



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
Câmpus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas - Henrique Santillo
Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Moleculares

ANTONIO LUCAS FERREIRA JUNIOR

TERMODINÂMICA DA FORMAÇÃO DE DÍMEROS DE
POLIMORFOS DA CARBAMAZEPINA: UMA ANÁLISE VIA
PROPRIEDADES ROVIBRACIONAIS

ANÁPOLIS – GO

Setembro/2018

ANTONIO LUCAS FERREIRA JUNIOR

TERMODINÂMICA DA FORMAÇÃO DE DÍMEROS
DE POLIMORFOS DA CARBAMAZEPINA: UMA
ANÁLISE VIA PROPRIEDADES ROVIBRACIONAIS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Ciências Moleculares da Universidade Estadual de Goiás como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química.

Área de concentração: Físico-Química

Orientador: Prof. Dr. Luciano Ribeiro

ANÁPOLIS – GO

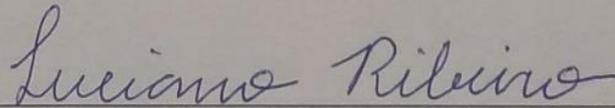
Setembro/2018

**TERMODINÂMICA DA FORMAÇÃO DE DÍMEROS DE
POLIMORFOS DA CARBAMAZEPINA: UMA ANÁLISE VIA
PROPRIEDADES ROVIBRACIONAIS**

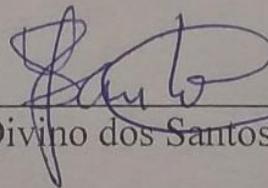
ANTÔNIO LUCAS FERREIRA JÚNIOR

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Ciências Moleculares do Câmpus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo, da Universidade Estadual de Goiás, apresentada como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

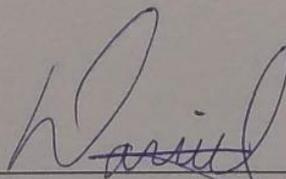
Aprovada em 28/09/2018 por:



Prof. Dr. Luciano Ribeiro (Orientador/UEG)



Prof. Dr. José Divino dos Santos (UEG)



Prof. Dr. Daniel Francisco Scalabrini Machado (UnB)

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UEG
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

J AN63 Júnior, Antonio Lucas F.
5t TERMODINAMICA DA FORMAÇÃO DE DÍMEROS DE POLIMORFOS
DA CARBAMAZEPINA: UMA ANÁLISE VIA PROPRIEDADES
ROVIBRACIONAIS / Antonio Lucas F. Júnior; orientador
Luciano Ribeiro; co-orientador Valter Henrique
Carvalho Silva. -- Anápolis , 2018.
56 p.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação
Mestrado Acadêmico em Ciências Moleculares) -- Câmpus
Central - Sede: Anápolis - CET, Universidade Estadual
de Goiás, 2018.

1. Carbamazepina. 2. Polimorfismo. 3. Dímeros. 4.
Curva de energia potencial. 5. Sínton. I. Ribeiro,
Luciano , orient. II. Carvalho Silva, Valter Henrique ,
co-orient. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao professor Dr. Luciano Ribeiro pela dedicação, atenção, conselhos e orientação. Gostaria de ressaltar sua total disposição e esforço para que este trabalho se tornasse possível, e dizer mais uma vez meu muito obrigado.

Agradeço por seguinte aos meus familiares, em especial minha esposa e filhos, pela paciência nos dias em que estive ausente durante a realização do trabalho, pelo amor, companheirismo, e dizer que sem vocês nada disso seria possível.

Agradeço aos colegas de turma, a Universidade Estadual de Goiás como um todo, desde o pessoal da limpeza até a coordenação do mestrado, que prestaram o suporte necessário para que tudo se concretizasse. O grupo QTEA que sempre estendeu a mão nos momentos em que necessitei, professores e alunos envolvidos. E a FAPEG pelo financiamento do trabalho.

“Pensamos demasiadamente e sentimos muito pouco. Necessitamos mais de humildade que de máquinas. Mais de bondade e ternura que de inteligência. Sem isso, a vida se tornará violenta e tudo se perderá. ”

Charles Chaplin

RESUMO

O presente trabalho dedicou-se ao estudo das propriedades espectroscópicas e termodinâmicas dos sintonos dos dímeros dos polimorfos da carbamazepina. A construção de um potencial analítico foi feita pela função de Rydberg generalizada expandida de 6^a ordem. Os valores das constantes espectroscópicas foram obtidos através do método de Dunham e confirmadas pelo método da representação da variável discreta. A obtenção das propriedades termodinâmicas dos polimorfos, foi realizada por meio do uso da função de partição rovibracional do rotor anarmônico não-rígido.

Palavras-chave: Polimorfismo, Carbamazepina; Propriedades termodinâmicas.

ABSTRACT

The present study was devoted to the study of the spectroscopic and thermodynamic properties of the polymorph dimer synths of carbamazepine. All electronic structure calculations were performed at the ω B97XD/6-31G(d) level of theory, as implemented in the Gaussian 09 suite of programs. The spectroscopic constants of the system were obtained using theoretical Dunham and discrete variable representation methods, as well as the Rydberg analytical function expanded to the sixth degree. The thermodynamic properties of the polymorphs were obtained with the rovibrational partitioning function of the non-rigid anharmonic rotor.

Key-words: Polymorphism, Carbamazepine; Thermodynamic properties.

LISTA DE ABREVIATURAS

CBZ	Carbamazepina
CEP	Curva de Energia Potencial
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
FDA	Food and Drug Administration
ICH	International Conference on Harmonisation
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
GSA	Generalized Simulated Annealing
DVR	Discrete Variable Representation

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fórmula tridimensional estrutural da molécula da carbamazepina.....	177
Figura 2 - Modelo pictórico da curva de energia potencial de um sistema diatômico.....	22
Figura 3 - Organização em forma de cadeia do sinton da forma polimórfica P1.....	29
Figura 4 - Formação em cadeias e seu sinton fundamental da forma Pbca.....	300
Figura 5 - A forma P21/c da carbamazepina em formação de dímero.....	300
Figura 6 - C2/c.....	322
Figura 7 - Demonstração das diferentes energias obtidas entre as CEPs dos síntons dos polimorfos da CBZ.....	32
Figura 8 - Demonstração das CEP's utilizando a função Rydberg de ordem 6 para ajustes nos síntons do polimorfo P1.....	33
Figura 9 - Demonstração das CEP's utilizando a função Rydberg de ordem 6 para ajustes nos síntons do polimorfo P21/c.....	34
Figura 10 - Demonstração das CEP's ajustadas utilizando a função Rydberg de ordem 6 no polimorfo Pbca.....	35
Figura 11 - Demonstração das CEP's ajustadas utilizando a função Rydberg de ordem 6 no polimorfo C2/c.....	36
Figura 12 - Resultados obtidos da capacidade calorífica, variação de entalpia, variação de entropia e energia livre de Gibbs para os síntons do polimorfo P1.....	44
Figura 13 - Resultados obtidos da capacidade calorífica, variação de entalpia, variação de entropia e energia livre de Gibbs para os síntons do polimorfo Pbca.....	45
Figura 14 - Resultados obtidos da capacidade calorífica, variação de entalpia, variação de entropia e energia livre de Gibbs para os síntons do polimorfo P21/c.....	46

Figura 15 – Resultados obtidos da capacidade calorífica, variação de entalpia, variação de entropia e energia livre de Gibbs para os sítions do polimorfo C2/c.....47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Parâmetros utilizados para a conformação do potencial através da função analítica de Rydberg de 6ª ordem para os sítions da CBZ polimorfo P1.....	37
Tabela 2 - Parâmetros utilizados para a conformação do potencial através da função analítica de Rydberg de 6ª ordem para os sítions da CBZ polimorfo Pbca.....	37
Tabela 3 - Parâmetros utilizados para a conformação do potencial através da função analítica de Rydberg de 6ª ordem para os sítions do poliformo P21/c da carbamazepina.....	38
Tabela 4 - Parâmetros utilizados para a conformação do potencial através da função analítica de Rydberg de 6ª ordem para os sítions do poliformo C2/c da carbamazepina.....	38
Tabela 5 - Constantes espectroscópicas para os dímeros P1.....	39
Tabela 6 - Constantes espectroscópicas para os dímeros Pbca.....	40
Tabela 7 - Constantes espectroscópicas para os dímeros P21/c.....	40
Tabela 8 - Constantes espectroscópicas para os dímeros C2/c.....	41

Sumário

RESUMO	7
ABSTRACT	8
LISTA DE ABREVIATURAS	9
LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE TABELAS	11
1 INTRODUÇÃO	13
2 CARBAMAZEPINA	16
2.1 POLIMORFISMO	18
3 MÉTODOS APLICADOS	20
3.1 APROXIMAÇÃO DE BORN-OPPENHEIMER	20
3.2 CURVA DE ENERGIA POTENCIAL	21
3.3 FUNÇÃO ANALÍTICA DE RYDBERG	23
3.4 MÉTODO GENERALIZED SIMULATED ANNEALING	24
3.5 PROCEDIMENTOS COMPUTACIONAIS	24
3.6 MÉTODO DE DUNHAM	25
3.7 MÉTODO DA REPRESENTAÇÃO DA VARIÁVEL DISCRETA	26
3.8 FUNÇÃO DE PARTIÇÃO ROVIBRACIONAL	27
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
4.1 PROPRIEDADES ESPECTROSCÓPICAS DO POLIMORFOS	29
4.2 PROPRIEDADES TERMODINÂMICAS DOS POLIMORFOS	41
5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	48
REFERÊNCIAS	50

1 INTRODUÇÃO

No campo da química computacional existem diversas tarefas desafiadoras, e fazer uma avaliação precisa das interações em sistemas moleculares é uma delas[1]. Para conhecermos uma estrutura molecular é necessário recorrermos a métodos computacionais[2]. Tais métodos computacionais permitem compreender a organização tridimensional nas estruturas moleculares, e devido à alta resolução dos dados encontrados, permitem descrever a densidade molecular e características eletrônicas em moléculas, sendo ideal para estudar fenômenos como o polimorfismo[3].

O polimorfismo é denominado como aquilo que se dispõe ou que pode se encontrar em múltiplas formas. Sendo possível deparar com este termo em diferentes campos [4],[6]. Na química, o polimorfismo refere se aos compostos capazes de obter diversas formas, sem que esta seja alterada. Já na bioquímica, é conhecido como um fenômeno que aparece quando as proteínas e os ácidos nucleicos podem se encontrar em diferentes formas moleculares. A princípio, os fármacos no geral demonstram a capacidade de se cristalizar em estruturas diferentes, deste modo, todos os fármacos podem exibir o fenômeno do polimorfismo. Porém, devido a barreiras cinéticas e termodinâmicas, isso nem sempre é notado, já que a forma anidra do fármaco, sempre será mais ativa que as demais, conseqüentemente se dissolvendo mais rápido que as hidratadas [7], podendo existir conversão de uma forma para outra, espontaneamente ou não [8].

Foram utilizados dímeros dos quatro polimorfos da carbamazepina (CBZ) para realizar os ajustes no presente trabalho. O dímero que possui a forma monoclinica é ligado por pares de moléculas com ligação de hidrogênio em comum, e encontra-se com centro de inversão. O dímero com a forma triclinica se forma por antidímeros ligados por ligações de hidrogênio através da carboxamida. Já o que possui a forma ortorrômbica, se

encontra como dímero centrossimétrico, também ligado através de ligação de hidrogênio. E por último a forma monoclinica de face centrada, onde são formadas cadeias infinitas por meio de um hidrogênio do vinílico no anel da azepina com um oxigênio aceptor [9], [10]. Podendo se assim obter as propriedades termodinâmicas e eletrônicas, utilizando estas estruturas [11].

Na molécula da CBZ, o polimorfismo tem sido objeto de estudo na última década [12]–[20], devido a necessidade de se compreender individualmente suas estruturas polimórfica, e características [11]. Suas formas polimórficas, impactam diretamente em seu perfil de dissolução e biodisponibilidade [21]. Estas formas polimórficas, se encontram como dímeros no estado sólido, e demonstram certa consistência no sentido de dimerização [22]. Tais ligações envolvem um mecanismo doador-aceptor de elétrons, entre os grupos carboxamidas, nas moléculas que compõem o dímero, dependendo efetivamente da distância entre as moléculas que estão envolvidas na ligação [23].

De acordo com [24], foram feitos estudos conformacionais entre os quatro polimorfos da CBZ, que quando sobrepostos, observou se que houve sobreposição individuais nas moléculas em forma de monômeros. Sendo que, os pares diméricos equivalentes apresentaram menos de 0,4Å de desvio quadrático médio, demonstrando assim um consistente senso de conformação e dimerização [13-28].

No Capítulo 2 será abordada a parte histórica da CBZ, suas características, utilização, e aplicação na indústria farmacêutica, seguido de um levantamento de informações dos recentes trabalhos publicados. Em sequência descreveremos sobre o polimorfismo, demonstrando características na molécula.

No Capítulo 3 são apresentadas as metodologias utilizadas na realização dos cálculos para obtermos as curvas de energia potencial,

energias de interação, as constantes espectroscópicas e propriedades termodinâmicas. No Capítulo 4 serão demonstrados os resultados obtidos, e por seguinte no Capítulo 5 a conclusão e perspectivas.

2 CARBAMAZEPINA

A Carbamazepina (CBZ) é uma das drogas antiepilépticas mais utilizadas mundialmente [25], [26], sendo estruturalmente semelhante aos antidepressivos tricíclicos, e quimicamente é um composto neutro, lipossolúvel que pode passar facilmente a barreira hemorrágica e outras membranas no corpo. Vem sendo utilizada cada vez mais para tratar os distúrbios psiquiátricos. É um pó branco cristalino, que possui nome sistemático segundo a IUPAC de 5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida, sua fórmula molecular é $C_{15}H_{12}N_2O$, com massa molecular de 236,27g/mol [27]. Sua formação contribui para lipossolubilidade em moléculas envolvidas, o que causa uma alta permeabilidade, diminuindo a solubilidade da molécula em água, e acarretando na absorção irregular. Demonstrando que o tipo de arranjo cristalino, tem influência direta na solubilidade, e devido a solubilidade depender, em parte, do esforço necessário para separar as partículas de soluto cristalino [11], [28]–[30].

A CBZ foi sintetizada em 1960 por Walter Schindler, encontrada acidentalmente, quando procurava se por um composto tricíclico com efeitos antipsicóticos, semelhante à clorpromazina, e passou a ser um dos principais fármacos utilizados no tratamento da epilepsia, derivada do iminoestilbeno, sendo a CBZ, resultado da reação entre o 5H-dibenz[b,f]azepina e fosfogênio, em meio de tolueno, seguida de amonólise do clorocarbonil, derivado intermediário [31].

A CBZ é desenvolvida e comercializada para o tratamento de convulsões epilépticas e neuralgia do trigêmeo, e utilizada cada vez mais para tratar os distúrbios psiquiátricos. A Figura 1 demonstra a representação da molécula da carbamazepina, as bolas brancas representam os átomos de hidrogênio, em cinza o carbono, em vermelho o oxigênio e azul nitrogênio.

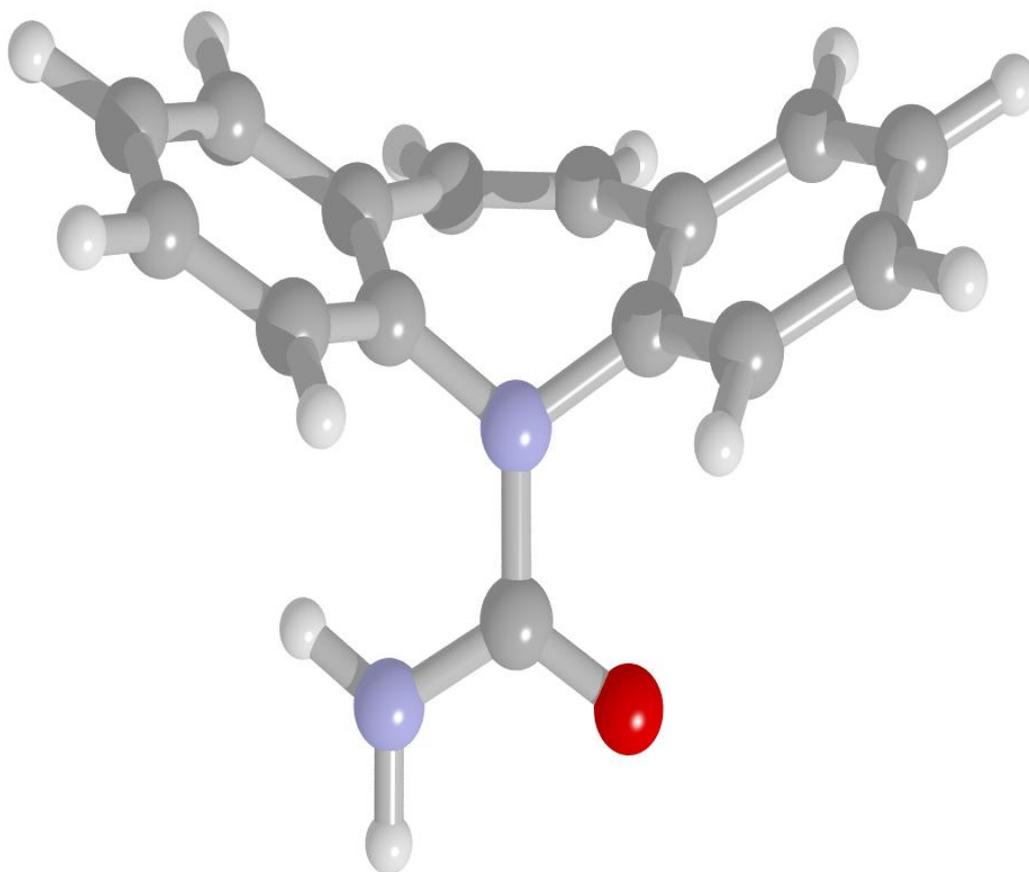


Figura 1 – Fórmula tridimensional estrutural da molécula da carbamazepina.

A limitação da CBZ é reconhecida devido ser um fármaco que possui diversidade polimórfica, causando assim a difícil dissolução e a biodisponibilidade baixa. Sua descrição é extensa, e métodos para a caracterização vem sendo desenvolvidos juntos a várias técnicas na identificação e quantificação [32]–[34].

A comparação entre as formas polimórficas da CBZ e analisando as distâncias entre as ligações de hidrogênio que formam os dímeros, nota se que a distância no dímero da forma monoclinica é menor, demonstrando uma proximidade maior entre essa molécula do que a distância apresentada nos dímeros das outras formas polimórficas [35]. Após a comparação dos parâmetros moleculares, demonstrou se que a forma ortorrômbica é muito semelhante morfológicamente à forma triclinica, sobretudo, no que se refere as ligações de hidrogênio [10]. Em todas formas, o oxigênio atua recebendo

o hidrogênio a partir de dois carbonos próximos, e a posição do carbono doador é idêntica em ambas as formas [22].

Os comprimidos da CBZ podem perder até um terço de sua eficiência, se armazenados em condições úmidas, ocorrendo isto devido à formação de um dihidrato [9]. Tal forma provoca rigidez no comprimido, causando uma alteração tanto na dissolução, quanto na absorção. Este dihidrato, foi encontrado após o armazenamento feito em condições ambientes, levando com que a carbamazepina seja armazenada de forma mais segura e eficaz em sachês de sílica gel, evitando assim a deterioração física dos comprimidos [24].

A CBZ está disponível no mercado farmacêutico brasileiro, e é produzida pelas grandes indústrias do seguimento, sendo comercializada em forma de comprimidos, cápsulas e suspensões orais. E estimasse que apenas no mercado nacional ela movimenta em torno de US\$ 23 milhões por ano, segundo dados da FIOCRUZ. Apenas o instituto de tecnologia em fármacos produz 43 milhões de comprimidos por ano, e vale lembrar que a CBZ é um componente da RENAME, organizada pelo ministério da saúde. Tais eventos demonstram o interesse, tanto da indústria farmacêutica como de órgãos federais em relação à pesquisa e aprimoramento no estudo da CBZ.

2.1 POLIMORFISMO

O polimorfismo é a capacidade de uma molécula de adquirir mais de uma forma ou estrutura cristalina [36], sendo este fenômeno reconhecido desde 1788, porém somente em 1960 o setor farmacêutico começou a estudar seus efeitos no desenvolvimento de sólidos farmacêuticos [9]. Cerca de aproximadamente 87% dos compostos orgânicos, e mais da metade dos medicamentos vendidos atualmente, sofrem com o problema de polimorfismo. O método utilizado para se identificar este fenômeno, é

denominado difração de raios X. Um estudo dos dímeros dos polimorfos através de cálculos computacionais destas estruturas, poderia demonstrar suas propriedades individuais e características termodinâmicas [37].

Em regra, busca-se formas mais solúveis e estáveis nos fármacos, e conhecer os diferentes polimorfos é essencial, bem como verificar sua existência antes de estudos clínicos e de estabilidade. Pois ao descobrir um novo medicamento, sua forma cristalina é que será patenteada. Podendo enfatizar que, as formas polimórficas podem apresentar diferentes propriedades físicas, e físico-químicas, como pontos de fusão, sublimação, condutividade, volume, densidade, dureza do cristal, forma do cristal, cor, índice de refração, solubilidade, higroscopia, reações no estado sólido, impactando diretamente no seu perfil de dissolução e biodisponibilidade[38].

A variedade polimórfica dos fármacos sólidos afeta a performance diretamente no seu perfil de dissolução, biodisponibilidade e estabilidade [39]. A velocidade de dissolução é um aspecto de suma importância, pois o ideal é que se obtenha uma formulação que consiga uma liberação imediata, de modo que uma dissolução ineficiente do princípio ativo altera diretamente a farmacocinética do fármaco [40]. Entretanto, uma dissolução em desordem pode ocasionar concentrações elevadas e causar reações inesperadas em pacientes, impactando fármacos que possuem baixa solubilidade como a carbamazepina [41], que ainda encontra suas concentrações terapêuticas e tóxicas próximas [42].

A CBZ é um bom exemplo de fármaco com diversidade polimórfica ideal para estudo computacional, levando em consideração o tamanho da molécula e quantidade de formas polimórficas, sendo elas: (I) triclinica (P1), (II) ortorrômbica (Pbca), (III) monoclinica (P21/c) e a (IV) monoclinica de face centrada (C2/c). Dentre estas quatro formas citadas a mais estável à temperatura ambiente é a forma (III), a monoclinica [31].

3 MÉTODOS APLICADOS

Foi necessário um estudo teórico dos sistemas moleculares poliatômicos via mecânica quântica, que se dá através da resolução da equação de Schroedinger (ES) associada a tais sistemas. Este estudo da estrutura eletrônica requer o cálculo da energia total do sistema de acordo com os princípios da mecânica quântica e, logo após a minimização desta energia em relação as coordenadas dos núcleos. Para sistemas mais simples, como o átomo de hidrogênio, é possível resolver a ES de forma exata. Porém, em sistemas poliatômicos, a determinação desta energia envolve muitas partículas, sendo necessário adotar algumas aproximações para que o problema apresente solução dentro da formulação de Schroedinger.

3.1 APROXIMAÇÃO DE BORN-OPPENHEIMER

A solução para ES é uma função conhecida como a função de onda, sendo uma representação de um vetor da função de Hilbert [43]. Esta função pode ser complexa de variável real, podendo ser obtida para um conjunto restrito de casos. Sendo necessário recorrer um tratamento mais sofisticado para casos com mais de um elétron.

O Hamiltoniano eletrônico-nuclear possui termos de energia potencial que acopla as variáveis da ES, de modo que, a ES se torna não separável. Entretanto, é possível encontrar soluções aproximadas, tendo em vista desacoplar o movimento nuclear do eletrônico. Praticamente todos os métodos de simplificação utilizam uma aproximação para resolver o Hamiltoniano molecular. A principal característica da aproximação de Born-Oppenheimer, consiste em considerar que a diferença entre as massas dos núcleos e do elétron é grande. E por conseguinte, verifica se que a razão entre as massas do elétron e do núcleo é muito pequena, notando que o movimento

nuclear (rotação e vibração) é mais lento que o movimento eletrônico, podendo tratar o problema como aproximação em núcleos fixos[44].

Nesta aproximação de núcleos fixos, o termo de energia cinética nuclear é desprezado, e a energia de repulsão nuclear tratada como uma constante de movimento, isto é, a função de onda do estado eletrônico e a respectiva energia dependem parametricamente das coordenadas nucleares. Ainda na aproximação de núcleos fixos, se não há movimento apreciável dos núcleos durante a colisão, poderemos desacoplar as coordenadas nucleares das eletrônicas[45].

A separação dos movimentos eletrônicos e nucleares resulta em novas funções de onda, podendo ser escritas sob forma de um produto de duas funções, uma descrevendo o arranjo nuclear fixo para os elétrons e outra para as posições nucleares. Desse modo para cada configuração nuclear, parte de um conjunto de autovalores para diferentes estados eletrônicos, sendo que devem ser funções contínuas. A solução da equação nuclear envolve a separação dos graus de rotação e translação do centro de massa dos graus internos de vibração, mas não será abordada neste trabalho. Detalhes da aproximação podem ser vistos nos trabalhos [46], [47].

3.2 CURVA DE ENERGIA POTENCIAL

O potencial efetivo para o movimento vibracional, ou colisões moleculares dependentes das coordenadas intermoleculares podem ser representados por funções conhecidas como Superfície de Energia potencial ou comumente denominadas como Curvas de Energia Potencial (CEP). Estes potenciais são ajustados de maneira independente, sendo que a energia potencial do sistema é representada pela soma de todas as contribuições, obtendo assim os termos do potencial [48].

Pode se representar o termo de um potencial por meio do ajuste de uma função sobre a curva de energia potencial *ab initio* de um sistema [49]. Tal curva é obtida através de cálculos *ab initio* acurados, levando em consideração os efeitos de correlação eletrônica entre as distâncias interatômicas que vão desde a região de interação forte, em que os núcleos se encontram próximos, até as regiões onde a interação é bem fraca, ocorrendo a dissociação da molécula [46], [50]. A Figura 2 demonstra o modelo pictórico da curva de energia potencial

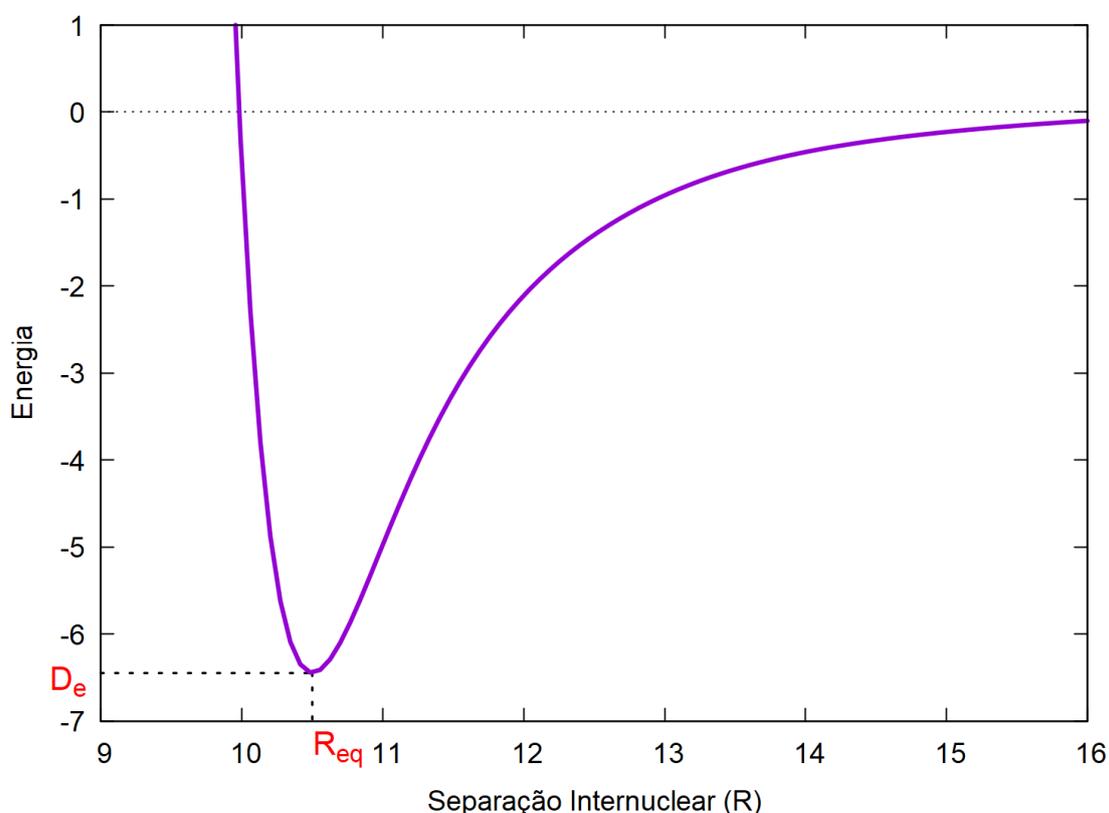


Figura 2- Modelo pictórico de uma curva de energia potencial de um sistema diatômico.

onde, D_e representa a energia de dissociação do sistema, e R_e representa a distância de equilíbrio.

Existem diversas propostas de funções eficazes em fazer os ajustes na CEP dos sistemas moleculares, entretanto, um dos métodos mais utilizados é o função analítica de Rydberg [65].

3.3 FUNÇÃO ANALÍTICA DE RYDBERG

Encontrar funções analíticas que representem de maneira adequada o potencial em torno do seu ponto de mínimo, e que também reproduzam, com eficácia, o comportamento do potencial para determinadas distâncias internuclear não é fácil [53].

A função analítica de Rydberg possui uma certa flexibilidade em sua forma, representando de maneira ideal o potencial em torno do mínimo e para valores assintóticos de R , pois é dada pelo produto de um polinômio com dependência em relação a distância internuclear, e uma função de amortização [54].

A função analítica de Rydberg possui uma boa reprodutibilidade e um típico potencial diatômico, sendo usada em sua forma estendida para ajustar as derivadas mais elevadas aumentando a ordem do polinômio. A função de Rydberg é representada pela seguinte equação:

$$V(R) = -D_e \left[1 + \sum_{k=1}^6 a_k (R - R_e)^k \right] e^{a_1(R-R_e)}, \quad (1)$$

onde D_e representa a energia de dissociação do sistema, a_k os coeficientes ajustáveis, R a distância internuclear e R_e a distância de equilíbrio e comprimento da ligação.

Foi utilizado no presente trabalho a função analítica de Rydberg de sexta ordem, possibilitando os ajustes *ab initio* nas CEPs e os erros globais. Os cálculos dos erros no ajuste das CEPs ponto a ponto foram realizados utilizando a função objetivo χ^2 (chi-quadrado) representada pela Equação 2, obtendo valores consideravelmente baixo ao compararmos com resultados obtidos com outras funções analíticas[55].

$$\chi^2 = \frac{1}{N} \sum_i^N (E_{cal,i} - E_{fit,i})^2, \quad (2)$$

onde N representa o número de pontos, E_{fit} a energia ajustada e E_{cal} a energia calculada. Os parâmetros de a_k foram otimizados utilizando o método de otimização de mínimos globais *Generalized Simulated Annealing*.

3.4 MÉTODO GENERALIZED SIMULATED ANNEALING

Dentre os métodos de otimização, os estocásticos são os mais utilizados hoje em dia, eles estão relacionados a problemas para se obter os mínimos locais e globais.

Um destes métodos é o *Generalized Simulated Annealing* (GSA), que tem sido utilizado em vários problemas, como na determinação de conformações mais estáveis, e o de mínimos absoluto [57]. Foi inspirado na Termodinâmica de Tsallis, utilizando a distribuição de Tsallis como distribuição de visitação [58]. Empregando funções de temperatura, distribuição de visitação e probabilidade de aceitação.

3.5 PROCEDIMENTOS COMPUTACIONAIS

No presente trabalho foi empregado o regime de *scan* rígido, sendo que, nesta técnica as energias do sistema dos dímeros são calculadas sem que sua geometria seja otimizada em cada passo. Permitindo assim um menor custo computacional, no entanto, é uma aproximação que despreza possíveis variações de energia devido a um provável rearranjo na estrutura dos monômeros.

A geometria dos monômeros foi otimizada separadamente, antes da formação dos dímeros empregando-se o mesmo nível de cálculo utilizado para construção das CEPs.

O nível de cálculo utilizado foi o ω B97XD/6-31G(d)[56], que consiste em um funcional híbrido de correlação e troca com dispersão. Sendo que esta base foi escolhida devido ao tamanho dos sistemas, e a possibilidade de comparação com resultados em literaturas atuais.

3.6 MÉTODO DE DUNHAM

O método de Dunham se baseia em fórmulas derivadas da teoria da perturbação, no qual o potencial é expandido em uma série de Taylor, em torno da distância de equilíbrio R_e [59]. O potencial pode ser representado como uma série de potências [60], descrita pela Equação 3.

$$\begin{aligned}
 V(R) = V(R_e) &+ \frac{1}{2!} \left(\frac{d^2V}{dR^2} \right)_{R=R_e} (R - R_e)^2 \\
 &+ \frac{1}{3!} \left(\frac{d^3V}{dR^3} \right)_{R=R_e} (R - R_e)^3 \\
 &+ \frac{1}{4!} \left(\frac{d^4V}{dR^4} \right)_{R=R_e} (R - R_e)^4 + \dots,
 \end{aligned} \tag{3}$$

As derivadas de segunda, terceira e quarta ordem estão relacionadas as constantes espectroscópicas [45]. Foi demonstrado por Dunham que as constantes espectroscópicas que multiplicam os termos $\left(\nu + \frac{1}{2} \right)$ na Equação 3 podem ser escritas em termo das derivadas parciais do potencial, a derivada da 2ª ordem é demonstrada na Equação 4.

$$d_2 = 4\pi^2 \mu c^2 \omega_e^2 \quad (4)$$

A derivada da 3º ordem do potencial é demonstrada na Equação 5.

$$d_3 = -\frac{3d_2}{R_e} \left(1 + \frac{\alpha_e \omega_e}{6B_e^2} \right) \quad (5)$$

A derivada da 4º ordem do potencial é demonstrada na Equação 6.

$$d_4 = \frac{d_2}{R_e^2} \left[15 \left(1 + \frac{\alpha_e \omega_e}{6B_e^2} \right) - \frac{8\omega_e \chi_e}{B_e} \right] \quad (6)$$

Resolvendo as equações obtidas pelas equações citadas, podemos determinar as constantes espectroscópicas de maneira direta.

A energia pode ser derivada através da teoria da perturbação, porém a expansão será expressa como uma função de potencias dos coeficientes, e devido à dificuldade de se obter uma expressão potencial para os estados eletrônicos em moléculas menores com método de Dunham, é necessário utilizar um método numérico para conseguir obter uma aproximação mais eficiente.

3.7 MÉTODO DA REPRESENTAÇÃO DA VARIÁVEL DISCRETA

Métodos numéricos são utilizados em problemas relacionados a química quântica e sua eficácia está relacionada diretamente com suas bases. Para solucionar problemas com esta magnitude, são utilizadas matrizes e funções de bases, estas escolhas afetam diretamente no resultado do problema [61].

São conhecidas diversas formas de expandir a solução da equação de Schroedinger nuclear, ao escolhermos as funções de base locais que serão utilizadas, é de suma importância discretizar o espaço para implementar o cálculo. Assim sendo, a função de base tem o papel de diagonalizar o potencial [62]. Tal escolha permite também que os elementos da matriz de energia cinética possam ser integrados analiticamente. O método que utilizamos no presente trabalho é conhecido como DVR, derivado do inglês *Discrete Variable Representation*. Este método vem sendo utilizado em cálculos acurados relacionados a problemas principalmente com energias rovibracionais em sistemas moleculares [63].

O método DVR consiste em uma técnica que possibilita a determinação de soluções para equações quantum-mecânicas, para estados em que depende se do tempo ou estacionários. Utilizamos quadraturas gaussianas ao empregarmos o DVR para o cálculo dos elementos da matriz de energia potencial, e ao mesmo tempo, os elementos da matriz de energia cinética podem ser calculados analiticamente [64]. O método é demonstrado com mais detalhes na literatura nos trabalhos citados [65], [66].

3.8 FUNÇÃO DE PARTIÇÃO ROVIBRACIONAL

Para os cálculos das propriedades termodinâmicas utilizados a função de partição rovibracional, ela contabiliza os efeitos dos movimentos anarmônicos e dos movimentos de um rotor não-rígido, de modo que expressa de forma mais similar a realidade de um comportamento em um sistema diatômico. A função é demonstrada na Equação 7, e definida de modo mais detalhado em [67].

$$\begin{aligned}
& Q_{rov}(T) \\
&= e^{-\left[\frac{\omega_e}{2} - \frac{\omega_e x_e}{4} + \frac{\omega_e y_e}{8}\right] \frac{v_{max}}{k_B T}} \sum_{v=0}^{v_{max}} e^{-\frac{\left[(\omega_e - \omega_e x_e + \frac{3}{4}\omega_e y_e)v + (-\omega_e x_e + \frac{3}{2}\omega_e y_e)v^2 + \omega_e y_e v^3\right]}{k_B T}} \\
& \frac{1}{S} \sum_{J=0}^{J_{\max}(v)} (2J + 1) e^{-\frac{\left(B_e - \frac{a_e}{2} + \frac{\gamma_e}{4}a_e + \gamma_e v + \gamma_e v^2 + \frac{\gamma_e}{4}\right) J(J+1)}{k_B T}}, \tag{7}
\end{aligned}$$

onde, ω_e está associado a frequência de equilíbrio vibracional, $\omega_e x_e$ e $\omega_e y_e$ são as constantes espectroscópicas vibracionais, B_e representa a constante rotacional e a_e e γ_e são as constantes espectroscópicas rotacionais, v é o número quântico vibracional.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As propriedades espectroscópicas e termodinâmicas para os sítions dos polimorfos da CBZ da forma I, no grupo espacial P1 triclínica, forma II, no grupo espacial Pbc_a ortorrômbica, forma III, no grupo espacial P21/c monoclínica, e da forma IV, no grupo espacial monoclínica de face centrada C2/c são apresentados a seguir.

4.1 PROPRIEDADES ESPECTROSCÓPICAS DO POLIMORFOS

As quatro formas dos dímeros da CBZ que discorremos nesse capítulo, apresentaram 14 sítions, sendo três sítions para a forma P1, três para a forma Pbc_a, três para forma P21/c e cinco para forma C2/c.

O poliformo da carbamazepina P1 se organiza em cadeias por sítions¹ formado pelos grupos amidas, como em destaque na Figura 2 (a). O sítion fundamental que formam as cadeias de moléculas esta apresentado na Figura 2 (b). A estrutura tridimensional do cristal da forma I, apresentam cadeias paralelas entre si, como pode ser verificado na Figura 3 (a).

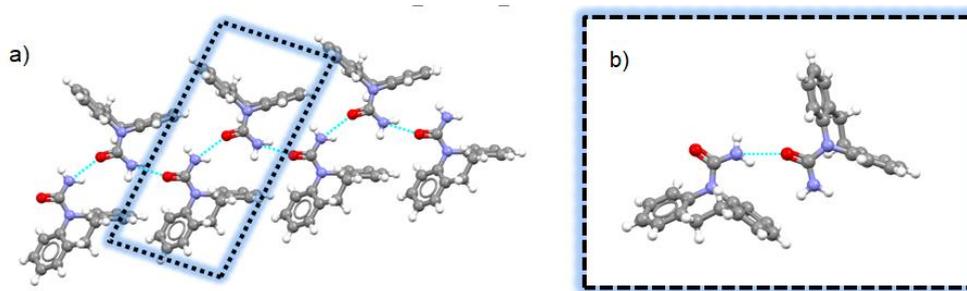


Figura 3 - Organização em forma de cadeia do sítion da forma polimórfica P1.

O grupo espacial Pbc_a forma ortorrômbica possui o mesmo padrão da forma I, como está apresentado na Figura 4 (a). Na Figura 3 (b) é apresentado

¹ Sítion é um conceito utilizado na análise retró sintética, e tem como definição uma unidade estrutural na molécula que é relacionada a uma possível operação de síntese.

o sinton fundamental que dá origem a esse padrão. Destacamos que apesar das cadeias serem iguais aquelas da forma I, essas se dispõem perfeitamente paralelas na estrutura tridimensional do cristal.

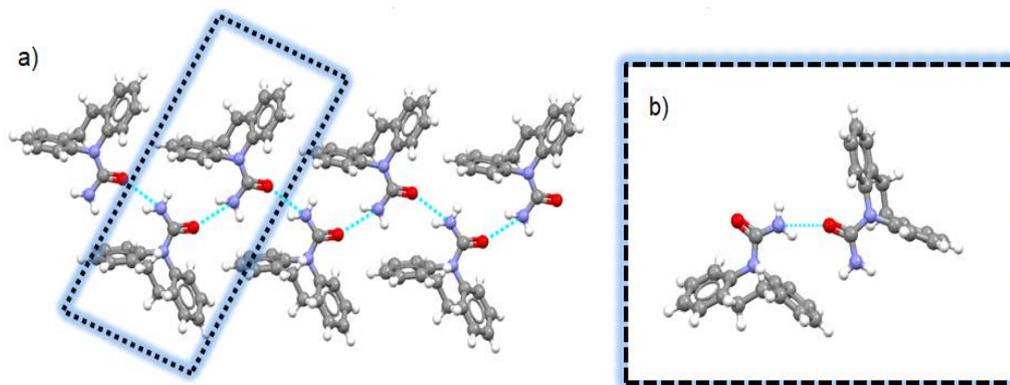


Figura 4 - Formação em cadeias e seu sinton fundamental da forma PbcA.

A forma III que é monoclinica P21/c não se forma em cadeias e sim em dímeros, onde o sinton fundamental se empilha por interações, que pode ser visto na Figura 5 (a). A unidade representativa dessa forma está na Figura 5 (b).

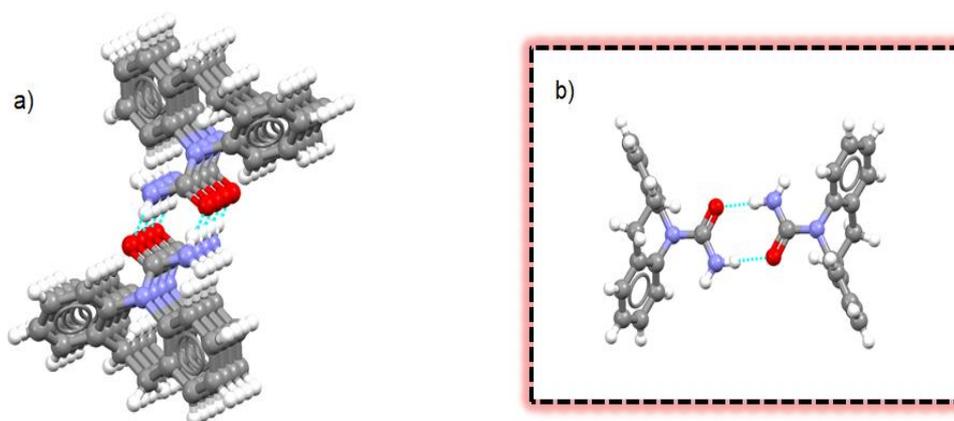


Figura 5 - A forma P21/c da carbamazepina em formação de dímeros.

A forma IV que é monoclinica de face centrada C2/c, pode ser vista na Figura 6 (a). A unidade representativa dessa forma está na Figura 6 (b). Para a obtenção das propriedades espectroscópicas dos polimorfos é necessário construir as curvas de energia potencial através da interação entre os monômeros dos dímeros, utilizamos a Equação 8,

$$\Delta E = E_{\text{Dímero}} - (E_{\text{monômero}_1} + E_{\text{monômero}_2}), \quad (8)$$

onde, ΔE representa a interação ocorrida entre os monômeros, $E_{\text{monômero}_1}$ e $E_{\text{monômero}_2}$ representam a energia dos monômeros que formam o dímero, e o $E_{\text{Dímero}}$ representa a energia total do dímero. Os cálculos das energias de interação foram realizados no nível de teoria ω B97XD/6-31G(d), pelo programa computacional Gaussian 09.

A Figura 7 demonstra a diferença energética encontrada em relação as curvas de energia potencial, obtida via equação 8, dos sítions das formas polimórficas da carbamazepina P1, Pbc, P21/c e C2/c. Verificamos que houve uma alteração significativa na região de mínimo global dos sítions, podendo ser notada pela linha em roxo ponto-traço da CEP do sítion S1 da forma C2/c, e o sítion S2 da forma P21/c pela linha ponto-bola em vermelho. Os monômeros foram afastados até que os valores da energia de interação não sofressem grande variações, tornando-se praticamente constantes. Os cálculos foram realizados empregando-se o regime de *scan* rígido.

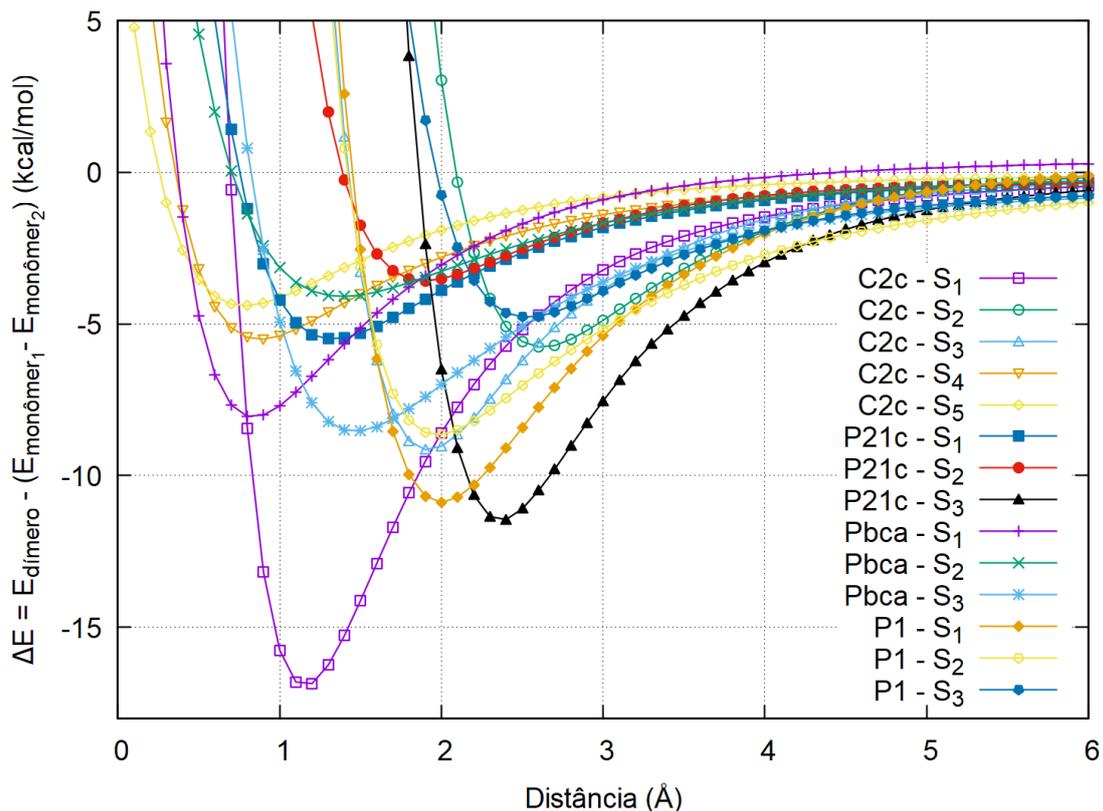


Figura 7 - Demonstração das diferentes energias obtidas entre as CEPs dos síntons dos polimorfos da CBZ.

A profundidade do poço da curva de energia potencial está diretamente relacionada com a energia de dissociação D_e . O valor desta grandeza, indica aproximadamente a quantidade de energia necessária para se interromper a interação entre os monômeros que constituem os dímeros. Conforme pode ser observado nas figuras e Tabelas seguintes, os valores de D_e para os síntons das formas C2/c S1 e P21/c S3 são os maiores, e em contrapartida o P21/c S2 possui o menor valor em relação aos demais. Além dos valores da energia de dissociação D_e , distancia de equilíbrio R_0 , um valor que representa a média no erro do ajuste, e o χ^2 , podem ser observados nas Tabelas de 1 a 4, juntamente com os parâmetros utilizados para a conformação da curva de energia potencial para os síntons das formas polimórficas da CBZ.

Na Figura 8 constatamos os ajustes das CEP's dos sintonos da CBZ forma P1, elas apresentam uma boa reprodução, e destacamos a posição de equilíbrio dos sintonos em torno de 2,0 Å, apresentando um ajuste feito nos sintonos do polimorfo da forma P1, utilizando a função analítica de Rydberg, a linha contínua azul representa a função analítica ajustada, os círculos azuis a energias *ab initio* e a linha ponto-ponto vermelha representa o erro ponto a ponto no ajuste.

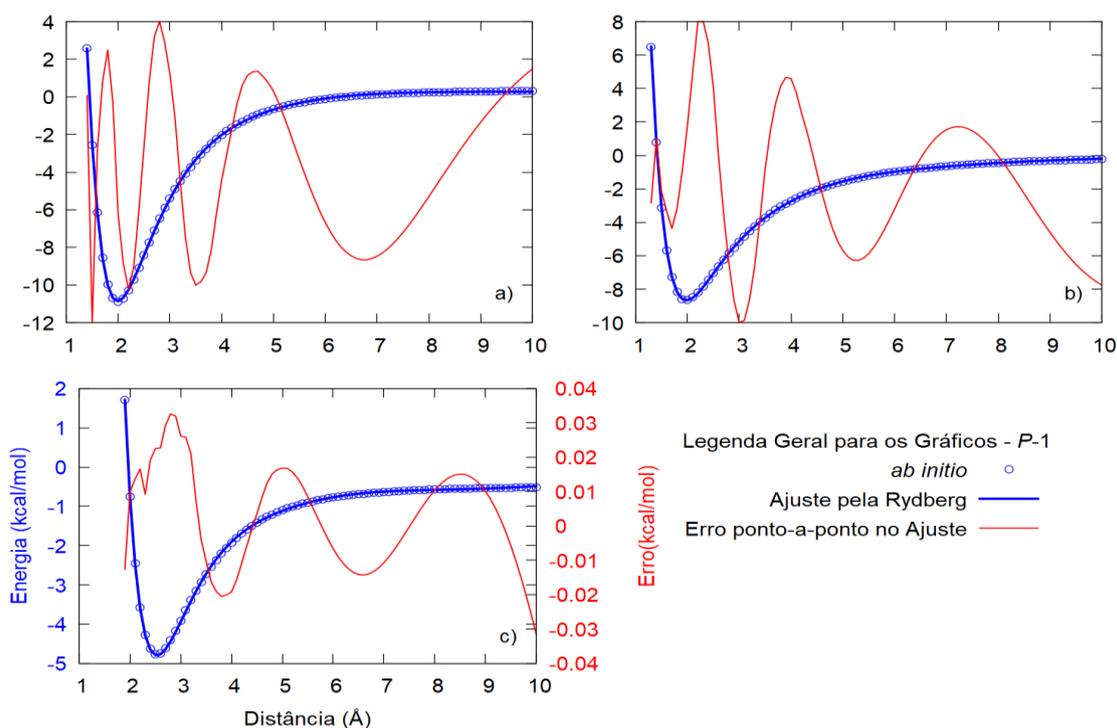


Figura 8 - Demonstração das CEP's utilizando a função Rydberg de ordem 6 para ajustes nos sintonos do polimorfo P1.

A Figura 9 apresenta as CEP's ajustadas dos sintonos da forma P21/c utilizando, a linha contínua azul demonstra uma boa reprodutibilidade nos resultados obtidos, podendo ser observado pela sobreposição dos círculos azuis que representam a energia *ab initio*, a função de Rydberg generalizada demonstrou também um resultado satisfatório no ajuste do erro ponto a ponto, sendo representada pelo traço ponto-ponto vermelho, destacando que está forma é a que possui mais estabilidade em temperatura ambiente e que contém os efeitos terapêuticos desejados.

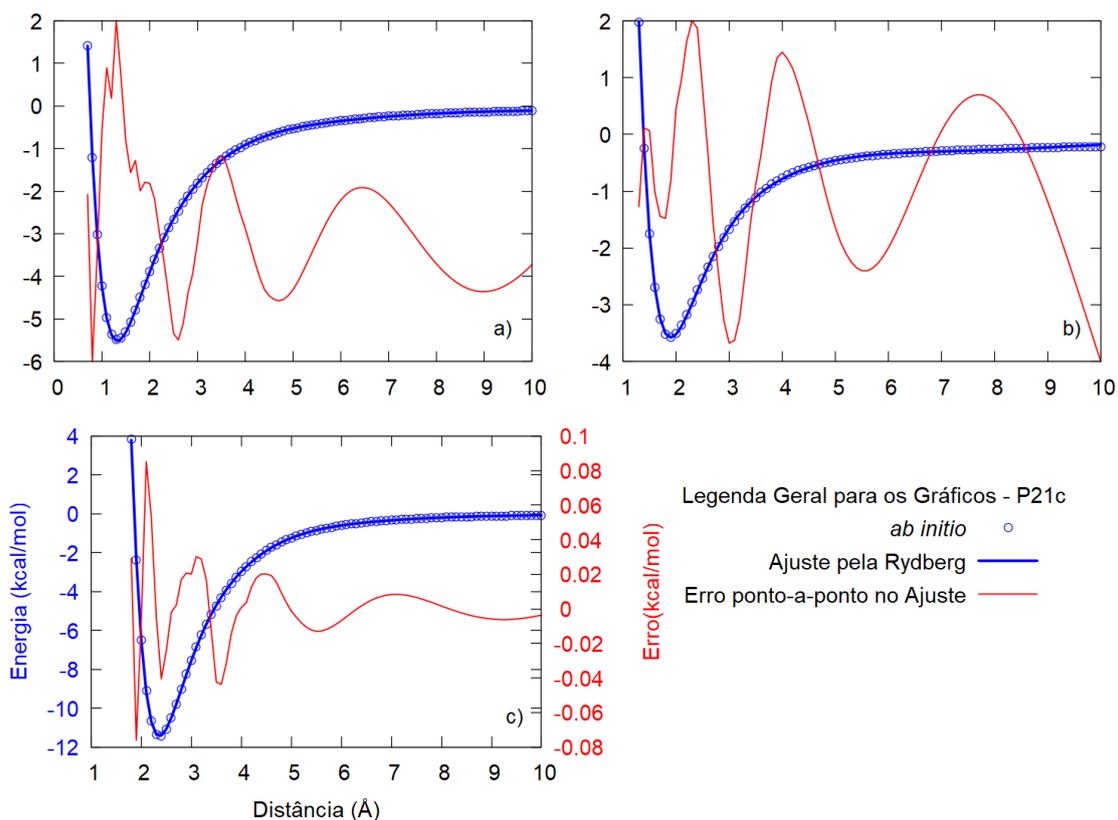


Figura 9 – Demonstração das CEP's ajustadas utilizando a função Rydberg de ordem 6 no polimorfo P21/c.

A Figura 10 apresenta as CEP's dos ajustes dos sintonos da forma Pbc_a, seguindo as definições já citadas dos sintonos anteriores referentes as denominações das linhas e círculos, também demonstrou uma boa reprodutibilidade, destacamos uma pequena diferença em relação a região de mínimo global do sinton S1 aos compararmos com os dímeros anteriores.

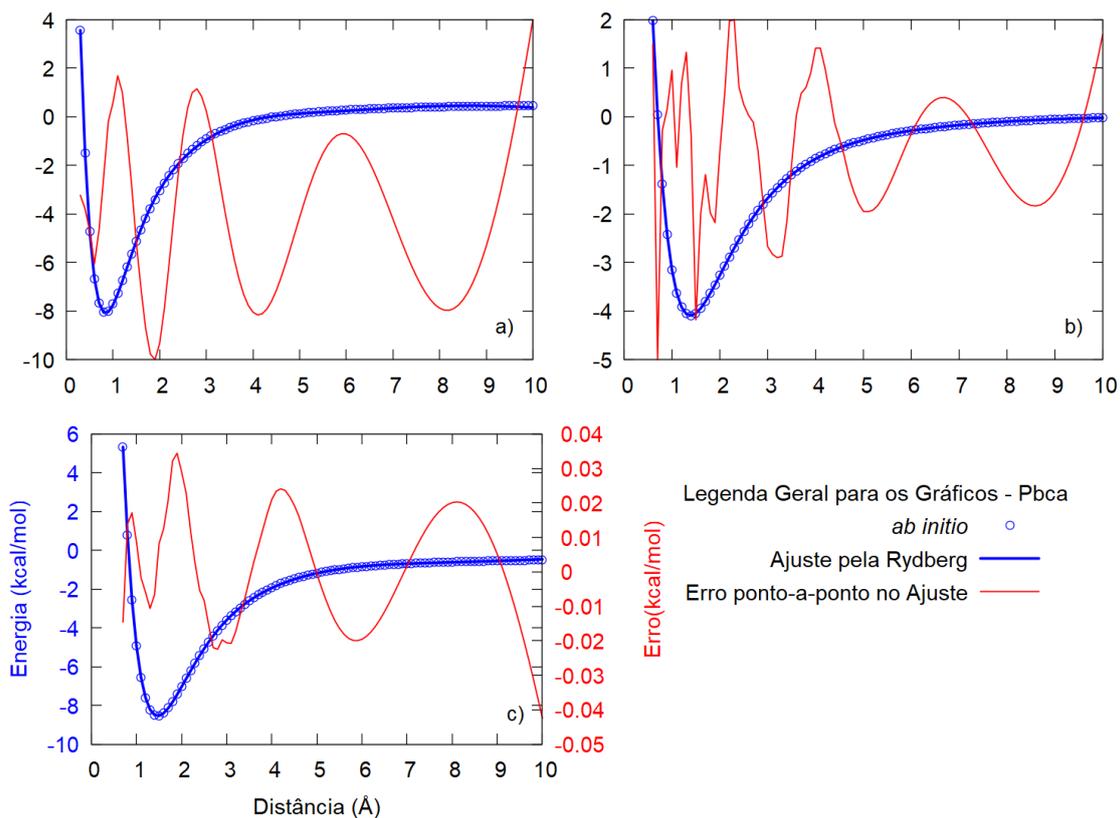


Figura 10 – Demonstração das CEP's ajustadas utilizando a função Rydberg de ordem 6 no polimorfo Pbca.

A Figura 11 apresenta as CEP's dos ajustes dos sintonos da forma C2/c, que também segue as definições dos sintonos anteriores referente as denominações das linhas e círculos, apresentou 5 sintonos, destacando a posição de equilíbrio do sinton S2 que ficou em torno de 2,6 Å.

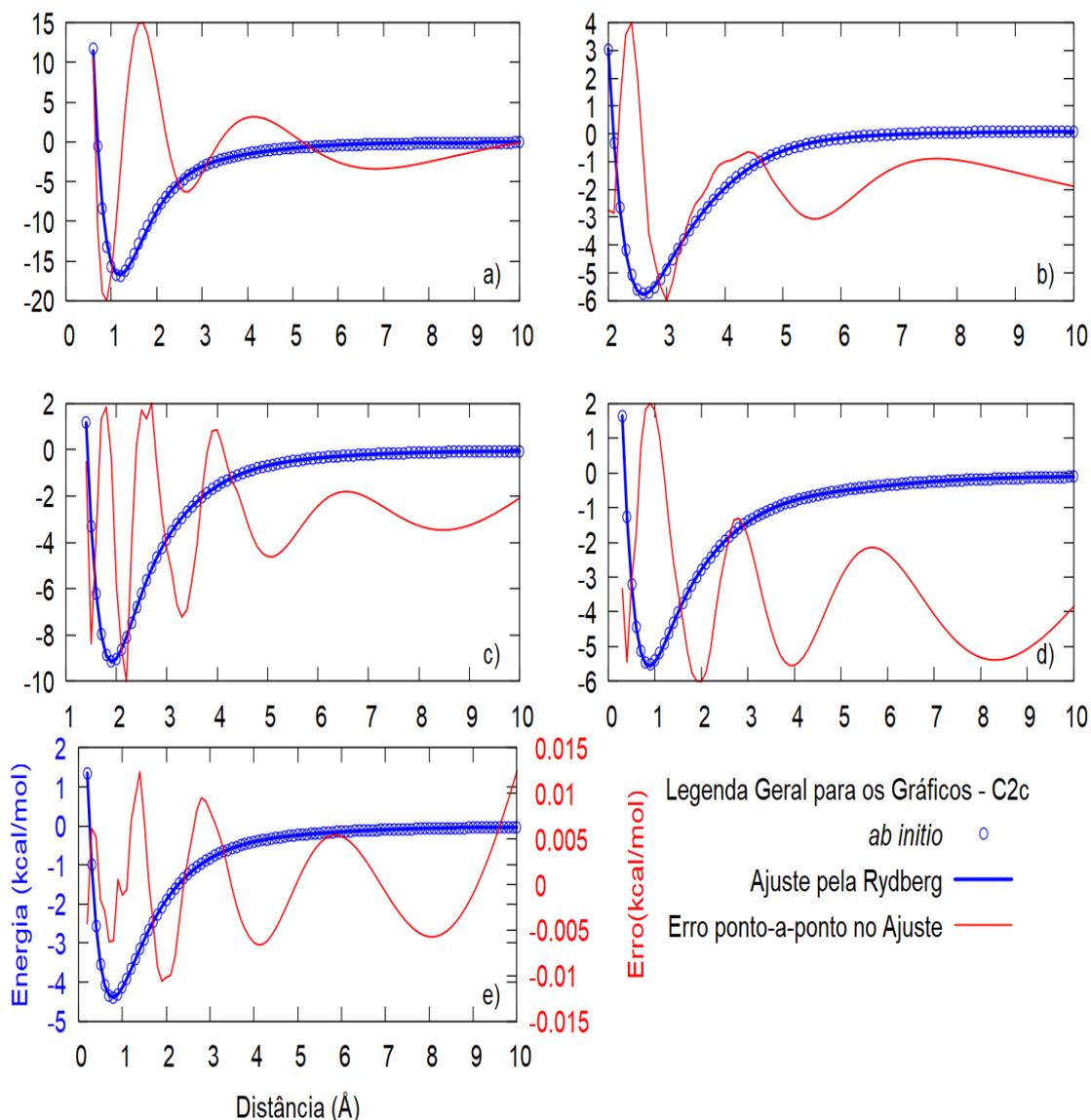


Figura 11 – Demonstração das CEP's ajustadas utilizando a função Rydberg de ordem 6 no polimorfo C2/c.

Nas Figuras de 8 a 11, pode-se observar que o erro do ajuste na região entorno da posição de equilíbrio ficou próximo de 0,01 kcal/mol no geral, observando que o erro máximo do ajuste ponto a ponto não ultrapassou muito o valor de 0,05 kcal/mol.

Além dos valores da energia de dissociação D_e , pode-se observar também nas Tabelas de 1 a 4 os parâmetros utilizados para a conformação da curva de energia potencial para os dímeros P1, Pbc, P21/c e C2/c. Para o ajuste das CEPs o valor de D_e foi inserido *ad hoc* e mantidos próximos a

valores apresentados na curva de energia potencial. Esse procedimento foi feito por intermédio do algoritmo do GSA.

Tabela 1 - Parâmetros utilizados para a conformação do potencial através da função analítica de Rydberg de 6ª ordem para os sintonos da CBZ polimorfo P1 em kcal·Å⁻¹/mol.

Parâmetros	(S1)	(S2)	(S3)
a_1	1.2104	1.3988	1.0065
a_2	-0.8141	-0.4008	-0.9879
a_3	0.3902	0.4732	0.5858
a_4	-0.0948	-0.0567	-0.1252
a_5	0.0162	-0.0071	0.0086
a_6	-0.0018	0.0048	0.0008
D_e (kcal/mol)	10.8887	8.5900	4.7100
R_0 (Å)	1.9990	1.9800	2.5330
χ^2 (kcal/mol)	0.2101×10^{-2}	0.3912×10^{-3}	0.2157×10^{-3}

Tabela 2 - Parâmetros utilizados para a conformação do potencial através da função analítica de Rydberg de 6ª ordem para os sintonos da CBZ polimorfo Pbca em kcal·Å⁻¹/mol.

Parâmetros	(S1)	(S2)	(S3)
a_1	1.0253	1.0065	0.9251
a_2	-1.6225	-0.9879	-0.6942
a_3	1.1976	0.5858	0.3568
a_4	-0.4658	-0.1252	-0.0768
a_5	0.0861	0.0086	0.0070
a_6	-0.0064	0.0008	0.00006
D_e (kcal/mol)	8.0000	4.7100	8.4499
R_0 (Å)	0.8408	2.5330	1.4697
χ^2 (kcal/mol)	0.7760×10^{-3}	0.2157×10^{-3}	0.2829×10^{-3}

Tabela 3 - Parâmetros utilizados para a conformação do potencial através da função analítica de Rydberg de 6ª ordem para os síntons do poliformo P21/c da carbamazepina em kcal·Å⁻¹/mol.

Parâmetros	(S1)	(S2)	(S3)
a_1	1.5739	1.1315	1.8609
a_2	-0.2595	-1.1907	-0.2983
a_3	0.2137	0.7701	0.1886
a_4	0.1466	-0.2102	0.3989
a_5	-0.0690	0.0245	-0.1843
a_6	0.0129	-0.000001	0.0329
D_e (kcal/mol)	5.4299	3.5000	11.3900
R_0 (Å)	1.3229	1.8988	2.3603
χ^2 (kcal/mol)	0.5406×10^{-4}	0.1803×10^{-3}	0.3790×10^{-3}

Tabela 4 - Parâmetros utilizados para a conformação do potencial através da função analítica de Rydberg de 6ª ordem para os síntons do poliformo C2/c da carbamazepina em kcal·Å⁻¹/mol.

Parâmetros	(S1)	(S2)	(S3)	(S4)	(S5)
a_1	1.8875	2.0487	1.9313	1.6817	1.1013
a_2	-0.3136	0.2525	-0.3137	-0.3344	-1.0720
a_3	0.1554	0.4084	0.2105	0.3957	0.7157
a_4	0.0268	0.4327	0.5081	0.2696	-0.2485
a_5	0.0504	-0.2568	-0.2350	-0.1549	0.0444
a_6	-0.0002	0.0482	0.0422	0.0317	-0.0031
D_e (kcal/mol)	16.6854	5.8575	9.1023	5.4600	4.3039
R_0 (Å)	1.1799	2.6000	1.9093	0.8785	0.7819
χ^2 (kcal/mol)	0.2350×10^{-1}	0.7133×10^{-3}	0.1255×10^{-3}	0.2631×10^{-3}	0.2977×10^{-4}

Os valores para as constantes espectroscópicas obtidos através dos métodos de Dunham e DVR são apresentados nas Tabelas 5, 6, 7 e 8. Por meio destes resultados, pode-se constatar que os valores para as constantes

espectroscópicas obtidas pelo método de Dunham são satisfatoriamente consistentes com aqueles obtidos pelo método DVR.

As constantes espectroscópicas rotacional de equilíbrio, B_e e rotacional de acoplamento, α_e calculadas para os sistemas de dímeros mostrados, apresentam valores muito próximo de zero. Considerando-se que demonstra que B_e é inversamente proporcional a massa reduzida dos sistemas, este fato pode ser explicado devido ao grande valor de massa reduzida dos dímero analisados.

Tabela 5 - Constantes espectroscópicas para os dímeros P1.

Sistema	Método	Constantes espectroscópicas rovibracionais			
		B_e	ω_e	$\omega_e x_e$	α_e
<i>P1(S1)</i>	Dunham	0,0367	58,005	0,234	$2,033 \times 10^{-4}$
	DVR	-	57,986	0,234	$8,75 \times 10^{-3}$
<i>P1(S2)</i>	Dunham	0,0363	48,650	0,285	$2,930 \times 10^{-4}$
	DVR	-	48,633	0,286	$7,13 \times 10^{-3}$
<i>P1(S3)</i>	Dunham	0,0222	37,500	0,248	$1,783 \times 10^{-4}$
	DVR	-	37,487	0,249	$4,28 \times 10^{-3}$

Tabela 6 - Constantes espectroscópicas para os dímeros Pbca.

Sistema	Método	Constantes espectroscópicas rovibracionais			
		B_e	ω_e	$\omega_e x_e$	α_e
<i>Pbca</i> (S1)	Dunham	0,2018	58,593	0,333	$1,086 \times 10^{-3}$
	DVR	-	58,572	0,334	$8,72 \times 10^{-3}$
<i>Pbca</i> (S2)	Dunham	0,0222	37,500	0,248	$1,783 \times 10^{-4}$
	DVR	-	37,487	0,249	$4,29 \times 10^{-3}$
<i>Pbca</i> (S3)	Dunham	0,0660	43,525	0,187	$3,934 \times 10^{-4}$
	DVR	-	43,509	0,187	$6,72 \times 10^{-3}$

Tabela 7 - Constantes espectroscópicas para os dímeros P21/c.

Sistema	Método	Constantes espectroscópicas rovibracionais			
		B_e	ω_e	$\omega_e x_e$	α_e
<i>P21/c</i> (S1)	Dunham	0,0815	40,312	0,257	$6,892 \times 10^{-4}$
	DVR	-	40,297	0,257	$6,04 \times 10^{-3}$
<i>P21/c</i> (S2)	Dunham	0,0395	35,780	0,299	$4,452 \times 10^{-4}$
	DVR	-	35,767	0,300	$3,45 \times 10^{-3}$
<i>P21/c</i> (S3)	Dunham	0,0256	67,961	0,335	$1,368 \times 10^{-4}$
	DVR	-	67,938	0,335	$1,01 \times 10^{-2}$

Tabela 8 - Constantes espectroscópicas para os dímeros C2/c.

Sistema	Método	Constantes espectroscópicas rovibracionais			
		B_e	ω_e	$\omega_e x_e$	α_e
C2/c(S1)	Dunham	0,1024	83,567	0,298	$5,153 \times 10^{-4}$
	DVR	-	83,538	0,298	$1,29 \times 10^{-2}$
C2/c(S2)	Dunham	0,0211	46,478	0,356	$1,656 \times 10^{-4}$
	DVR	-	46,464	0,356	$7,74 \times 10^{-3}$
C2/c(S3)	Dunham	0,0391	62,944	0,365	$2,657 \times 10^{-4}$
	DVR	-	62,922	0,365	$9,11 \times 10^{-3}$
C2/c(S4)	Dunham	0,1848	43,673	0,337	$1,304 \times 10^{-3}$
	DVR	-	43,656	0,337	$6,55 \times 10^{-3}$
C2/c(S5)	Dunham	0,2334	37,990	0,282	$7,769 \times 10^{-4}$
	DVR	-	37,976	0,282	$5,10 \times 10^{-3}$

Como consequência da grande da massa reduzida para os sistemas, pode-se observar na Tabela 3 a redução dos valores de B_e e α_e .

4.2 PROPRIEDADES TERMODINÂMICAS DOS POLIMORFOS.

Por meio da função de partição rovibracional do rotor anarmônico não-rígido [67], apresentada resumidamente, pela Eq. 8, utilizando-se os valores das propriedades espectroscópicas apresentadas pelas Tabelas 1, 2, 3 e 4, e Tabelas 5, 6, 7 e 8 foram obtidos os valores da variação da energia de Gibbs ΔG , da variação da entropia ΔS , entalpia ΔH e da capacidade

calorífica C_p dos sintonos dos dímeros dos polimorfos da CBZ. Todas estas grandezas citadas foram obtidas para um intervalo de temperatura entre a faixa de 5 K a 300 K, através da utilização da função de partição rovibracional do rotor anarmônico não-rígido para os cálculos termodinâmicos pois, esta considera os efeitos das correções anarmônicas no movimento vibracional e os efeitos gerados por um rotor não-rígido na vibração intermolecular.

Todas estas considerações foram feitas com o intuito de se obter uma metodologia mais simplificada possível e que ao mesmo tempo, pudesse descrever de forma mais próxima da realidade os sistemas dos sintonos dos dímeros estudados no presente trabalho.

A variação de ΔG é dada pela relação $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$. Através dos cálculos realizados, nota-se, que ΔG é majoritariamente influenciada por ΔS pois, conforme observado nos resultados obtidos, a variação da entalpia chega a obter três vezes o valor encontrado em relação a variação da entropia. Desta forma, tanto para baixas e altas temperaturas, o termo $-T\Delta S$ é dominante e passará a diminuir de forma significativa a espontaneidade da dimerização para os sistemas analisados.

Tendo em mente que ΔG indica o quanto espontâneo pode ser a reação, nota-se, que a espontaneidade da dimerização é governada principalmente pela variação da entalpia do sistema, onde: $\Delta H = \Delta E + PV_0$. Considerando-se os sintonos dos dímeros da carbamazepina como um sistema de gás ideal, temos ainda que para todos os sintonos; $PV_0 = RT$ em que R é a constante universal dos gases. Uma vez que a pressão foi mantida constante, observa-se por tanto que a variação da energia interna ΔE , possui a maior influência na dimerização da CBZ analisados no presente trabalho.

A dependência da capacidade calorífica C_p dos dímeros com a temperatura também foi analisada. Notou se que, no geral, os sintonos

apresentam um comportamento esperado com relação aos valores de C_p para diferentes temperaturas, o aumento de T promove a elevação da capacidade calorífica até que a mesma se torne constante. Contudo, comportamentos anômalos foram observados tanto para a variação da entropia ΔS , quanto para os valores da capacidade calorífica C_p em alguns resultados.

A Figura 12 demonstra os resultados obtidos para a capacidade calorífica, variação de entalpia, variação de entropia e energia de Gibbs para os sintonos do polimorfo P1. Foram observadas as estruturas e selecionados três sintonos com estabilidade maior em relação aos demais, e nomeadas como S1, S2 e S3. Como citado anteriormente, a variação da energia de Gibbs demonstra quanto espontânea pode ser a reação, nota-se que o sinton P1 S3 foi a estrutura com maior valor, podendo ser observado maiores valores tanto para variação de entalpia e entropia, demonstrando mais uma vez que a espontaneidade da reação é governada pela variação de entalpia.

Podemos notar também que os sintonos demonstraram um comportamento já esperado em relação a capacidade calorífica ao variarmos a temperatura, aumentando a temperatura aumenta-se a capacidade calorífica até que a mesma se torne constante. Observa-se que ao atingirmos a temperatura de 300K os sintonos se estabilizaram em valores próximos, destacando-se S3 e S1 que ficaram com valores semelhantes.

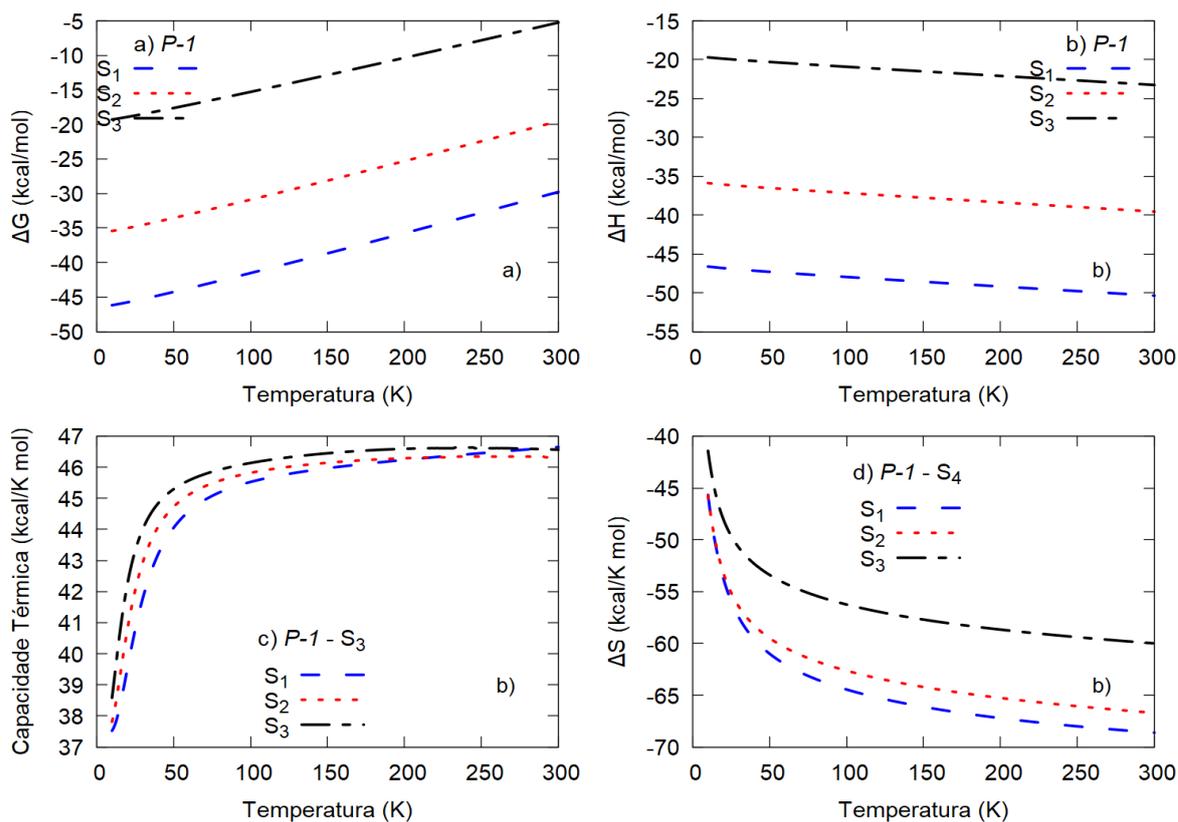


Figura 12 – Resultados obtidos da capacidade calorífica, variação de entalpia, variação de entropia e energia de Gibbs para os síntons do polimorfo P1.

A Figura 13 assim como citado anteriormente demonstra os resultados obtidos para a capacidade calorífica, variação de entalpia, variação de entropia e energia de Gibbs para os síntons do polimorfo P_{bca}. Foram observadas as estruturas e selecionados três síntons com maior estabilidade em relação aos demais, e nomeadas como S₁, S₂ e S₃. Destaca-se a espontaneidade na formação do sinton P_{bca} S₂ demonstrada pela energia de Gibbs, que também obteve os maiores valores tanto para variação de entalpia quanto para variação de entropia. Mais uma vez a capacidade calorífica demonstra-se que quanto mais aumenta-se a temperatura, maior serão os valores encontrados até a sua estabilização. Podemos observar que ao atingirmos 300K os síntons S₁ e S₃ obtiveram valores maiores que S₂.

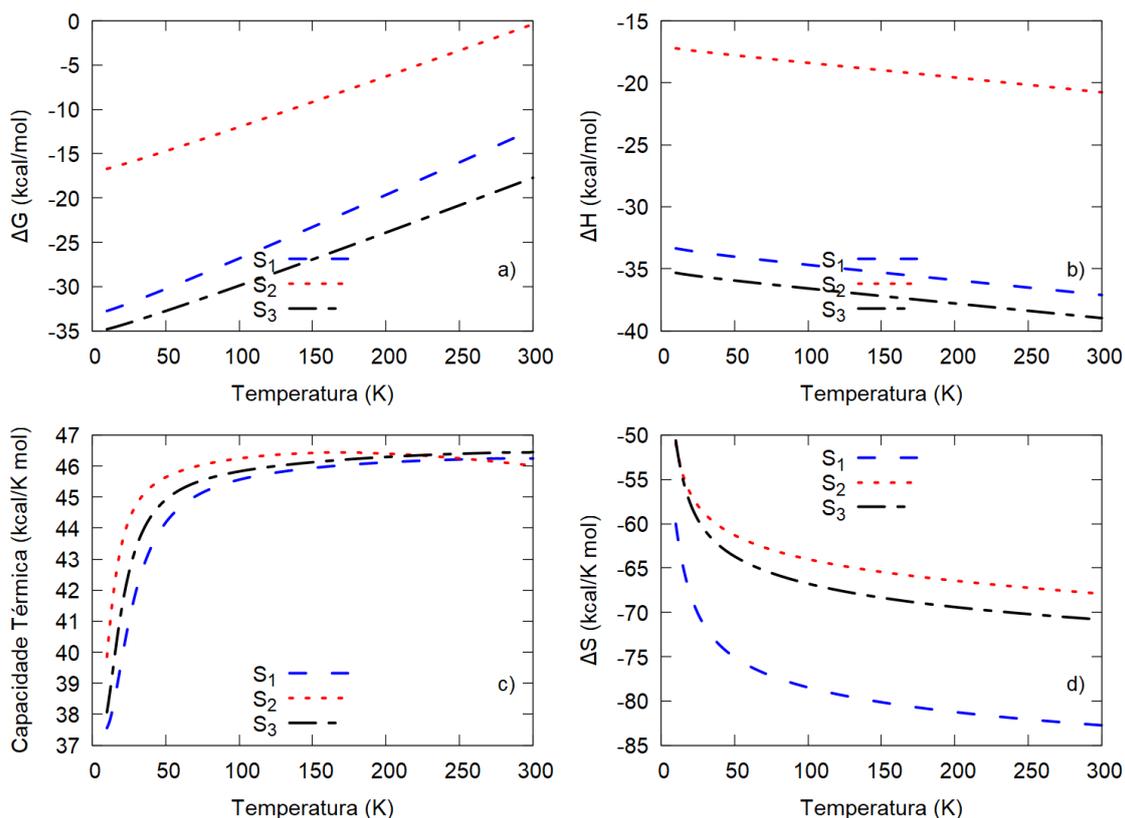


Figura 13 – Resultados obtidos da capacidade calorífica, variação de entalpia, variação de entropia e energia de Gibbs para os sítions do polímorfo Pbca.

A Figura 14, assim como já mencionado em relação aos sítions anteriores, demonstra os resultados obtidos para a capacidade calorífica, variação de entalpia, variação de entropia e energia de Gibbs para os sítions do polímorfo P21/c. Foram observadas as estruturas e selecionados três sítions com maior estabilidade em relação aos demais, e nomeadas como S1, S2 e S3. Destacando-se o sítion P21/c S2 que obteve maiores valores para energia livre de Gibbs, variação de entalpia e entropia, demonstrando assim ser a estrutura que se forma com maior espontaneidade.

Podemos notar nos resultados obtidos referentes a capacidade calorífica, assim como no sítion Pbca S2, ao final de 300K o sítion que apresentou maior espontaneidade segue com menor valor de estabilidade, sendo uma tendência dos dímeros dos polímeros da CBZ.

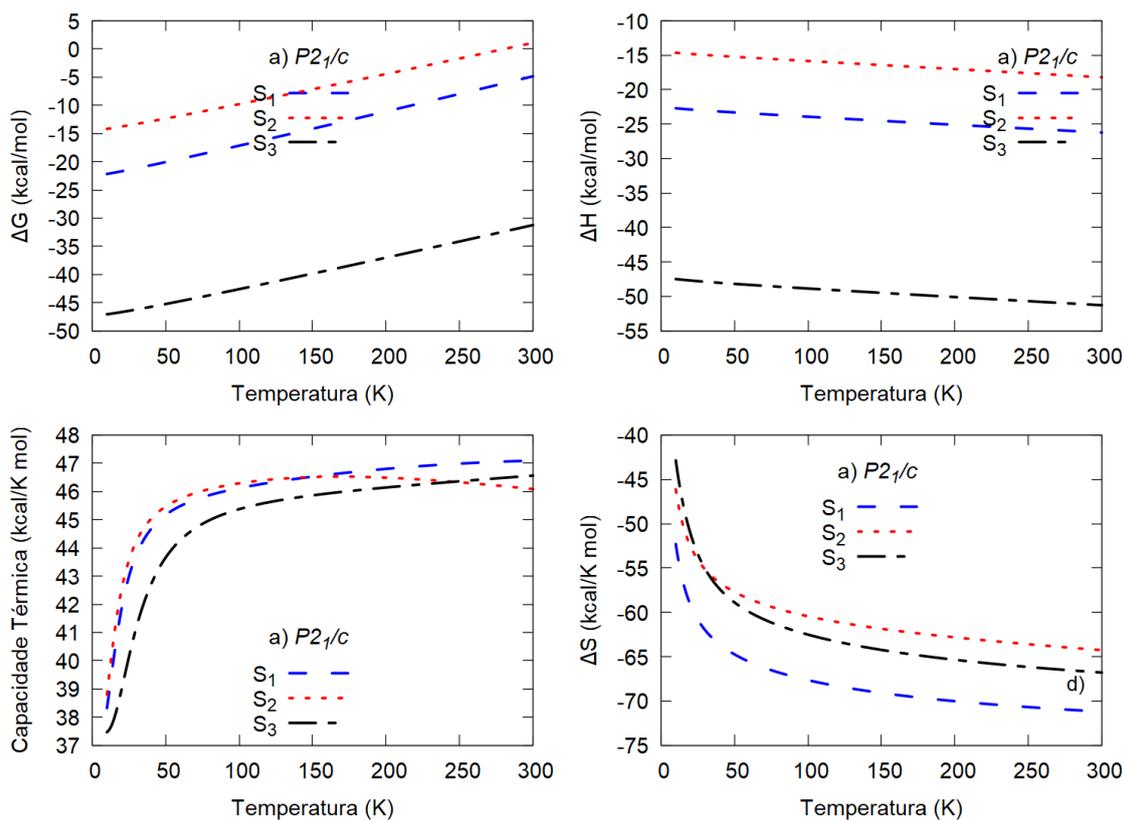


Figura 14 – Resultados obtidos da capacidade calorífica, variação de entalpia, variação de entropia e energia de Gibbs para os sítions do polímorfo P21/c.

A Figura 15, como já mencionado nos parágrafos anteriores em relação aos demais sítions, demonstra os resultados obtidos para a capacidade calorífica, variação de entalpia, variação de entropia e energia de Gibbs para os sítions do polímorfo C2/c. Foram observadas as estruturas, e diferentemente dos anteriores foram encontrados cinco sítions com maior estabilidade em relação aos demais, e nomeadas como S1, S2, S3, S4 e S5.

Observou-se que o sítion C2/c S5 tende a ser a estrutura com maior espontaneidade, notando-se pelos valores obtidos na variação da energia de Gibbs, e variação de entalpia. Notou-se que diferentemente das estruturas mais estáveis citadas dos sítions anteriores, a estrutura C2/c S5 obteve uma variação de entropia menor que as demais, provando mais uma vez que a espontaneidade da reação é regida pelos valores obtidos da variação de entalpia. Um possível fato que leva a esta anomalia em relação ao resultado

obtido na variação de entropia, pode ser explicado devido ao menor valor encontrado da energia de dissociação do sinton C2/c S5 que foi em torno de 4.3039 kcal/mol demonstrado na Tabela 4, sendo um fato a ser investigado em possíveis estudos futuros.

Os resultados obtidos referentes a capacidade calorífica mantiveram o mesmo padrão das demais citadas nos sinton anteriores, conforme o aumento da temperatura a capacidade calorífica aumenta até que as estruturas entram em estabilidade, e a que obteve maior espontaneidade se estabiliza com valor menor que as demais.

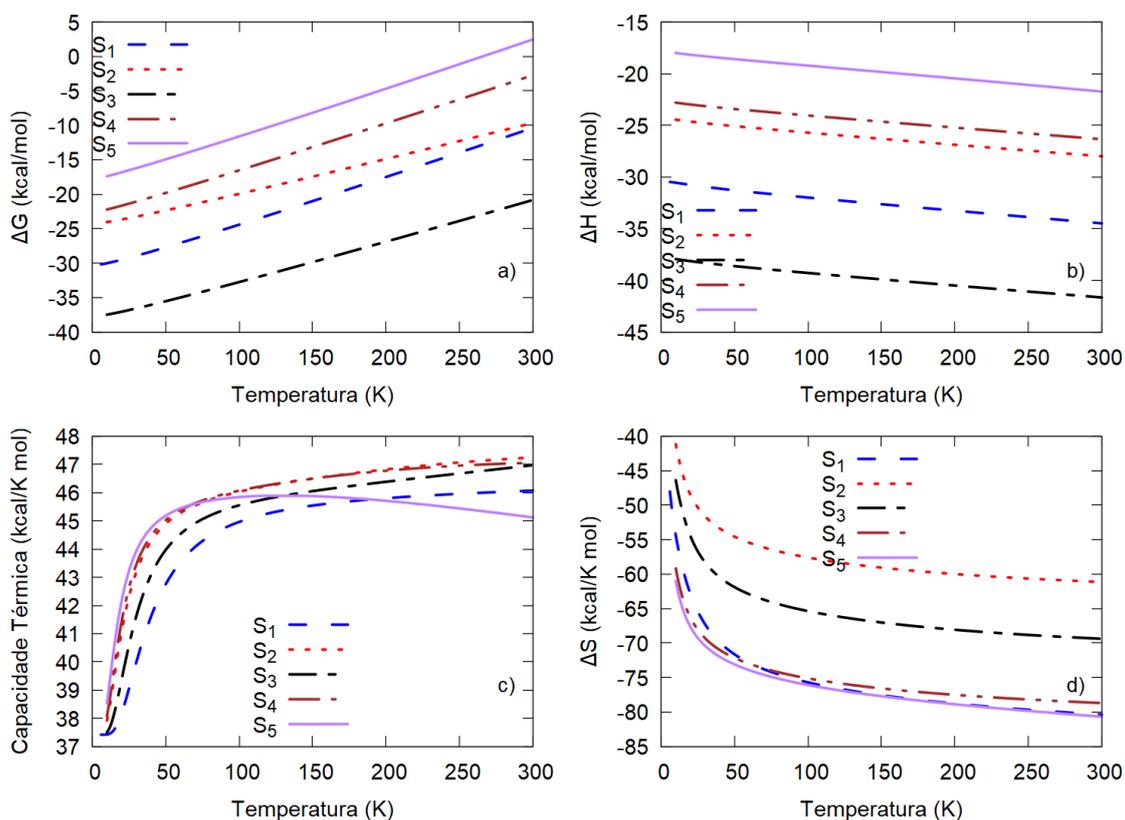


Figura 15 – Resultados obtidos da capacidade calorífica, variação de entalpia, variação de entropia e energia de Gibbs para os sinton do polimorfo C2/c.

5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Foram feitas análises das propriedades espectroscópicas e termodinâmicas dos sítions dos dímeros da carbamazepina, P1, Pbca, P21/c e C2/c. Foi obtido as curvas de energia potencial individual para 14 sítions selecionados através dos 4 polimorfos da CBZ. Estas estruturas demonstraram uma boa reprodutibilidade, podendo ser verificada pelo mapeamento da região de mínimo, comprovando a sua eficiência, e a relação entre os cálculos teóricos e as energias *ab initio*.

Os ajustes foram feitos utilizando a função de Rydberg de sexta ordem, verificando o erro ponto a ponto, e afirmando os resultados encontrados, mostrando o método eficaz, visto que ficaram os valores próximos a posição de equilíbrio, e também próximos a 0,01kcal/mol.

Para os sistemas dos sítions das formas de P1, Pbca, P21/c e C2/c calculou-se os valores das constantes espectroscópicas ω_e , $\omega_e\chi_e$, B_e e α_e . Os pequenos valores obtidos para as constantes espectroscópicas rotacionais B_e e α_e apresentados nas Tabelas 5, 6, 7 e 8 indicam que os sítions dos dímeros estudados aqui apresentam um comportamento semelhante ao de um rotor rígido. Este comportamento pode ser atribuído aos grandes valores das massas reduzidas dos sistemas estudados. As constantes espectroscópicas obtidas através dos métodos de Dunham e da Representação da variável discreta apresentaram uma satisfatória concordância. Este fato serviu para se atribuir uma maior confiabilidade aos resultados obtidos, uma vez que não se encontram resultados experimentais para as constantes espectroscópicas destes sistemas na literatura.

As propriedades termodinâmicas obtidas demonstraram que a espontaneidade de dimerização é influenciada principalmente por ΔG . Foi

observado ainda que ΔH é governado por ΔE e que a maior contribuição relativa para ΔE é fornecida pelos valores de D_e . Com isso, pode-se constatar que a espontaneidade da dimerização segue praticamente a mesma tendência observada para o aumento da energia de dissociação.

REFERÊNCIAS

1. Bhachoo J, Beuming T (2017) Investigating Protein-Peptide Interactions Using the Schrodinger Computational Suite. *Methods Mol Biol* 1561:235–254 . doi: 10.1007/978-1-4939-6798-8_14
2. Oapos;Boyle NM, Tenderholt AL, Langner KM (2008) CcLib: A library for package-independent computational chemistry algorithms. *J Comput Chem* 29:839–845 . doi: 10.1002/jcc.20823
3. Brodie MJ, Richens A, Yuen A, UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group (1995) Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Lancet* 345:476–479 . doi: 10.1016/S0140-6736(95)90581-2
4. Zhang J, Tian L, Huang J, et al (2017) Cytochrome P450 2C9 gene polymorphism and warfarin maintenance dosage in pediatric patients: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther* 35:26–32 . doi: 10.1111/1755-5922.12230
5. Miao C, Xu A, Zheng Y, et al (2017) Association of STAT3 polymorphism with tyrosine kinase inhibitors-induced safety and efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a systematic review. *AME Med J* 2:
6. Wiegand T, Uriarte M, Kraft NJB, et al (2017) Spatially Explicit Metrics of Species Diversity, Functional Diversity, and Phylogenetic Diversity: Insights into Plant Community Assembly Processes. *Annu Rev Ecol Evol Syst* 48:annurev-ecolsys-110316-022936 . doi: 10.1146/annurev-ecolsys-110316-022936
7. Laine E, Tuominen V, Ilvessalo P, Kahela P (1984) Formation of dihydrate from carbamazepine anhydrate in aqueous conditions. *Int J Pharm* 20:307–314 . doi: 10.1016/0378-5173(84)90177-7

8. Brittain HG, Byrn SR, Lee E (2009) Polymorphism in pharmaceutical solids. *J Control Release* 192:185–192 . doi: 10.1016/S0168-3659(01)00252-8
12. Grzesiak AL, Lang M, Kim K, Matzger AJ (2003) Comparison of the Four Anhydrous Polymorphs of Carbamazepine and the Crystal Structure of Form I. *J Pharm Sci* 92:2260–2271 . doi: 10.1002/jps.10455
13. Getsoian A, Lodaya RM, Blackburn AC (2008) One-solvent polymorph screen of carbamazepine. *Int J Pharm* 348:3–9 . doi: 10.1016/j.ijpharm.2007.06.053
14. Arlin J-B, Price LS, Price SL, Florence AJ (2011) A strategy for producing predicted polymorphs: catemeric carbamazepine form V. *Chem Commun* 47:7074 . doi: 10.1039/c1cc11634g
15. Liu W, Wei H, Black S (2009) An investigation of the transformation of carbamazepine from anhydrate to hydrate using in Situ FBRM and PVM. *Org Process Res Dev* 13:494–500 . doi: 10.1021/op8002773
16. Wenju L, Leping D, Black S, Hongyuan W (2008) Solubility of carbamazepin (form III) in different solvents from (275 to 343) K. *J Chem Eng Data* 53:2204–2206 . doi: 10.1021/je8002157
17. Porter WW, Elie SC, Matzger AJ (2008) Polymorphism in carbamazepine cocrystals. *Cryst Growth Des* 8:14–16 . doi: 10.1021/cg701022e
18. Meng H, Guo G, Ren J, et al (2011) Effects of ABCB1 polymorphisms on plasma carbamazepine concentrations and pharmacoresistance in Chinese patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 21:27–30 . doi: 10.1016/j.yebeh.2011.02.015
19. Strachan CJ, Pratiwi D, Gordon KC, Rades T (2004) Quantitative

- analysis of polymorphic mixtures of carbamazepine by Raman spectroscopy and principal components analysis. *J Raman Spectrosc* 35:347–352 . doi: 10.1002/jrs.1140
20. McGregor C, Saunders MH, Buckton G, Saklatvala RD (2004) The use of high-speed differential scanning calorimetry (Hyper-DSC™) to study the thermal properties of carbamazepine polymorphs. *Thermochim Acta* 417:231–237 . doi: 10.1016/j.tca.2003.09.031
 21. Nair R, Gonen S, Hoag SW (2002) Influence of polyethylene glycol and povidone on the polymorphic transformation and solubility of carbamazepine. *Int J Pharm* 240:11–22 . doi: 10.1016/S0378-5173(02)00083-2
 22. Naima Z, Siro T, Juan-Manuel GD, et al (2001) Interactions between carbamazepine and polyethylene glycol (PEG) 6000: Characterisations of the physical, solid dispersed and eutectic mixtures. *Eur J Pharm Sci* 12:395–404 . doi: 10.1016/S0928-0987(00)00168-8
 23. Tian F, Zeitler JA, Strachan CJ, et al (2006) Characterizing the conversion kinetics of carbamazepine polymorphs to the dihydrate in aqueous suspension using Raman spectroscopy. *J Pharm Biomed Anal* 40:271–280 . doi: 10.1016/j.jpba.2005.07.030
 24. Araújo DS De, Rute H, Mendes R (2011) Carbamazepina : Uma Revisión De La Literatura. *Rev. Eletrônica Farmácia* VII:30–45
 25. Parambil J V., Poornachary SK, Tan RBH, Heng JYY (2014) Template-induced polymorphic selectivity: the effects of surface chemistry and solute concentration on carbamazepine crystallisation. *CrystEngComm* 16:4927–4930 . doi: 10.1039/C3CE42622J
 26. Genin E, Chen D-P, Hung S-I, et al HLA-A*31:01 and different types

- of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: an international study and meta-analysis. doi: 10.1038/tpj.2013.40
27. Rustichelli C, Gamberini G, Ferioli V, et al (2000) Solid-state study of polymorphic drugs: Carbamazepine. In: *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. p 41–54
 28. Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al (2006) Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:193–198 . doi: 10.1136/jnnp.2005.074203
 29. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al (2011) Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: An analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 10:609–617 . doi: 10.1016/S1474-4422(11)70107-7
 30. Lang M, Kampf JW, Matzger AJ (2002) Form IV of carbamazepine. *J Pharm Sci* 91:1186–1190 . doi: 10.1002/jps.10093
 31. Braga D, Grepioni F, Gavezzotti A, Bernstein J (2017) Re: “Crystal Engineering in the Regulatory and Patent Literature of Pharmaceutical Solid Forms”. *Cryst. Growth Des.* 17:933–939
 32. Kawabata Y, Wada K, Nakatani M, et al (2011) Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications. *Int. J. Pharm.* 420:1–10
 33. Schultheiss N, Newman A (2009) Pharmaceutical cocrystals and their physicochemical properties. *Cryst. Growth Des.* 9:2950–2967
 34. Czernicki W, Baranska M (2013) Carbamazepine polymorphs: Theoretical and experimental vibrational spectroscopy studies. *Vib Spectrosc* 65:12–23 . doi: 10.1016/j.vibspec.2012.11.011

35. Ferrari B, Paxéus N, Giudice R Lo, et al (2003) Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: Study of carbamazepine, clofibrac acid, and diclofenac. *Ecotoxicol Environ Saf* 55:359–370 . doi: 10.1016/S0147-6513(02)00082-9
36. Kerr BM, Thummel KE, Wurden CJ, et al (1994) Human liver carbamazepine metabolism. Role of CYP3A4 and CYP2C8 in 10,11-epoxide formation. *Biochem Pharmacol* 47:1969–1979 . doi: 10.1016/0006-2952(94)90071-X
37. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, et al (1997) Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 58:470–8
38. Harris RK, Ghi PY, Puschmann H, et al (2005) Structural studies of the polymorphs of carbamazepine, its dihydrate, and two solvates. *Org Process Res Dev* 9:902–910 . doi: 10.1021/op0500990
39. Long S, Parkin S, Siegler M, et al (2008) Polymorphism of an organic system effected by the directionality of hydrogen-bonding Chains. *Cryst Growth Des* 8:3137–3140 . doi: 10.1021/cg800339h
40. Strachan CJ, Howell SL, Rades T, Gordon KC (2004) A theoretical and spectroscopic study of carbamazepine polymorphs. *J Raman Spectrosc* 35:401–408 . doi: 10.1002/jrs.1134
41. Namazi S, Azarpira N, Javidnia K, et al (2015) SCN1A and SCN1B gene polymorphisms and their association with plasma concentrations of carbamazepine and carbamazepine 10, 11 epoxide in iranian epileptic patients. *Iran J Basic Med Sci* 18:1215–1220
42. Giron D (2001) Investigations of polymorphism and pseudo-polymorphism in pharmaceuticals by combined thermoanalytical techniques. In: *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. p 37–60

43. Singhal D, Curatolo W (2004) Drug polymorphism and dosage form design: A practical perspective. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 56:335–347
44. Patsalos PN, Perucca E (2003) Clinically important drug interactions in epilepsy: General features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 2:347–356
45. Tibballs J (1992) Acute toxic reaction to carbamazepine: Clinical effects and serum concentrations. *J Pediatr* 121:295–299 . doi: 10.1016/S0022-3476(05)81208-9
46. Courant R, Hilbert D (1989) *Methods of Mathematical Physics, 2.* Wiley-VCH
47. Szabó A, Ostlund NS (1996) *Modern quantum chemistry: introduction to advanced electronic structure theory.* Dover Publications
48. Uehara H, Horiai K, Akiyama K (2004) Analysis of vibrational-rotational spectra with optimal fitting parameters for Born-Oppenheimer corrections to Dunham's Y_{ij} : An application to spectral data of HCl. *Bull Chem Soc Jpn* 77:1821–1827 . doi: 10.1246/bcsj.77.1821
49. Kolos W, Szalewicz K, Monkhorst HJ (1986) New Born-Oppenheimer potential energy curve and vibrational energies for the electronic ground state of the hydrogen molecule. *J Chem Phys* 84:3278–3283 . doi: 10.1063/1.450258
50. Bertoni C, Finelli F, Venturi G (1999) The Born - Oppenheimer approach to the matter - gravity system and unitarity. *Class Quantum Gravity* 13:2375–2383 . doi: 10.1088/0264-9381/13/9/005
51. Rees a LG (2002) The calculation of potential-energy curves from band-spectroscopic data. *Proc Phys Soc* 59:998–1008 . doi:

- 10.1088/0959-5309/59/6/310
52. Janzen AR, Aziz RA (1997) An accurate potential energy curve for helium based on ab initio calculations. *J Chem Phys* 107:914–919 . doi: 10.1063/1.474444
 53. Aziz RA, Slaman MJ (1991) An examination of *ab initio* results for the helium potential energy curve. *J Chem Phys* 94:8047–8053 . doi: 10.1063/1.460139
 54. Murrell JN (John N (1984) *Molecular potential energy functions*. J. Wiley
 55. Garcia E, Lagana' A (1985) A new bond-order functional form for triatomic molecules. *Mol Phys* 56:629–639 . doi: 10.1080/00268978500102571
 56. Esteves CS, de Oliveira HCB, Ribeiro L, et al (2006) Modeling diatomic potential energy curves through the generalized exponential function. *Chem Phys Lett* 427:10–13 . doi: 10.1016/j.cplett.2006.06.020
 57. Pfau T (2010) Rydberg Trimers and Excited Dimers Bound by Internal Quantum Reflection. 163201:1–4 . doi: 10.1103/PhysRevLett.105.163201
 58. Lopez LEE, Gargano R, Mundim KC, Neto JJS (2002) The Na + HF reactive probabilities calculations using two different potential energy surfaces. *Chem Phys Lett* 361:271–276 . doi: 10.1016/S0009-2614(02)00924-7
 59. Tsallis, C.; Satorolo DA (1996) Generalized simulated annealing. *Phys A Stat Mech its Appl* 233:395–406 . doi: 10.1016/S0378-4371(96)00271-3
 60. Geman S, Geman D (1984) *Stochastic Relaxation, Gibbs*

- Distributions, and the Bayesian Restoration of Images. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell* PAMI-6:721–741 . doi: 10.1109/TPAMI.1984.4767596
61. Szu, H.; Hartley R 1987 (1987) Fast simulated annealing. *Phys Lett A* 122:157–162 . doi: 10.1016/0375-9601(87)90796-1
 62. Dunham JL (1932) The Wentzel-Brillouin-Kramers method of solving the wave equation. *Phys Rev* 41:713–720 . doi: 10.1103/PhysRev.41.713
 63. Dunham JL (1932) The energy levels of a rotating vibrator. *Phys Rev* 41:721–731 . doi: 10.1103/PhysRev.41.721
 64. Szalay V (1993) Discrete variable representations of differential operators. *J Chem Phys* 99:1978–1984 . doi: 10.1063/1.465258
 65. Kosloff D, Kosloff R (1983) A fourier method solution for the time dependent Schrödinger equation as a tool in molecular dynamics. *J Comput Phys* 52:35–53 . doi: 10.1016/0021-9991(83)90015-3
 66. Adhikari S, Billing GD (2000) Time-dependent discrete variable representation method. *J Chem Phys* 113:1409–1414 . doi: 10.1063/1.481959
 67. van der Avoird A, Olthof EHT, Wormer PES (1996) Tunneling dynamics, symmetry, and far-infrared spectrum of the rotating water trimer. I. Hamiltonian and qualitative model. *J Chem Phys* 105:8034–8050 . doi: 10.1063/1.472660
 68. Soares Neto JJ, Costa LS (1998) Numerical Generation of Optimized Discrete Variable Representations. *Brazilian J Phys* 28:1–11 . doi: 10.1590/S0103-97331998000100001
 69. Corey GC, Tromp JW (1995) Variational discrete variable representation. *J Chem Phys* 103:1812–1820 . doi: 10.1063/1.469755

70. Baggio AR, Machado DFS, Carvalho-Silva VH, et al (2017)
Rovibrational spectroscopic constants of the interaction between ammonia and metallo-phthalocyanines: a theoretical protocol for ammonia sensor design. *Phys Chem Chem Phys* 19:10843–10853 .
doi: 10.1039/C6CP07900H