

ESTUDO DE PROPRIEDADES GEOMÉTRICAS E ELETRÔNICAS DO CLORIDRATO DE METFORMINA NO VÁCUO E EM ÁGUA UTILIZANDO MODELAGEM MOLECULAR

STUDY OF GEOMETRIC AND ELECTRONIC PROPERTIES OF METFORMIN HYDROCHLORIDE IN VACUUM AND IN WATER USING MOLECULAR MODELING

Gabriel Guimarães Souza, Pós graduando em Ciências Moleculares, UEG/CET, ggs@aluno.ueg.br
Antônio Sérgio Nakao de Aguiar, Doutor, UniEVANGÉLICA, antonio.aguiar@docente.unievangelica.edu.br
Solemar Silva Oliveira, Doutor, UEG/CET, solemar@ueg.br

Resumo: O cloridrato de metformina (HCL.MET) é amplamente utilizado no tratamento da diabetes tipo 2, sendo disponibilizado como sal para melhorar sua solubilidade e estabilidade. No entanto, os efeitos da solvatação aquosa e a influência do íon cloreto sobre sua estabilidade molecular ainda são pouco explorados em nível teórico. Este estudo teve como objetivo investigar as propriedades geométricas e eletrônicas do HCL.MET no vácuo e em solução aquosa, por meio da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) e da Dinâmica Molecular de Car-Parrinello (CPMD). Os resultados indicaram boa concordância entre DFT e CPMD no vácuo, mas revelaram mudanças expressivas na estrutura da molécula em meio aquoso, especialmente na interação do íon cloreto com hidrogênios, sugerindo rearranjos conformacionais mediados pela água. Essas alterações reforçam a importância de considerar o meio solvente na avaliação das propriedades estruturais e funcionais do fármaco, contribuindo para o desenvolvimento de formulações mais eficazes.

Palavras-chave: Metformina. DFT. CPMD. Solvatação. Dinâmica molecular.

Abstract: Metformin hydrochloride (HCL.MET) is widely used in the treatment of type 2 diabetes and is commercially formulated as a salt to enhance its solubility and stability. However, the aqueous solvation effects and the specific influence of the chloride ion on its molecular stability remain underexplored at the theoretical level. It is assumed that the solvent environment induces significant structural changes in the drug. This study aimed to investigate the geometric and electronic properties of HCL.MET in vacuum and aqueous solution using Density Functional Theory (DFT) and Car-Parrinello Molecular Dynamics (CPMD). The results showed good agreement between DFT and CPMD in vacuum, but revealed expressive structural changes in aqueous medium, especially in the interactions between the chloride ion and hydrogen atoms, suggesting conformational rearrangements promoted by water. These findings highlight the importance of considering the solvent environment when evaluating the structural and functional properties of the drug, contributing to the development of more effective pharmaceutical formulations.

Keywords: Metformin. DFT. CPMD. Solvation. Molecular Dynamics.

INTRODUÇÃO

Sendo a primeira escolha no tratamento da *diabetes mellitus* tipo 2, a metformina (MET) é um fármaco de administração oral amplamente utilizado há mais de sessenta anos para o controle glicêmico, (Golan *et al.*, 2021). Além disso, também demonstra efeitos na regulação dos hormônios sexuais em mulheres com síndrome do ovário policístico (Guan *et al.*, 2020; Triggler *et al.*, 2022).

Para aumentar a solubilidade em meio aquoso, facilitar o processo de cristalização e aprimorar a estabilidade química e física do fármaco, a metformina é comercialmente disponibilizada na forma de sal, como cloridrato de metformina (HCl.MET) (Prado; Rocha, 2015; Serajuddin, 2007).

A fórmula estrutural do HCl.MET é encontrada na Figura 1. Os átomos com as cores branco, cinza, azul e verde são respectivamente hidrogênio, carbono, nitrogênio e cloro.

Nesse cenário, a solubilidade da molécula é influenciada pela solvatação, um processo termodinâmico que afeta sua estabilidade em solução por meio de interações intermoleculares entre os grupos funcionais do fármaco e as moléculas do solvente, determinando sua capacidade de permanecer dissolvido (Lipinski *et al.*, 2012; Perlovich; Volkova; Bauer-Brandl, 2006).

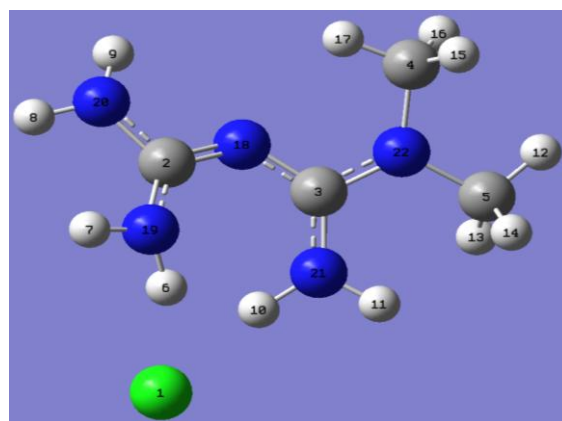
Abordagens experimentais, como as de Desai *et al.* (2014) e Noubigh, Omar e Abderrabba (2025), utilizaram, respectivamente, espectroscopia por ressonância magnética nuclear e o método de equilíbrio de solubilidade para investigar a solvatação do HCl.MET, contribuindo para o entendimento de suas interações em meio aquoso.

No entanto, devido às limitações dos métodos convencionais, a investigação experimental da solvatação em nível molecular enfrenta desafios. Por esse motivo, estudos teóricos tornam-se essenciais para a compreensão das interações químicas entre as moléculas do soluto e do solvente, permitindo também a estimativa de parâmetros termodinâmicos, como entalpia e entropia de solvatação (Perlovich; Volkova; Bauer-Brandl, 2006).

Estudos computacionais, como os realizados por Langmaier *et al.* (2016) e por Wei *et al.* (2014) aplicaram a Teoria do Funcional da Densidade (DFT¹) para calcular propriedades geométricas e eletrônicas da MET em suas formas neutra, monoprotonada e biprotonada. Enquanto Prathiksha *et al.* (2022) utilizou a *Ab Initio Molecular Dynamics* para explorar os efeitos da solvatação aquosa nessa mesma molécula.

Apesar dessas contribuições, a solvatação aquosa do HCl.MET e a influência específica do íon cloreto na estabilidade do fármaco em meio aquoso e em nível molecular permanece pouco explorada, especialmente no que se refere à combinação de técnicas de DFT com métodos dinâmicos mais avançados. Essa lacuna na literatura justifica a abordagem adotada neste trabalho.

Figura 1 - Fórmula estrutural do HCl.MET.



Fonte: Os autores.

Diante disso, este estudo utilizou a DFT, que descreve a densidade eletrônica como uma variável que contém toda a informação necessária para descrever o estado fundamental do sistema (Capelle, 2006; Hohenberg; Kohn, 1964), para otimizar a estrutura do HCl.MET no vácuo.

Além disso, empregou o *output* da DFT na Dinâmica Molecular de Car-Parrinello (CPMD²), um método de simulação *ab initio* que combina mecânica clássica e mecânica quântica (Car; Parrinello, 1985), para simular dinamicamente a estrutura da HCl.MET no vácuo e em solução aquosa.

Os resultados obtidos com DFT e CPMD serão analisados e comparados com estudos experimentais e teóricos.

¹ DFT é a sigla em inglês de “Density Functional Theory”.

² CPMD é a sigla em inglês para “Car-Parrinello Molecular Dynamics”.

PROCEDIMENTOS DE TRABALHO

A DFT é um método da mecânica quântica amplamente utilizado para estudar sistemas de muitos corpos, como átomos, moléculas e sólidos. Em vez de resolver diretamente a equação de Schrödinger para múltiplos elétrons, a DFT baseia-se na existência de um funcional universal da densidade eletrônica, simplificando o tratamento de sistemas quânticos complexos. Isso permite prever, de forma mais eficiente, propriedades físicas e químicas, como a energia de ligação molecular e a estrutura eletrônica de sólidos (Capelle, 2006; Hohenberg; Kohn, 1964; Kohn, 1999).

Para tornar os cálculos mais viáveis, a DFT adota a aproximação de Born-Oppenheimer, que separa os movimentos nucleares e eletrônicos, permitindo uma descrição mais eficiente dos sistemas quânticos (Born; Oppenheimer, 1927).

O desenvolvimento das equações de Kohn-Sham representou um avanço significativo, pois permitiu incluir os efeitos de muitos corpos por meio de orbitais auxiliares, superando limitações dos métodos de Hartree e Hartree-Fock, que tratam principalmente os efeitos de troca, mas não capturam com precisão os efeitos de correlação eletrônica. Além disso, a capacidade da DFT de representar sistemas com densidades não uniformes a torna essencial para modelar materiais e interações moleculares complexas (Kohn, 1999; Kohn; Sham, 1965).

Os cálculos da DFT foram realizados empregando-se o funcional de troca-correlação empírico altamente parametrizado M06-2X, acompanhado do conjunto de bases de Pople 6-311++G(d,p).

Os resultados obtidos na otimização com a DFT foram utilizados como *input* na CPMD, um método de simulação *ab initio* que combina mecânica clássica e quântica (Car; Parrinello, 1985).

Na resolução dos cálculos da CPMD, a energia total do sistema de íons e elétrons é uma função da variável clássica para os íons e da variável quântica para os elétrons. O tratamento *ab initio* dos elétrons e o tratamento clássico dos núcleos é unificado na formulação de uma lagrangiana estendida de Car e Parrinello (1985), L_{CP} , dada pela equação (1).

$$L_{CP} = \frac{\mu}{2} \sum_{i=1}^m \dot{\langle \psi_i(r) \rangle}^2 + \frac{1}{2} \sum_I M_I \dot{R}_I^2 - E_{KS}[\{\psi_i\}, \{R_I\}] + \sum_{i,j=1}^m \Lambda_{ij} (\langle \psi_j \rangle - \delta_{ij}) \quad (1)$$

Sendo μ um parâmetro de massa fictícia, que controla a adiabaticidade do sistema impossibilitando as

trocas entre a parte eletrônica e o subsistema iônico da molécula. M_I é a massa iônica e E_{KS} é o funcional da energia potencial de Kohn e Sham (1965). Λ_{ij} é um conjunto de multiplicadores de Lagrange que asseguram o cumprimento das restrições de ortonormalidade.

Neste enfoque, o cálculo da estrutura eletrônica é feito auto consistentemente de modo que as funções de onda eletrônica sigam adiabaticamente o movimento dos elétrons considerados na superfície de Born-Oppenheimer (Blöchl; Parrinello, 1992).

Os elétrons fazem oscilações pequenas em relação ao estado fundamental. Tal grau de liberdade só é possível com a inclusão de uma massa fictícia que deve ser escolhida para impedir que o sistema transfira energia entre os graus de liberdades eletrônicos e nucleares (Aguiar; Camargo; Oliveira, 2009; Aguiar; Oliveira, 2019).

A simulação computacional realiza a integração numérica das equações de movimento da dinâmica Newtoniana de segunda ordem usando métodos de diferença finita, semelhantemente utilizado na dinâmica molecular clássica. A adiabaticidade do sistema pode ser controlada pela inclusão de termostatos nos subsistemas eletrônicos e iônicos, mantendo a temperatura constante (Blöchl; Parrinello, 1992).

Para manter a temperatura do subsistema iônico constante durante toda a simulação, foram utilizados os termostatos de Nosé (1984) e Hoover (1985), que mantiveram a temperatura a 300 K. O ensemble estatístico utilizado foi o NVT, no qual o número de partículas, o volume e a temperatura são fixos, enquanto a energia do sistema pode flutuar (Andersen, 1980).

Uma minimização será realizada para garantir que os elétrons alcancem o mínimo global de energia, ou seja, a superfície de Born-Oppenheimer. Nesse projeto, cálculos de dinâmica serão realizados para uma trajetória considerando um tempo de algumas dezenas de picossegundos.

Como forma de manter a adiabaticidade do sistema, faremos testes para o valor da massa fictícia (μ), considerada como um parâmetro de ajuste. Para a expansão das funções de onda do sistema, serão utilizadas ondas planas com energia de corte de 25 Ry. A experiência prévia garante que este é o valor que melhor se adequa às condições do sistema (Lourenço *et al.*, 2023; Pereira *et al.*, 2020; Santin *et al.*, 2016).

Para a simulação *ab initio* no vácuo, foi utilizada uma caixa cúbica de 10 Å. Já para a realizada em meio

aquoso, foi utilizada uma caixa cúbica de 12 Å com quarenta moléculas de água.

Foi utilizado o pseudopotencial *ultra-soft* de Vanderbilt (Vanderbilt, 1990), que permite reduzir a quantidade de funções de onda necessárias para descrever elétrons de valência, tornando os cálculos mais eficientes sem perder precisão.

RESULTADOS

Na Tabela 1, encontram-se os valores dos comprimentos médios de ligação dos átomos da HCl.MET no vácuo calculados com CPMD e DFT e a respectiva diferença percentual ($E_{\%V}$) entre esses valores obtidos através da Equação 2.

$$E_{\%V} = \frac{X_{CPMD} - X_{DFT}}{X_{CPMD}} \cdot 100\% \quad (2)$$

No qual X_{CPMD} e X_{DFT} são, respectivamente, os comprimentos de ligação no vácuo obtidos com CPMD e DFT.

Tabela 1 - Comparação entre os resultados da CPMD e da DFT para os comprimentos médios das ligações dos átomos da HCl.MET no vácuo.

Átomos	X_{CPMD} (Å)	X_{DFT} (Å)	$E_{\%V}$ (%)
C-H	1,1051	1,09106	1,2672
Cl1-H6	2,0570	2,03986	0,8333
Cl1-H10	2,0956	1,95547	6,6869
N18-C2	1,3325	1,31706	1,1587
N18-C3	1,3504	1,34479	0,4154
N19-C2	1,3553	1,34250	0,9444
N19-H6	1,0633	1,04114	2,0841
N19-H7	1,0223	1,01008	1,1953
N20-C2	1,3829	1,36545	1,2618
N20-H8	1,0194	1,00721	1,1958
N20-H9	1,0195	1,00790	1,1378
N21-C3	1,3558	1,32590	2,2053
N21-H10	1,0584	1,05170	0,6330

Átomos	X_{CPMD} (Å)	X_{DFT} (Å)	$E_{\%}$ (%)
N21-H11	1,0199	1,00695	1,2697
N22-C3	1,3716	1,35257	1,3874
N22-C4	1,4749	1,45611	1,2740
N22-C5	1,4679	1,45307	1,0103

Fonte: Os autores.

Na Tabela 2, encontram-se os valores dos comprimentos médios de ligação dos átomos da HCl.MET no vácuo e em solvente aquoso calculados com CPMD e a respectiva diferença percentual ($E_{\%S}$) entre esses valores obtidos através da Equação 3.

$$E_{\%S} = \frac{X_{CPMD} - X_{SOL}}{X_{CPMD}} \cdot 100\% \quad (3)$$

No qual X_{SOL} representa os comprimentos de ligação obtidos em solvente aquoso.

Tabela 2 - Comparação entre os resultados da CPMD para os comprimentos médios das ligações dos átomos da HCl.MET no vácuo e em solvente aquoso.

Átomos	X_{CPMD} (Å)	X_{SOL} (Å)	$E_{\%S}$ (%)
C-H	1,1051	1,1044	0,0603
Cl1-H6	2,0570	6,3295	207,7054
Cl1-H10	2,0956	4,2647	103,5073
N18-C2	1,3325	1,3292	0,2477
N18-C3	1,3504	1,3518	0,1037
N19-C2	1,3553	1,3655	0,7526
N19-H6	1,0633	1,0292	3,2070
N19-H7	1,0223	1,0239	0,1565
N20-C2	1,3829	1,3678	1,0919
N20-H8	1,0194	1,0224	0,2943
N20-H9	1,0195	1,0283	0,8632
N21-C3	1,3558	1,3614	0,4130
N21-H10	1,0584	1,0331	2,3904

Átomos	X_{CPMD} (Å)	X_{SOL} (Å)	$E_{\%}$ (%)
N21-H11	1,0199	1,0274	0,7354
N22-C3	1,3716	1,3589	0,9259
N22-C4	1,4749	1,4716	0,2237
N22-C5	1,4679	1,4706	0,1839

Fonte: Os autores.

Na Tabela 3, encontram-se os valores dos ângulos médios de ligação dos átomos da HCl.MET no vácuo e em solvente aquoso calculados com CPMD e a respectiva diferença percentual ($E_{\%A}$) entre esses valores obtidos através da Equação 3.

$$E_{\%A} = / \frac{\varphi_{CPMD} - \varphi_{SOL}}{\varphi_{CPMD}} / \cdot 100\% \quad (4)$$

No qual φ_{CPMD} e φ_{SOL} são, respectivamente, os ângulos de ligação obtidos com CPMD no vácuo e em solvente aquoso.

Tabela 3 - Comparação entre os resultados da CPMD para os ângulos médios das ligações dos átomos da HCl.MET no vácuo e em solvente aquoso.

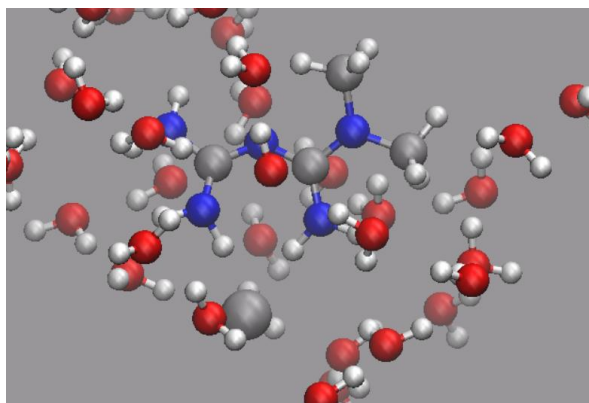
Átomos	φ_{CPMD} (°)	φ_{SOL} (°)	$E_{\%A}$ (%)
H-C-H	108,58	108,73	0,1406
N22-C5-H12	110,47	110,65	0,1612
N22-C5-H13	110,24	110,42	0,1653
N22-C5-H14	110,27	110,49	0,2009
N22-C4-H15	109,83	109,83	0,0056
N22-C4-H16	109,64	109,84	0,1834
N22-C4-H17	109,72	109,79	0,0656
C3-N22-C4	119,96	120,73	0,6348
C3-N22-C5	121,84	121,37	0,3905
C4-N22-C5	116,82	116,27	0,4705
Cl1-H10-N21	100,96	162,09	37,7096
C3-N21-H10	117,75	124,05	5,0842

Átomos	φ_{CPMD} (°)	φ_{SOL} (°)	$E_{\%A}$ (%)
C3-N21-H11	120,66	118,20	2,0799
H10-N21-H11	114,60	112,75	1,6414
N18-C3-N21	121,80	125,48	2,9366
N18-C3-N22	118,26	115,82	2,1091
N21-C3-N22	119,54	118,29	1,0572
C2-N18-C3	125,62	128,45	2,2072
H6-Cl1-H10	42,26	55,47	23,8192
Cl1-H6-N19	95,04	160,92	40,9421
C2-N19-H6	116,25	123,41	5,8039
C2-N19-H7	118,93	116,52	2,0648
H6-N19-H7	116,26	111,89	3,9007
C2-N20-H8	118,38	119,37	0,8243
C2-N20-H9	118,96	115,22	3,2429
H8-N20-H9	115,69	116,52	0,7153
N18-C2-N19	117,94	128,69	8,3493
N18-C2-N20	124,42	114,43	8,7372
N19-C2-N20	117,28	116,50	0,6666

Fonte: Os autores.

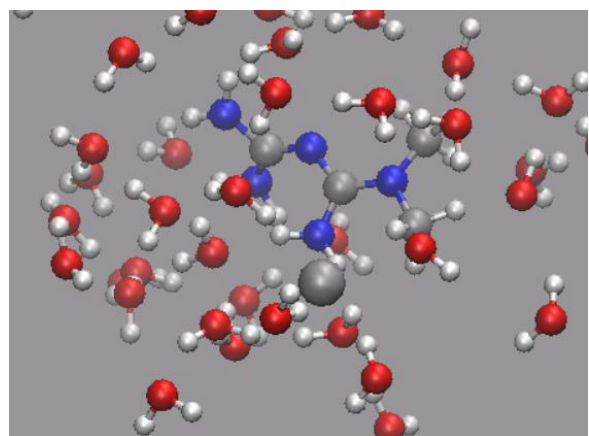
A fim de exemplificar os resultados da CPMD em meio aquoso, as figuras 2 e 3 mostram, respectivamente, o primeiro e o último passo da simulação. Nessas figuras, os átomos brancos representam os hidrogênios, os cinzas (superiores) os carbonos, o cinza (inferior) o cloro, os azuis os nitrogênios e os vermelhos os oxigênios.

Figura 2 - Visualização do primeiro passo da solvatação aquosa do HCl.MET usando a CPMD.



Fonte: Os autores.

Figura 3 - Visualização do último passo da solvatação aquosa do HCl.MET usando a CPMD.



Fonte: Os autores.

DISCUSSÃO

Tanto na Tabela 1, quanto na Tabela 2, devido à pouca variação entre os comprimentos médios de ligações carbono-hidrogênio obtidos nas simulações, optou-se por trabalhar apenas com a média desses valores.

De modo semelhante, na Tabela 3, devido à pouca variação entre os ângulos médios de ligações hidrogênio-carbono-hidrogênio, optou-se por trabalhar apenas com a média desses valores.

Tomando como base a Tabela 1, é notável que a comparação entre os comprimentos médios de ligação obtidos por DFT e CPMD no vácuo evidencia uma boa consistência entre os dois métodos, com variações percentuais inferiores a 2% para a maioria das ligações, indicando que ambas as abordagens são eficazes na descrição estrutural do HCl.MET em seu estado fundamental.

No entanto, destaca-se que as ligações entre o íon cloreto e os hidrogênios (especialmente Cl1-H10) apresentaram discrepâncias mais elevadas, sugerindo que a dinâmica eletrônica e nuclear tratada pela CPMD capta efeitos da movimentação eletrônica e da interação intermolecular que não são plenamente representados pela DFT estática.

Ao considerar o meio aquoso, os dados da Tabela 2 revelam variações substanciais nas interações do cloreto com os hidrogênios. O alongamento expressivo dessas ligações (com variações percentuais superiores a 100%) sugere a ocorrência de rupturas ou substituições das ligações de hidrogênio inicialmente presentes no vácuo. Isso é evidenciado pela posição do íon cloreto na Figura 3 estar completamente deslocado dos hidrogênios 6 e 10.

Além disso, os ângulos de ligação também sofreram alterações, principalmente na vizinhança do íon cloreto (como Cl1-H10-N21 e Cl1-H6-N19) e dos grupos amina (como C3-N21-H10, N18-C2-N19 e N19-C2-N20), indicando reorientação espacial da molécula em meio aquoso.

Este resultado corrobora com o papel da água como solvente altamente competitivo, capaz de reorganizar a rede de interações intermoleculares por meio de sua capacidade de formar ligações de hidrogênio com grupos polares do soluto.

CONCLUSÕES

Este trabalho evidenciou a relevância da modelagem computacional baseada em DFT e CPMD para a compreensão da influência do ambiente solvente sobre a estrutura molecular do HCl.MET. A abordagem adotada permitiu visualizar efeitos conformacionais sutis, que são difíceis de serem acessados por técnicas experimentais ou métodos estáticos.

Em especial, destacou-se a capacidade da solvatação aquosa de induzir reorganizações estruturais em regiões específicas da molécula, com impacto direto sobre sua estabilidade e potencial de interação com outros sistemas moleculares.

Os achados aqui relatados apontam para a importância de considerar o meio em que o fármaco está inserido ao se avaliar suas propriedades estruturais e eletrônicas. Isso pode ter implicações práticas no desenvolvimento de formulações mais estáveis e eficazes, além de auxiliar na predição de comportamento em meio biológico.

Assim, este relato contribui não apenas para o entendimento específico da molécula estudada, mas também fortalece o uso de simulações *ab initio* como ferramentas complementares na pesquisa farmacêutica e físico-química.

Como desdobramento, após esses resultados parciais, futuros estudos pretendem estudar diversos solventes, analisar as energias de Gibbs de ligação, verificar as energias dos orbitais moleculares e identificar e quantificar a formação de ligações de hidrogênio entre a HCl.MET e a água.

AGRADECIMENTOS

Esta pesquisa foi desenvolvida com o apoio financeiro do Programa Próprio de Bolsas da UEG e com o apoio técnico do Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis (GQTEA).

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, A. S. N.; CAMARGO, A. J.; OLIVEIRA, S. S. Dinâmica molecular de Car-Parrinello. **Revista Processos Químicos**, v. 3, n. 5, p. 59-72, 2 jan. 2009. DOI: <https://doi.org/10.19142/rpq.v3i5.88>.
- AGUIAR, A. S. N.; OLIVEIRA, S. S. Controle da Adiabaticidade Quântica da Simulação por Dinâmica Molecular de Car-Parrinello da Molécula do Dimetilcarbonato. **Revista Processos Químicos**, v. 13, n. 25, p. 95-104, 27 ago. 2019. DOI: <https://doi.org/10.19142/rpq.v13i25.486>.
- ANDERSEN, H. C. Molecular dynamics simulations at constant pressure and/or temperature. **The Journal of Chemical Physics**, v. 72, n. 4, p. 2384-2393, 15 fev. 1980. DOI: <https://doi.org/10.1063/1.439486>.
- BLÖCHL, P. E.; PARRINELLO, M. Adiabaticity in First-Principle Molecular Dynamics. **Physical Review B**, v. 45, p. 9413, 1992. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.45.9413>.
- BORN, M.; OPPENHEIMER, R. Zur Quantentheorie der Molekeln. **Annalen der Physik**, v. 389, n. 20, p. 457-484, 14 jan. 1927. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/andp.19273892002>.
- CAPELLE, K. A bird's-eye view of density-functional theory. **Brazilian Journal of Physics**, v. 36, n. 4a, p. 1318-1343, dez. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-97322006000700035>.
- CAR, R.; PARRINELLO, M. Unified approach for molecular dynamics and density-functional theory. **Physical Review Letters**, v. 55, p. 2471-2474, 1985. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.55.2471>.
- DESAI *et al.* Surfactant-Mediated Dissolution of Metformin Hydrochloride Tablets: Wetting Effects Versus Ion Pairs Diffusivity. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 103, n. 3, p. 920-926, mar. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.23852>.
- GOLAN *et al.* **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. ISBN 978-85-277-2599-6. Disponível em: [https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/978-85-277-2600-9/epubcfi/6/10\[%3Bvnd.vst.idref%3Dcopyright\]/4/76/2](https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/978-85-277-2600-9/epubcfi/6/10[%3Bvnd.vst.idref%3Dcopyright]/4/76/2). Acesso em: 08 abr. 2025.
- GUAN *et al.* The Effect of Metformin on Polycystic Ovary Syndrome in Overweight Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **International Journal of Endocrinology**, v. 2020, p. 1-12, 16 set. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/5150684>.
- HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas. **Physical Review**, v. 136, n. 3B, p. B864-B871, 9 nov. 1964. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>.
- HOOVER, W. G. Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions. **Physical Review A**, v. 31, n. 3, p. 1695-1697, 1 mar. 1985. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevA.31.1695>.
- KOHN, W. Nobel Lecture: Electronic structure of matter—wave functions and density functionals. **Reviews of Modern Physics**, v. 71, n. 5, p. 1253-1266, 1 out. 1999. DOI: <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.71.1253>.
- KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. **Physical Review**, v. 140, n. 4A, p. A1133-A1138, 15 nov. 1965. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>.
- LANGMAIER *et al.* Extreme Basicity of Biguanide Drugs in Aqueous Solutions: Ion Transfer Voltammetry and DFT Calculations. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 120, n. 37, p. 7344-7350, 22 set. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.6b04786>.
- LIPINSKI *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, p. 4-17, dez. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.019>.
- LOURENÇO *et al.* Studies on charge transfer of enalapril maleate: from solid-state to molecular dynamics. **Journal of Molecular Modeling**, v. 29, n. 6, 3 jun. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00894-023-05597-2>.
- NOSÉ, S.; A unified formulation of the constant temperature molecular dynamics methods. **The Journal of Chemical Physics**, v. 81, p. 511, 1984. DOI: <https://doi.org/10.1063/1.447334>.
- NOUBIGH, A.; OMAR, A. A.; ABDERRABBA, M. The solvent effect, preferential solvation of metformin hydrochloride in binary mixed solvents of methanol/ethanol + water mixtures from 278.15 K to 323.15 K. **South African Journal**

of **Chemical Engineering**, v. 52, p. 104–110, abr. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sajce.2025.01.007>.

PEREIRA *et al.* Estudo de Dinâmica Molecular da Reação do Intermediário Criegee CH₂OO com o NO₂ sob Efeito da Temperatura. **Revista Processos Químicos**, v. 14, n. 27, p. 17-28, 2020. DOI: <https://doi.org/10.19142/rpq.v14i27.586>.

PERLOVICH, G. L.; VOLKOVA, T. V.; BAUER-BRANDL, A. Towards an understanding of the molecular mechanism of solvation of drug molecules: A thermodynamic approach by crystal lattice energy, sublimation, and solubility exemplified by paracetamol, acetanilide, and phenacetin. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 95, n. 10, p. 2158–2169, out. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.20674>.

PRADO, L. D.; ROCHA, H. V. A. Solid State in the Pharmaceutical Industry: A Brief Review. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 6, p. 2080–2112, 2015. DOI: [10.5935/1984-6835.20150123](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20150123).

PRATHIKSHA *et al.* Understanding the solvation dynamics of metformin in water using theoretical tools. **Journal of Molecular Liquids**, v. 362, p. 119678, set. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.119678>.

SANTIN *et al.* Methanol solvation effect on the proton rearrangement of curcumin's enol forms: an ab initio molecular dynamics and electronic structure viewpoint. **Journal of Physical Chemistry C**, v. 120, p. 19923–19931, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.6b02393>.

SERAJUDDIN, A. T. M. Salt formation to improve drug solubility. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 59, n. 7, p. 603–616, jul. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.05.010>.

TRIGGLE *et al.* Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases? **Metabolism**, v. 133, p. 155223, ago. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155223>.

VANDERBILT, D. Soft self-consistent pseudopotentials in a generalized eigenvalue formalism. **Physical Review B**, v. 41, n. 11, p. 7892–7895, 15 abr. 1990. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.41.7892>.

WEI *et al.* Crystal Structure and Tautomerism Study of the Mono-protonated Metformin Salt. **Bulletin of the Korean Chemical Society**, v. 35, n. 12, p. 3495–3501, 20 dez. 2014. DOI: <https://doi.org/10.5012/bkcs.2014.35.12.3495>.