

Energias eletrônicas e constantes espectroscópicas do dímero da carbamazepina do polimorfo P1.

Antonio Lucas Ferreira Junior^{1,*} (PG), Valter Henrique da Silva¹ (PQ), Luciano Ribeiro¹ (PQ).

¹Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas, Universidade Estadual de Goiás, Caixa Postal 459, 75001-970 Anápolis, GO, Brasil, juniorclaudinolucas@hotmail.com

Uma propriedade farmacocinética das drogas é a biodisponibilidade, na qual a indústria farmacêutica busca sua otimização, e atualmente existe um grande interesse pelo o polimorfismo. A carbamazepina (CBZ) é um exemplo de fármaco com diversidade polimórfica, e é considerado um protótipo de estrutura para estudo de polimorfismo. A CBZ tem pouca solubilidade em água e é altamente permeável no trato intestinal, desta forma possui limitações, devido sua solubilidade. Acredita-se que a solubilidade da CBZ é diretamente afetada por suas formas polimórficas. Devido a esta dificuldade, este trabalho propõe explorar, do ponto de vista teórico, os parâmetros geométricos e energéticos que podem vir a influenciar a solubilidade da CBZ, correlacionando com a cristalização de suas formas polimórficas. Para compreender o polimorfo da CBZ-P1 calcularemos suas propriedades estruturais e energéticas.

Palavras-Chave: Carbamazepina. Dímeros.CEP. Função analítica. Constantes espectroscópicas.

Introdução

A carbamazepina(CBZ) é um medicamento anticonvulsivo, pó branco cristalino, quase inodoro e exibe classificação polimórfica(Araujo et. al.,2012). Sua nomenclatura sistemática segundo a IUPAC (União Internacional da Química pura e aplicada) é 5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida e sua fórmula molecular é $C_{15}H_{12}N_2O$, e seu peso molecular $236,27g.mol^{-1}$ (Swarnalatha et. al., 2015).

A CBZ é utilizada sozinha ou em combinação com outros medicamentos para controlar certos tipos de convulsões em pacientes com epilepsia(Grzesiak et. al.,2003). É também usada para o tratamento de neuralgia do trigêmeo (uma condição que causa a dor do nervo facial)(Giron,2001).

Material e Métodos

A forma analítica utilizada nesse trabalho foi aRydberggeneralizada.Esta forma é representada pela Equação 1.

$$V_R = -D_e(1 + \sum_i^n a_i \rho^i) \exp(-a_i \rho), \quad (1)$$

ou mais explicitamente

$$V_{\rho} = -D_e(1 + a_1\rho + a_2\rho^2 + a_3\rho^3 + a_4\rho^4 + a_5\rho^5 + a_6\rho^6) \exp(-a_i\rho), \quad (2)$$

sendo que, $\rho = R - R_{eq}$ é o deslocamento da posição de equilíbrio, D_e é a energia de dissociação e os a_i ($i = 1$ até 6, onde i representa os graus do polinômio) são os coeficientes a serem ajustados pelo GSA (Esteves et. al., 2006).

Uma representação do dímero da CBZ poliformo P1 pode ser observada na Figura 1. Nessa representação a distância de R_{eq} é igual à distância de equilíbrio do dímero CBZ-P1.

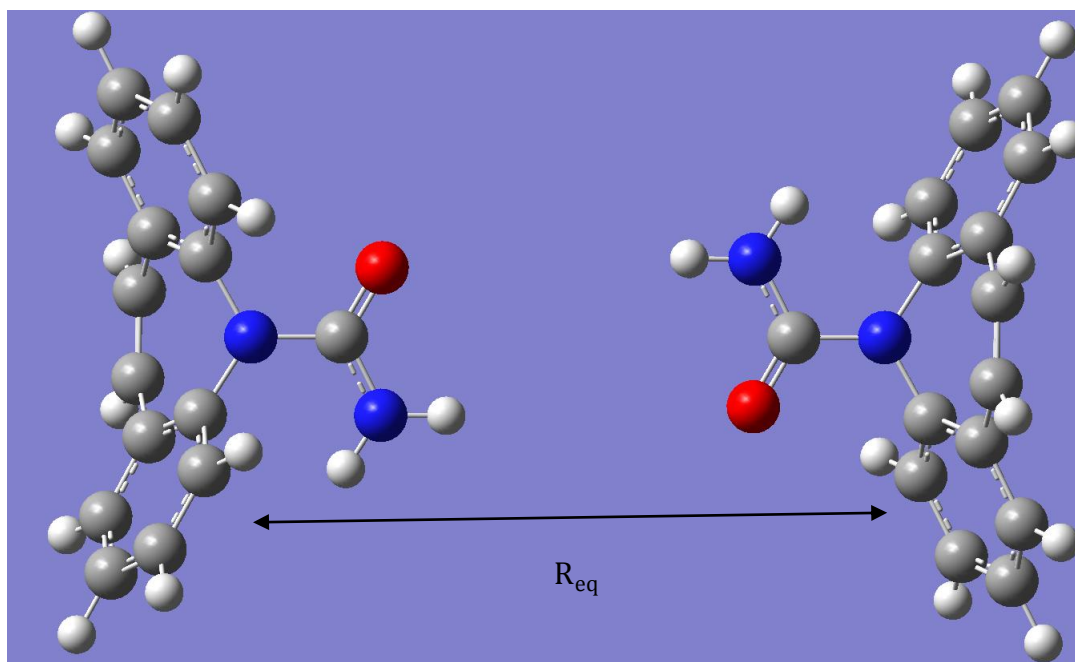


Figura 1- Dímero da CBZ P1 no vácuo.

Resultados e Discussão

As energias eletrônicas para o dímero da CBZ do polimorfo P-1 foram feitas no nível de b3lyp com a base 6-311++G. Todos os cálculos foram realizados no software Gaussian 09 e utilizamos da infraestrutura do grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis (QTEA).

Na Figura 2 constatamos visualmente que a CEP do dímero CBZ-P1 apresenta boa reprodução. Destacamos a posição de equilíbrio do dímero em torno de 1,8Å.

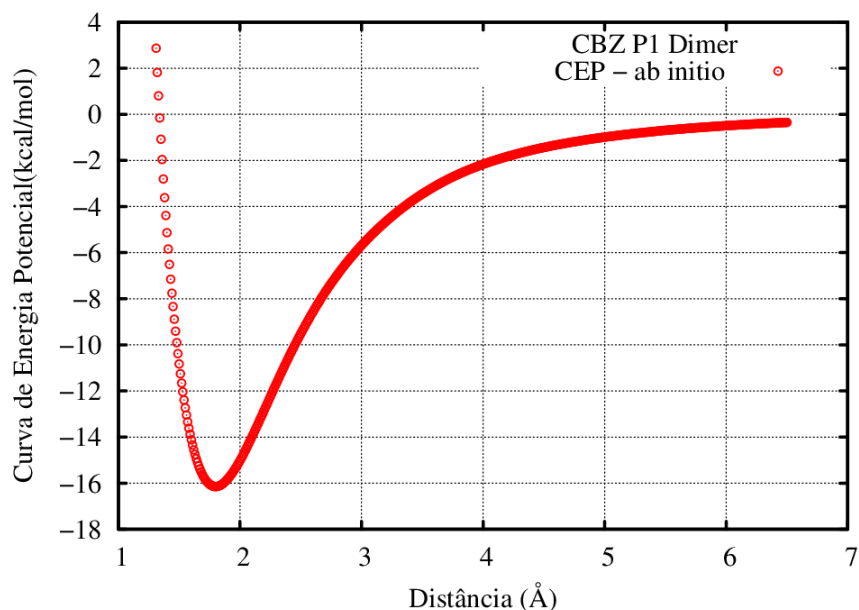


Figura 2- Curva de Energia Potencial do dímero CBZ do poliformo P1.

A Figura 3 apresenta o ajuste da função analítica, Equação 2, aos dados calculados da Figura 1, a linha azul representa a função analítica ajustada, os círculos azuis a energias *ab initio* e a linha vermelha representa o erro ponto a ponto no ajuste.

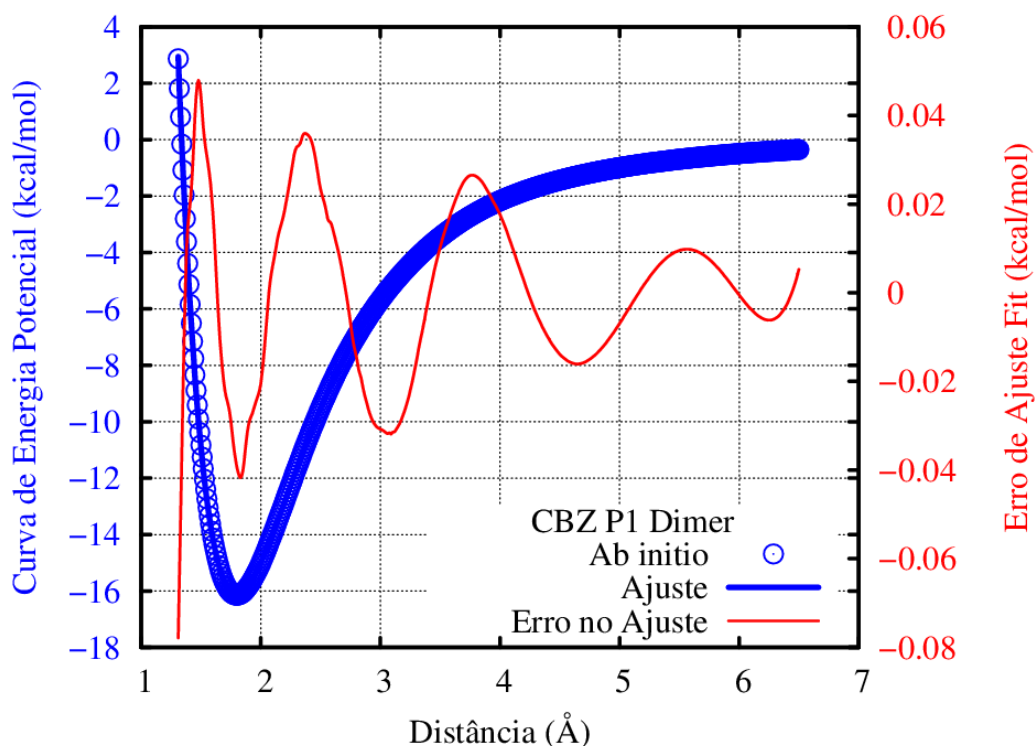


Figura 3- CEP com erro no ajuste usando a função Rydberg de ordem 6 na CBZ -P1.

A Figura 4 apresenta a região de mínimo global da curva de energia potencial. Observe que o ajuste feito com a função analítica Rydberg de ordem 6 mapeia a região de mínimo global da CEP com eficiência. Essa informação é importante, já que usaremos a metodologia de Dunham (Dunham J.L., 1932) com as informações da Tabela 1 para calcular as constantes espectroscópicas desse sistema.

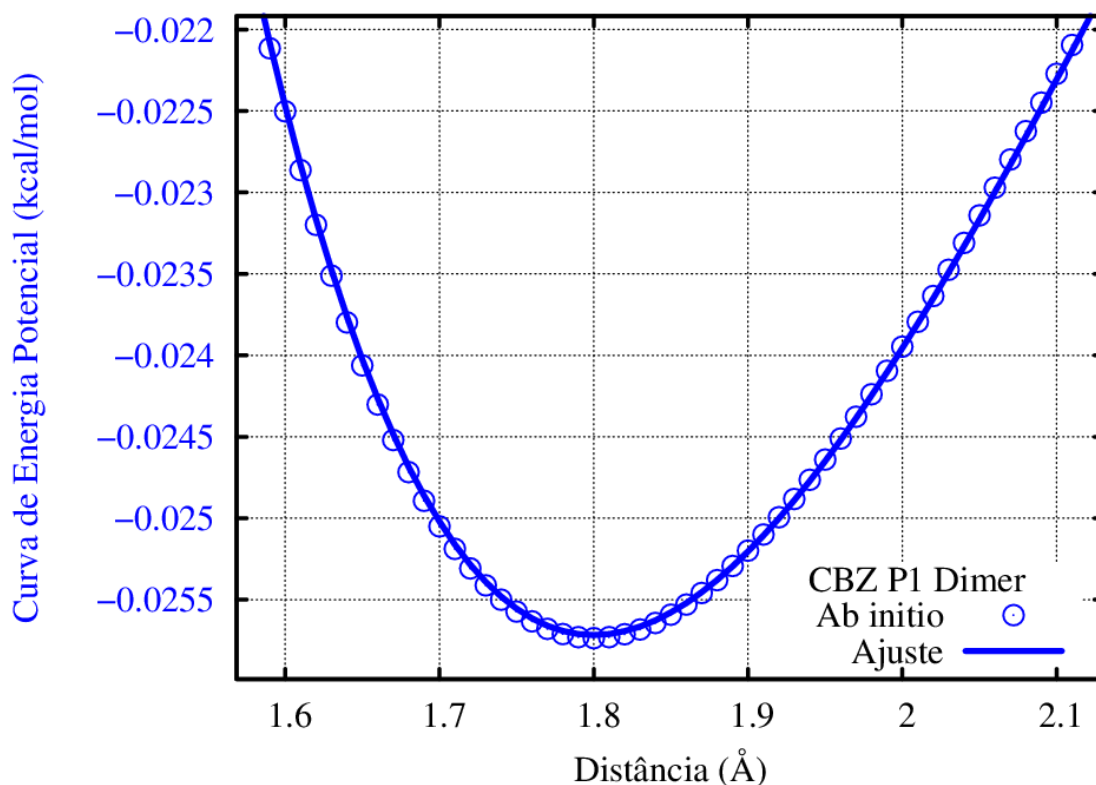


Figura 4 – Região de mínimo global da curva de energia potencial, em destaque a distância de equilíbrio em 1.8 Å.

Tabela 1- Os parâmetros de obtidos no ajuste da CEP pela Equação 1 na CBZ P1, as unidades de energia estão em Hartree e a distancia é medida em Angstrom.

CBZ P1	
a_0	1.78017
a_1	-0.69296
a_2	0.38585
a_3	0.27641
a_4	-0.16488
a_5	0.03488
a_6	0.02621
D_e	1.80000
R_{eq}	0.000493575
EneRef	1.78017
Chi-Quad	7.098D-10

A Tabela 1 apresenta as informações do ajuste feito na CEP. Destacamos o valor da distância de equilíbrio o dímerno que convertendo foi de 1.798 Å.

A Tabela 2 demonstra os resultados das constantes de força e espectroscópicas obtidos utilizando a metodologia de Dunhamna CBZ-P1, comprovando sua eficácia e qualidade nos resultados adquiridos.

Tabela 2- Constantes de força e espectroscópicas obtidas do polimorfo P1 da carbamazepina.

CBZ-P1	
f_2 (J·m ⁻²)	5.2049D+01
f_3 (J·m ⁻³)	-2.3996D+12
f_4 (J·m ⁻⁴)	7.5796D+22
B_e (cm ⁻¹)	4.4042D-02
ω_e (cm ⁻¹)	8.6477D+01
$\omega_e x_e$ (cm ⁻¹)	3.7196D-01
$\omega_e y_e$ (cm ⁻¹)	3.0395D-03
α_e (cm ⁻¹)	2.3765D-04
α_{ee} (cm ⁻¹)	2.3769D-04
y_e (cm ⁻¹)	3.8237D-07

Considerações Finais

O ajuste da CEP através da função analítica de Rydberg de 6ª ordem apresentou uma boa concordância com o potencial *ab initio* calculado para a carbamazepina no polimorfo P1. Comprovamos que o Método de Dunham possui um grande vigor para a obtenção das propriedades espectroscópicas de dímeros da CBZ.

Como perspectivas iremos construir também as curvas de energia potencial dos outros polimorfos da CBZ e por seguinte obter suas constantes espectroscópicas.

Agradecimentos

Os autores agradecem a UEG e a FAPEG pelo suporte dado para a realização desta pesquisa.

Referências

Swarnalatha, N., Gunasekaran, S., Muthu, S. & Nagarajan, M. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy Molecular structure analysis and spectroscopic characterization (FT-IR and FT-Raman) techniques and quantum chemical calculations.** *Spectrochim. Acta Part a Mol. Biomol. Spectrosc.*137, 721–729 (2015).

Grzesiak, A. L., Lang, M., Kim, K. & Matzger, A. J. **Comparison of the Four Anhydrous Polymorphs of Carbamazepine and the Crystal Structure of Form I.** *J. Pharm. Sci.*92, 2260–2271 (2003).

Esteves, C. S., de Oliveira, H. C. B., Ribeiro, L., Gargano, R. & Mundim, K. C. **Modeling diatomic potential energy curves through the generalized exponential function.** *Chem. Phys. Lett.*427, 10–13 (2006).

de Araujo, G. L. B., Pitaluga, A., Antonio, S. G., Santos, C. de O. P. & Matos, J. do R. **Polimorfismo na produção de medicamentos.** *Rev. Ciencias Farm. Basica e Apl.*33, 27–36 (2012).

Giron D., **Investigations of polymorphism and pseudopolymorphism in pharmaceuticals by combined thermoanalytical techniques.** *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry.*, v.64, p. 37–60,2001.

Dunham J. L. **Phys Rev** 1932, 41, 721.