, n. 162, p. 96-103, 04/13 2018. DOI: <https://doi.org/10.18257/raccefyn.524>
- 89 FRISCH, M. J. et al. **Gaussian 16 Rev. C.01**. Wallingford, CT 2016.
- 90 DITCHFIELD, R.; HEHRE, W. J.; POPLE, J. A. Self - consistent molecular - orbital methods. IX. An extended Gaussian - type basis for molecular - orbital

- studies of organic molecules. **The Journal of Chemical Physics**, v. 54, n. 2, p. 724-728, 1971. DOI: <https://doi.org/10.1063/1.1674902>
- 91 BATISTA, V. H.; GRANATO, A. C.; ANGELOTTI, W. F. COMPARISON OF DENSITY FUNCTIONAL IN THE STUDY OF ELECTRONIC PROPERTIES OF ARTEMISININ DERIVATIVES. **Química Nova**, v. 39, n. 3, p. 298-304, 2016. DOI: <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20160040>
- 92 KANG, J. et al. Investigation of the stereodeflect distribution and conformational behavior of isotactic polypropylene polymerized with different Ziegler–Natta catalysts. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 125, n. 4, p. 3076-3083, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1002/app.36357>
- 93 KESWANI, R. K. et al. Repositioning Clofazimine as a Macrophage-Targeting Photoacoustic Contrast Agent. **Scientific Reports**, v. 6, p. 23528, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep23528>
- 94 PARR, R. Donnelly, RA, Levy, M. Palke, WE: Electronegativity: the density functional viewpoint. **The Journal of Chemical Physics**, v. 68, p. 3801-3807, 1978. DOI: <https://doi.org/10.1063/1.436185>
- 95 PEARSON, R. Hard Acids Soft and Bases. **Journal of the American Chemical Society**, v. 85, n. 22, p. 3533-3539, 1963. DOI: <https://doi.org/10.1021/ja00905a001>
- 96 NASCIMENTO, M. A. et al. SYNTHESIS OF MATERIALS PRODUCED FROM SPENT BATTERIES WITH ENVIRONMENTAL APPLICATION. **Química Nova**, v. 43, n. 8, p. 1017-1025, 2020. DOI: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170578>
- 97 ALONSO, M.; FINN, E. J. **Física: Um curso universitário-Campos e ondas**. Editora Blucher, 2018. ISBN 8521208340.
- 98 MARTINS, C. R.; LOPES, W. A.; ANDRADE, J. B. D. Solubilidade das substâncias orgânicas. **Química Nova**, v. 36, n. 8, p. 1248-1255, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422013000800026>
- 99 DZYALOSHINSKII, I. E. E.; LIFSHITZ, E. M.; PITAEVSKII, L. P. The general theory of van der Waals forces. **Advances in Physics**, v. 10, n. 38, p. 165-209, 1961. DOI: <https://doi.org/10.1080/00018736100101281>
- 100 SILVA, L. A. et al. Solubilidade e reatividade de gases. **Química Nova**, v. 40, n. 7, p. 824-832, 2017. DOI: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170034>
- 101 HEHRE, W. J. **A guide to molecular mechanics and quantum chemical calculations**. Wavefunction Irvine, CA, 2003.
- 102 RAMACHANDRAN, K.; DEEPA, G.; NAMBOORI, K. **Computational chemistry and molecular modeling: principles and applications**. Springer Science & Business Media, 2008. ISBN 3540773045.

- 103 ZHANG, G.; MUSGRAVE, C. B. Comparison of DFT methods for molecular orbital eigenvalue calculations. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 111, n. 8, p. 1554-1561, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1021/jp061633o>
- 104 REED, A. E.; WEINHOLD, F. Natural localized molecular orbitals. **The Journal of Chemical Physics**, v. 83, n. 4, p. 1736-1740, 1985. DOI: <https://doi.org/10.1063/1.449360>
- 105 BRAGA, L. S. et al. Quantification of molecular orbitals based on projection operators: Methodological development and applications to basicity prediction of organic compounds in the gas phase. **Chemical Physics Letters**, v. 726, p. 87-92, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2019.04.023>
- 106 HEATON, C.; MILLER, A.; POWELL, R. Predicting the reactivity of fluorinated compounds with copper using semi-empirical calculations. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 107, n. 1, p. 1-3, 2001. DOI: [10.1016/S0022-1139\(00\)00324-9](https://doi.org/10.1016/S0022-1139(00)00324-9)
- 107 PEARSON, R. G. Hard and soft acids and bases. **Journal of the American Chemical Society**, v. 85, n. 22, p. 3533-3539, 1963. DOI: <https://doi.org/10.1021/ja00905a001>
- 108 ALECU, I. et al. Computational thermochemistry: scale factor databases and scale factors for vibrational frequencies obtained from electronic model chemistries. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 6, n. 9, p. 2872-2887, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1021/ct100326h>
- 109 NIE, H. et al. Solid-state spectroscopic investigation of molecular interactions between clofazimine and hypromellose phthalate in amorphous solid dispersions. **Molecular Pharmaceutics**, v. 13, n. 11, p. 3964-3975, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.6b00740>
- 110 GUNASEKARAN, S.; ABITHA, P. Fourier transform infrared and FT-Raman spectra and normal coordinate analysis of aminobenzoic acid. 2005. Disponível em: < <http://hdl.handle.net/123456789/8791> >. Acesso em: 10/07/2020.
- 111 SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G.; MORRIL, T. Identificação espectroscópica de compostos orgânicos. **5ª edição, Guanabara**, 1994.
- 112 RODRIGUES, A. D. G.; GALZERANI, J. C. Espectroscopias de infravermelho, Raman e de fotoluminescência: potencialidades e complementaridades. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v. 34, n. 4, p. 1-9, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1806-11172012000400009>
- 113 ALAM, M. J.; AHMAD, S. Anharmonic vibrational studies of L-aspartic acid using HF and DFT calculations. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 96, p. 992-1004, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2012.07.135>

- 114 GOUD, N. R.; SURESH, K.; NANGIA, A. Solubility and stability advantage of aceclofenac salts. **Crystal Growth & Design**, v. 13, n. 4, p. 1590-1601, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1021/cg301825u>

APÊNDICE

Tabela 1. Valores de energia livre de Gibbs em Hartree (Ha) das espécies químicas estudadas, no vácuo e em solvente, usando o funcional DFT ω B97x-D e conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), como implementado no software *Gaussian 16*.

Espécie Química	Energia livre de Gibbs no vácuo	Energia livre de Gibbs em etanol
Clofazimina monoprotonada (CFZH ⁺)	-2181,1786	-2181,5222
Ácido <i>p</i> -aminobenzóico desprotonado (PABA ⁻)	-475,5146	-475,6161
Citosina desprotonada (CIT ⁻)	-394,2931	-394,3943

Tabela 2. Valores de energia eletrônica total corrigida com a energia vibracional de ponto zero em Hartree (Ha) das espécies químicas estudadas, no vácuo e em solvente, usando o funcional DFT ω B97x-D e conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), como implementado no software *Gaussian 16*.

Espécie Química	Energia eletrônica total corrigida com a energia vibracional de ponto zero no vácuo	Energia eletrônica total corrigida com a energia vibracional de ponto zero em etanol
Clofazimina monoprotonada (CFZH ⁺)	-2181,3984	-2181,4606
Ácido <i>p</i> -aminobenzóico desprotonado (PABA ⁻)	-475,4809	-475,5824
Citosina desprotonada (CIT ⁻)	-394,2625	-394,3639