



Universidade de Évora - Instituto de Investigação e Formação Avançada

Programa de Doutoramento em Química

Tese de Doutoramento

**Estudo da mobilidade de fármacos em água - uma
abordagem experimental e teórica**

Felisberto Mendes

Orientador(es) | João P. Prates Ramalho

Luís Filipe Martins

Évora 2024



Universidade de Évora - Instituto de Investigação e Formação Avançada

Programa de Doutoramento em Química

Tese de Doutoramento

**Estudo da mobilidade de fármacos em água - uma
abordagem experimental e teórica**

Felisberto Mendes

Orientador(es) | João P. Prates Ramalho
Luís Filipe Martins

Évora 2024



A tese de doutoramento foi objeto de apreciação e discussão pública pelo seguinte júri nomeado pelo Diretor do Instituto de Investigação e Formação Avançada:

Presidente | ou M. M. L. Ribeiro Carrott M. Ribeiro Carrott (Universidade de Évora)

Vogais | Alfredo Jorge Palace Carvalho (Universidade de Évora)
Bruno Miguel Silva Faria (Universidade do Minho)
Luís Filipe Martins (Universidade de Évora) (Orientador)
Manuel Luís Sousa Matos Lopes (Universidade de Lisboa - Faculdade de Ciências)
Rafaela Nascimento Martins (Universidad de Barcelona)

DEDICATÓRIA

Dedicado este trabalho à minha mãe Joana Mendes da Silva, à minha esposa Leila D. Monteiro Furtado, aos meus filhos e aos meus irmãos.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi realizado na Universidade de Évora e marca um trajeto construído ao longo dos anos e concretizado no desenvolvimento desta temática.

O desenvolvimento deste trabalho deve-se, muito à supervisão do Professor Doutor Luís Filipe Guerreiro Martins, que não só deu a sua orientação científica, como também foi acompanhando e estimulando a maturação da consciência investigativa, que fui adquirindo ao longo da elaboração desta tese. Devo-lhe ainda toda a prontidão e a dedicação com que solucionou os problemas, de várias ordens, que foram surgindo durante a realização dos trabalhos, quer experimental, quer a nível computacional.

Outros contributos, relevantes e dignos de registos, são os do Professor Doutor João Paulo Cristóvão Almeida Prates Ramalho nos cálculos relacionados com as simulações computacionais.

Ainda algumas instituições, familiares e colegas foram, em vários momentos, apoios indispensáveis. A todos o meu agradecimento:

Ao CAMÕES INSTITUTO DA COOPERAÇÃO E DA LÍNGUA, IP do qual fui bolseiro, agradeço o apoio financeiro, condição fundamental para a realização desta tese.

Ao Laboratório de Centro de Química de Évora da Universidade de Évora (agora LAQV-REQUIMTE, pólo de Évora), agradeço a boa colaboração da diretora do curso de doutoramento em Química, à Professora Doutora Manuela Ribeiro Carrott, e o apoio dos elementos do Grupo de Propriedades de Misturas: Previsão e Termodinâmica (promPT), nomeadamente, aos investigadores Rafaela Nascimento, Lucas Grillo Celia-Silva, Liciane Plouvier Celia-Silva. Bem ajam todos.

À minha família, reservo um agradecimento muito especial por ter suportado a minha ausência durante esses anos.

Dirijo um agradecimento particular ao colega Dilson Fernandes da Cruz Pereira pela leitura do trabalho e as sugestões para o seu melhoramento e pela amizade sempre presente. Agradeço igualmente aos meus colegas da Universidade de Cabo Verde: (à Coordenação do Grupo Disciplinar de Química), em especial, aos professores Tomás Tavares, Arlindo Monteiro e Maria Lissa Gonçalves, por terem lecionado as disciplinas sob minha responsabilidade, durante a minha ausência. O apoio desses colegas e familiares foi fundamental.

RESUMO

Estudo de mobilidade de fármacos em água - uma abordagem experimental e teórica

A presença de compostos biologicamente ativos provenientes da indústria farmacêutica tem sido crescente em matrizes ambientais e em estações de tratamento de águas residuais. Métodos de prevenção, legislação específica, e métodos de remediação têm sido desenvolvidos para minimizar os danos ambientais inerentes. Entretanto, muitos dos fármacos atualmente utilizados ainda não têm as suas propriedades de transporte bem descritas na literatura. Tendo em conta a sua importância para o desenvolvimento de modelos de dispersão e distribuição no ambiente e também para a conceção e dimensionamento de métodos de remoção das águas residuais, o conhecimento da mobilidade desses fármacos em soluções aquosas assume uma enorme relevância do ponto de vista científico e técnico. Neste trabalho, foi estudada a mobilidade em solução aquosa de dois fármacos anti-inflamatórios não esteroides (cetoprofeno e ibuprofeno), um antipirético (acetaminofeno), um antiepilético (carbamazepina), um beta-bloqueador (atenolol) e vitamina B₃ (nicotinamida) através da medição dos seus coeficientes de difusão mútua em água, a diluição infinita e, em alguns casos, a outras concentrações, em função da temperatura, usando o método de dispersão de Taylor. Os coeficientes de intradifusão dos mesmos solutos em água na mesma gama de temperatura e concentração também foram determinados por simulação pelo método de Dinâmica Molecular (Molecular Dynamics). A análise das trajetórias de simulações permitiu o estudo da estrutura das moléculas de solventes em torno do soluto e sua interação mútua, o que também foi abordado pelos cálculos da mecânica quântica (DFT). A Carbamazepina apresenta valores de coeficientes de difusão superiores ao esperado, considerando o seu peso molecular e dimensão, enquanto o ibuprofeno, o cetoprofeno e o atenolol apresentam tendências opostas, sendo esses factos criticamente influenciados pelas diferentes interações soluto-solvente envolvendo cada soluto. A carbamazepina parece ter uma interação particularmente fraca com água, enquanto o cetoprofeno, o ibuprofeno e o atenolol são capazes de interagir fortemente com o solvente. Tanto a simulação de dinâmica molecular como os resultados de DFT confirmam essa hipótese.

Palavras-chave: Fármacos, Água, coeficientes de difusão, método de dispersão de Taylor, Dinâmica Molecular.

ABSTRACT

Studying the mobility of pharmaceuticals in water - an experimental and theoretical approach

The presence of biologically active compounds from the pharmaceutical industry has been increasing in environmental matrices and wastewater treatment plants. Prevention methods, specific legislation, and remediation methods have been developed to minimize the inherent environmental damage. However, many of the drugs currently used do not yet have their transport properties well described in the literature. Considering their importance for the development of dispersion and distribution models in the environment and also for the design and scaling of wastewater removal methods, knowledge of the mobility of these drugs in aqueous solutions is extremely important from a scientific and technical point of view. In this study, the mobility in aqueous solution of two non-steroidal anti-inflammatory drugs (ketoprofen and ibuprofen), an antipyretic (acetaminophen), an antiepileptic (carbamazepine), a beta-blocker (atenolol) and vitamin B₃ (nicotinamide) by measuring their mutual diffusion coefficients in water, at infinite dilution and, in some cases, at other concentrations, as a function of temperature, using the Taylor dispersion method. The intra-diffusion coefficients of the same solutes in water in the same temperature and concentration range were also determined by simulation using the Molecular Dynamics method. Analysis of the simulation trajectories allowed the study of the structure of the solvent molecules surrounding the solute and their mutual interaction, which was also addressed by quantum mechanics (DFT) calculations. Carbamazepine shows higher than expected diffusion coefficient values, considering its molecular weight and size, while ibuprofen, ketoprofen and atenolol show opposite trends, these facts being critically influenced by the different solute-solvent interactions involving each solute. Carbamazepine seems to have a particularly weak interaction with water, while ketoprofen, ibuprofen and atenolol are able to interact strongly with the solvent. Both the molecular dynamics simulation and the DFT results confirm this hypothesis.

Keywords: Drugs, Water, diffusion coefficients, Taylor dispersion method, Molecular dynamics.

ÍNDICE GERAL

DEDICATÓRIA	I
AGRADECIMENTOS	II
RESUMO	IV
ABSTRACT	V
ÍNDICE GERAL	VI
Lista de tabelas	VIII
Listas de figuras.....	X
Lista de siglas e abreviaturas	XII
CAPÍTULO I.....	1
1 INTRODUÇÃO.....	2
1.1 Contextualização e Justificação do Tema.....	2
1.2 Métodos utilizados na remoção dos fármacos	5
1.3 Objetivos do trabalho de investigação e características do estudo	6
1.4 Fármacos estudados	6
1.4.1 Cetoprofeno	7
1.4.2 Ibuprofeno.....	8
1.4.3 Carbamazepina.....	9
1.4.4 Atenolol	10
1.4.5 Acetaminofeno.....	11
1.4.6 Nicotinamida.....	11
CAPÍTULO II.....	14
2 COEFICIENTE DE DIFUSÃO.....	15
2.2 Métodos experimentais para determinação de coeficientes de difusão em líquidos	16
2.3 Método de dispersão de Taylor.....	17
CAPÍTULO III	19
3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL E QUIPAMENTO	20
3.1 Princípio do método experimental.....	20
3.1.1 Descrição do equipamento utilizado.....	20
3.1.2 Tubo de difusão	23
3.1.3 Sistema de fluxo.....	23
3.1.4 Válvula de injeção	23
3.1.5 Controlo de temperatura e termostatização de temperatura.....	24
3.1.6 Refratómetro	25
3.1.7 Aquisição de dados	25
3.1.8 Preparação das soluções de fluxo e de injeção	26

3.1.9 Operação do equipamento.....	27
3.2 Análise e tratamento dos dados	28
3.2.1 Ajuste computacional dos dados experimentais	28
CAPÍTULO IV	37
4 PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL	38
4.1 Química computacional e simulação por dinâmica molecular	38
4.1.1 Princípio da simulação de dinâmica molecular (MD)	40
4.1.2 Campos de forças – OPLS	42
4.1.2.1 Interações intra-moleculares	43
4.1.2.2 Interações inter-moleculares	44
4.3 Detalhes das simulações	45
4.4 Cálculo de Coeficiente de difusão	48
4.5 Funções de distribuição radial (<i>RDF</i>) e número de ligação de hidrogénio.....	50
4.6 Energia de Gibbs de solvatação e a teoria do funcional da densidade (<i>DFT</i>)	50
CAPÍTULO V	53
5 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS EXPERIMENTAIS	54
5.1 Apresentação dos resultados experimentais	54
5.2 Discussão dos resultados	59
5.2.1 Estimativa de coeficientes de difusão	66
CAPÍTULO VI.....	70
6 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS DAS SIMULAÇÕES ...	71
6.1 Apresentação dos resultados das simulações	71
6.1.1 Coeficientes de intra-difusão	71
6.1.2 Funções de distribuição radial (<i>RDF</i>).....	73
6.1.3 Ligações de hidrogénios	78
6.1.4 Teoria do Funcional de Densidade (<i>DFT</i>)	84
6.2 Discussão dos resultados	84
CAPÍTULO VII.....	93
7 CONCLUSÃO.....	94
8- BIBLIOGRAFIA.....	95

Lista de tabelas

Tabela 1 Dimensões dos parâmetros do equipamento utilizado para a determinação do coeficiente de difusão mútuo.....	20
Tabela 2 Características dos componentes das misturas	27
Tabela 3 Densidades do sistema nicotinamida em água em função da fração molar do soluto e da temperatura (T) medido através do referido densímetro.	32
Tabela 4 Parâmetros obtidos e utilizados nos cálculos das densidades do sistema nicotinamida/água em função da fração molar e da temperatura.	32
Tabela 5 A zona de trabalho do equipamento de medição de coeficientes de difusão mútua e o respetivo caudal para a solução de fluxo para cetoprofeno, ibuprofeno, carbamazepina e atenolol em água em diluição infinita e a três diferentes temperaturas.	34
Tabela 6 A zona de trabalho de equipamento de medição de coeficientes de difusão mútua e o respetivo caudal para a solução de fluxo para o sistema nicotinamida/água em diluição infinita e a três diferentes temperaturas.	34
Tabela 7 A zona do trabalho do equipamento de medição de coeficiente de difusão mútua para acetaminofeno em água em função da fração molar do soluto e a três diferentes temperaturas.....	35
Tabela 8 A zona de trabalho de equipamento de medição de coeficientes de difusão mútua e o respetivo caudal para a solução de fluxo para o sistema nicotinamida/água a outras frações molares do soluto a 298,15 K.....	35
Tabela 9 Coeficientes de difusão mútua (D_{12}) de cetoprofeno, ibuprofeno, carbamazepina, atenolol e nicotinamida (1) em água (2), a diluição infinita em função da Temperatura (T) determinados pelo método de dispersão de Taylor. $x_{1,ref}$ são frações molares dos solutos em que as determinações foram feitas (frações molares de referência).....	55
Tabela 10 Coeficientes de difusão mútua (D_{12}) de acetaminofeno (1) em água (2) em função da fração molar do soluto e a três diferentes temperaturas determinado pelo método de dispersão de Taylor. $x_{1,ref}$ são as frações molares do soluto em que as determinações foram feitas (frações molares de referência do soluto).	57
Tabela 11 Coeficientes de difusão mútua (D_{12}) de sistema nicotinamida (1) em água em função da fração molar do soluto à temperatura de 298,15K determinado pelo método de dispersão de Taylor. $x_{1,ref}$ são as frações molares do soluto em que as determinações foram feitas (frações molares de referência).	57
Tabela 12 A estimativa da energia de ativação de difusão (E_D) e fator pré-exponencial de difusão (A_D) de cetoprofeno, ibuprofeno, carbamazepina, atenolol, nicotinamida e acetaminofeno em água na gama de temperatura de 298,15 - 318,15 K, determinado a partir dos resultados de coeficientes de difusão mútua obtidos experimentalmente.....	58
Tabela 13 Coeficientes de difusão mútua dos sistemas em estudo, a diluição infinita e a três diferentes temperaturas (298,15 K, 308,15 K e 318,15 K) em função do inverso da massa molar do soluto.	65
Tabela 14 Razões estimadas de raios hidrodinâmicos (R_h), raios de colisão (R_c) e a sua razão para todas os solutos estudados neste trabalho.	66
Tabela 15 Coeficientes de difusão dos fármacos (1) em água (2) determinado por método de estimativa de Wilke-Chang a diluição infinita e a três diferentes temperaturas. Também são apresentados todos os desvios dos coeficientes de difusão experimentais (<i>Destimat</i> – <i>DexpDexp</i>).	68
Tabela 16 Coeficientes de intra-difusão (D_I) de cetoprofeno, ibuprofeno, carbamazepina, atenolol, nicotinamida ou acetaminofeno (1) em água em diluição	

infinita ou em $x_1 = 0,001$ (acetaminofeno em função da temperatura determinada por simulação de dinâmica molecular usando, para cetoprofeno, ibuprofeno e atenolol soluto neutro e ionizado. Também são apresentados todos os desvios dos coeficientes de difusão experimentais (***Dsiml*** – ***DexpDexp***)..... 72

Tabela 17 Número total de ligações de hidrogénio entre o soluto e a água e densidade numérica por molécula (número de ligações de hidrogénio por volume molecular) para cada soluto a 298,15 K. 83

Tabela 18 Energia de Gibbs de solvatação de cada soluto em água obtidos por cálculos de *DFT*..... 84

Listas de figuras

Figura 1 Estrutura molecular de cetoprofeno.	8
Figura 2 Estrutura molecular de ibuprofeno.	9
Figura 3 Estrutura molecular de carbamazepina.	10
Figura 4 Estrutura molecular de atenolol.	11
Figura 5 Estrutura molecular de acetaminofeno.	11
Figura 6 Estrutura molecular de nicotinamida	12
Figura 7 Esquema de fluxo do equipamento utilizado para a determinação de coeficiente de difusão mútua.	21
Figura 8 - Fotografia de um aspeto geral do equipamento.	21
Figura 9 Curvas de respostas típicas do detetor IR (sinal vs tempo) para os sistemas (cetoprofeno/água) (a), (ibuprofeno/água) (b), (carbamazepina/água) (c), (atenolol/água) (d), (acetaminofeno/água) (e) e (nicotinamida/água) (f).	33
Figura 10 Representação esquemática da ideia das condições periódicas do sistema [97] [97].	42
Figura 11 Representação esquemática do potencial Lennard-Jones [100].	44
Figura 12 MSD calculado para o sistema ibuprofeno/água à 298,15.	48
Figura 13 Região isolada para regressão linear do sistema ibuprofeno/água a 298,15 K.	49
Figura 14 Logaritmo natural dos coeficientes de difusão mútua a diluição infinita de cetoprofeno (vermelho), ibuprofeno (laranja), carbamazepina (preto), atenolol (azul) acetaminofeno (amarelo) ou nicotinamida (verde) em água em função do inverso da temperatura, determinados pelo método de dispersão de Taylor.	56
Figura 15 Coeficientes de difusão mútua de acetaminofeno em água em função da fração molar do soluto na gama de temperatura de 298,15 – 318,15 K determinado pelo método de dispersão de Taylor.	56
Figura 16 Coeficientes de difusão mútua de nicotinamida em água em função da fração molar do soluto à temperatura de 298,15 K determinado pelo método de dispersão de Taylor.	58
Figura 17 Comparação entre os coeficientes de difusão mútua do sistema acetaminofeno/água em função de fração molar do soluto a 298,15 K determinados experimentalmente pelo método de dispersão de Taylor no presente trabalho (circulo preto) e por Ribeiro <i>at al.</i> (circulo azul) [66].	59
Figura 18 Coeficientes de difusão mútua dos sistemas em estudo, a diluição infinita e a três diferentes temperaturas (298,15 K, 308,15 K e 318,15 K) em função do inverso da massa molar do soluto.	64
Figura 19 Funções de distribuição radial da água (centro de massa) em torno de átomos selecionados de cetoprofeno a) e c) e ibuprofeno b) e d). a) e b) são para solutos neutros; e c) e d) para espécies ionizados a diluição infinita e 298,15 K. Os códigos dos átomos são apresentados na Figura 25.	75
Figura 20 Comparação das <i>RDF</i> da água (centro de massa) em torno de átomos selecionados de cetoprofeno em linhas contínuas e ibuprofeno em linhas tracejadas [a] solutos neutros e b) para espécies ionizadas]. Em a) Amarelo: a água <i>RDF</i> /HOH; verde: a água <i>RDF</i> /OOH; vermelho: a água <i>RDF</i> /OC; azul: a água <i>RDF</i> /OAC Em b), a água <i>RDF</i> /OAC- para o cetoprofeno é apresentado é a amarelo. Os códigos dos átomos são apresentados na Figura 25.	75
Figura 21 Funções de distribuição radial da água (centro de massa) em torno de átomos selecionados de carbamazepnia [a]), atenolol [b]), acetaminofeno [c]) e nicotinamida	

[d] a diluição infinita e 298,15 K. Os códigos dos átomos são apresentados na Figura 25.	77
Figura 22 Funções de distribuição radial da água (centro de massa) em torno de átomos selecionados dos solutos estudados a diluição infinita e a 298,15 K, organizadas por grupo/átomo: a) oxigénio do carbonilo; b) hidrogénio do NH ₂ e NH; c) hidrogénio do hidroxilo. Laranja: carbamazepina; amarelo: acetaminofeno; preto: atenolol; roxo: atenolol (NH); azul: nicotinamida;vermelho: cetoprofeno (linha tracejada:cetoprofeno ionizado). Os códigos dos átomos são apresentados na Figura 25.	78
Figura 23 Comparação das <i>RDF</i> da água (centro de massa em torno de átomos de hidrogénio do hidroxilo (OH) de cetoprofeno (vermelho) e hidrogénio da amida (NH ₂ ou NH) de carbamazepina (verde), atenolol (amarelo), acetaminofeno (azul) e nicotinamida (preto). Os códigos dos átomos são apresentados na Figura 25.	78
Figura 24 Número médio de ligações de hidrogénio entre cada grupo de soluto e água por aceitador/dador para o cetoprofeno [espécie neutra, a); espécie ionizada, b)], ibuprofeno [espécie neutra, c); espécie ionizada, d)], carbamazepina [e)], atenolol [espécie neutra, f); espécie ionizada, g)] acetaminofeno [h)], e nicotinamida [i)] a três temperaturas diferentes (resultados de simulações MD).	83
Figura 25 Códigos e cargas atómicas de alguns átomos relevantes para cetoprofeno ibuprofeno e atenolol (tanto na forma neutra como ionizada) e também para carbamazepina, acetaminofeno e nicotinamida utilizadas nas simulações de MD.	91

Lista de siglas e abreviaturas

ϕ – Fator de associação da água

ϕ_i – Ângulo do diedro

\bar{t}_{id} – Tempo de residência ideal

σ_{id}^2 – Variância ideal

a_0 – Raio do tubo de difusão

c – Concentração

$C_{1,F}$ – Concentração do soluto na solução de fluxo

Cl⁻ - Ião cloreto

D_{AB}^0 – Coeficiente de difusão mútua do soluto A em concentração muito baixas no solvente B (ou a diluição infinita)

D – Coeficiente de difusão

D_l – Coeficientes de intra-difusão

D_{12} – Coeficiente de difusão mútua

DFT – Teoria do funcional da densidade

E – Energia

ETAR – Estação de tratamento de águas residuais

f – Ângulo de fase

F_i – Força de um sistema de átomos interagindo entre si

\mathbf{i} – Vetor unitário

k – Constante de Boltzmann

K_r – Constante de força de estiramento

K_θ – Constante da flexão do ângulo

LogP - Logaritmo do coeficiente de partição do soluto entre dois solventes

M_B – Massa molecular do solvente B

MC – Monte Carlo

MD – Dinâmica molecular

M_m – Massa molar do soluto

M_m^{-1} – Inverso da massa molar do soluto

MSD – Desvio quadrático médio

N – Número de partículas ou de átomos

N_l - número de moles do soluto (1) na amostra em excesso daqueles presentes no mesmo volume do fluxo.

Na⁺ - Íon sódio

NPT – Número de moles, pressão e temperatura constantes

NVT – Número de moles, volume e temperatura constantes

OPLS - *Optimized potentials for liquid simulations*

OPLS-AA - *Optimized potentials for liquid simulations all atoms*

OPLS-UA - *Optimized potentials for liquid simulations united atoms*

PEG-400 – Polietilenoglicol 400

PID - Proporcional-Integral-Diferencial

pK_a – Logaritmo de constante de acidez

pK_b - Logaritmo de constante de basicidade

PME - *Particle Mesh Ewald*

q – Carga

r – Raio

R_c – Raio de colisão

R_c – Raio de enrolamento helicoidal do tubo de difusão no método de Taylor

RDF – Função de distribuição radial

r_{eq} – Distância de equilíbrio de cada ligação

R_h – Raio hidrodinâmico

r_i – Posições dos átomos

T – Temperatura absoluta

t – Tempo

UV – Radiação ultravioleta

V(r) - Potencial em função da distância r

V_A – Volume molar do soluto A à temperatura de ebulição normal

V_i – Coeficiente de Fourier

x_{1,Ref} – Fração molar de referência

ε₀ – Permissividade elétrica no vácuo

η – Viscosidade

θ_{eq} – Ângulo de equilíbrio de cada ângulo

ξ – Número aleatório

σ – Distância finita onde o potencial entre partículas é nulo

φ – Ângulo do diedro

χ - Fração molar

ε – Mínimo do fosso do potencial de Lennard-Jones

CAPÍTULO I

1 INTRODUÇÃO

1.1 Contextualização e Justificação do Tema

Os fármacos são provavelmente as substâncias químicas mais importantes em uso na vida quotidiana. Contribuem para o bem-estar coletivo da população e têm sido os maiores responsáveis pelo aumento da esperança média de vida no último século. Existem milhares de produtos farmacêuticos disponíveis pertencentes a centenas de categorias terapêuticas. O consumo de produtos farmacêuticos vem crescendo de forma constante em todo mundo nas últimas décadas, causando um crescimento significativo do mercado dessas substâncias, cuja receita total passou de $3,68 \times 10^8$ € em 2001 para $1,5 \times 10^{12}$ € em 2022 [1, 2]. Uma vez consumidos por seres humanos e animais, os produtos têm de ser excretados (na sua forma original ou derivada), sendo conduzidos através dos sistemas de esgotos urbanos para as estações de tratamento de águas residuais (ETAR) das cidades. O uso intensivo de produtos farmacêuticos implica pois, que grandes quantidades dessas substâncias são libertadas diariamente nos sistemas de águas residuais através da excreção em urina e fezes, pela descarga de efluentes industriais e hospitalares, ou ainda pelo lançamento direto na rede de esgotos (devido a má gestão das sobras de medicamentos [3]). A maioria de estações de tratamento de águas residuais (ETAR) são projetadas para remover principalmente os macropoluentes (presentes nas águas residuais em grandes quantidades), sendo os produtos farmacêuticos removidos com eficiências muito variáveis, normalmente entre 2 a 100 %, dependendo da estrutura química, do tipo de tratamento empregado, da composição das águas residuais a tratar, das condições climáticas e das condições de operação do processo [4, 5]. Isso significa que um número considerável de produtos farmacêuticos lançados no sistema de esgotos não são removidos pelas ETAR, podendo contaminar o meio recetor de água [6]. É comum a deteção de quantidades apreciáveis de fármacos nas estações de tratamento de águas residuais de centros urbanos [7], nas águas de abastecimento público [8], no ambiente, nomeadamente, em sedimentos, em reservatórios de águas superficiais subterrâneas e nos solos [9]. Na Alemanha detetou-se o fármaco sulfametoxazol em concentrações na faixa de $\mu\text{g.L}^{-1}$; nos Estados Unidos da América, em amostras de águas superficiais, foram detetados antibióticos de diversas classes, como tetraciclina, sulfonamidas, macrolídeos, fluoroquinolonas, lincomicina, trimetoprim e tilosina [10]; no Brasil foram detetados anti-inflamatórios, analgésicos e outros fármacos em amostras de efluentes das ETAR em

concentração de ng.L^{-1} [9, 11] e no Reino Unido foram detetadas no ambiente aquático fármacos cujas as concentrações excederam 1 ng.L^{-1} [12]. Não obstante os seus efeitos benéficos comprovados, os fármacos resultantes de efluentes das ETAR podem rapidamente tornar-se poluentes nocivos para a fauna e flora aquáticas como xenobióticos acidentais e, em última análise, para os seres humanos através da bioacumulação, que fornece doses adicionais prejudiciais para o corpo humano [13].

Após a descarga de qualquer poluente para o ambiente, é importante conhecer o seu destino e as suas características de transporte, bem como a sua distribuição entre todos os compartimentos ambientais. O recurso aos modelos de dispersão, transporte e distribuição tornou-se uma estratégia muito útil e muitos modelos diferentes têm sido propostos nas últimas décadas, desde o trabalho seminal de MacKay e coautores [14 – 16]. No caso dos produtos farmacêuticos, as descargas são geralmente efetuadas em águas superficiais e os modelos concebidos para acompanhar e prever o seu destino e dispersão devem ter em conta, não só os fenómenos físicos relacionados com a dispersão (transporte em massa na solução, sorção nos solos, sedimentos, coloides e biota, evaporação da água ou do solo para o ar, etc), mas também os fenómenos químicos (foto-degradação, biodegradação e hidrólise) que podem transformar os compostos originais em novos compostos com diferentes propriedades [4, 17, 18]. O desenvolvimento e aplicação destes modelos implica conhecer algumas propriedades físicas e químicas fundamentais das substâncias envolvidas, tais como, para os fenómenos físicos, a constante de Henry, coeficiente de partição de sedimentos/água, coeficiente de partição octanol/água e o coeficiente de difusão do fármaco, tanto em solução aquosa como em meios confinados dentro de sedimentos e coloides. Conhecer a mobilidade dos fármacos (dado pelo coeficiente de difusão) nos meios líquidos é, assim, um contributo importante para prever a sua dispersão, uma vez descarregados em águas naturais superficiais. A entrada no ambiente destes poluentes exige o recurso a modelos de previsão do seu destino ambiental, quer no que concerne à sua mobilidade em água, quer à sua capacidade de migrar para outros compartimentos ambientais.

Muitas destas propriedades não estão medidas para muitas famílias de compostos, os dados existentes apresentam uma grande dispersão ou as medidas muitas vezes se restringem a uma gama apertada de condições, usam-se muitas vezes estimativas, estratégias que, em alguns casos se revelam inadequadas para os fins a que se destinam.

O trabalho proposto incide sobre uma dessas propriedades – coeficientes de difusão em água -, estando integrado num projeto científico mais abrangente, sobre determinação e cálculo de propriedades físico-químicas de fármacos (enquanto poluentes) em água, bem como da sua remoção por diferentes métodos. As propriedades que, de uma forma integrada, se pretende estudar são igualmente imprescindíveis para o *design* de métodos de remoção, baseados em adsorção em sólidos ou extração líquido-líquido. Os coeficientes de difusão fazem parte desse conjunto de propriedades relevantes também nesse âmbito.

Neste trabalho em concreto, estudar-se-á, quer experimentalmente, quer por simulação computacional, a mobilidade de fármacos em água através da determinação de coeficientes de difusão a diferentes temperaturas e (se possível) concentrações. Estudar-se-ão algumas famílias de fármacos (anti-inflamatórios, antipiréticos, antiepiléticos, beta-bloqueantes e vitamina B₃), sendo, dentro de cada família, selecionados os compostos com afinidades estruturais entre si. Com base nos resultados experimentais, mas também na determinação de propriedades e estrutura por simulação computacional (dinâmica molecular), propõe-se racionalizar de um modo sistemático os valores de coeficiente de difusão obtidos com a estrutura molecular dos solutos a estudar. Sendo assim, foram obtidos experimentalmente os coeficientes de difusão mútua de cetoprofeno, ibuprofeno, carbamazepina, atenolol, acetaminofeno e nicotinamida em água, pelo método de dispersão de Taylor, a diluição infinita e no caso do acetaminofeno e nicotinamida, em função da composição, e em todos os casos (com exceção da nicotinamida) a três temperaturas diferentes (298,15 K 308,15 K e 318,15 K).

Não obstante os resultados para o caso da acetaminofeno, a 298,15 K, já terem sido obtidos por outros autores noutra estudo (ver seção 1.4.5), pretendeu-se alargar o conhecimento deste sistema, estudando-o a outras duas temperaturas 308,15 K e 318, 15 K, de modo a obter a energia de ativação da difusão. Para o caso da nicotinamida, o estudo em função da composição foi apenas levado a cabo à temperatura de 298,15 K.

Os coeficientes de intra-difusão para cada soluto em água nas mesmas temperaturas (e também a diluição infinita, sendo outra composição também estudada para acetaminofeno) foram determinados por simulação de dinâmica molecular.

As análises das trajetórias obtidas por dinâmica molecular permitiram também calcular parâmetros dos sistemas que ajudam a elucidar a natureza, intensidade e direccionalidade das interações soluto-solvente, bem como a estrutura das soluções. Por outro lado, os cálculos efetuados recorrendo à Teoria do Funcional de Densidade (*DFT*)

permitiram conhecer melhor a energética da dissolução e correlacioná-la com os valores dos coeficientes de difusão.

1.2 Métodos utilizados na remoção dos fármacos

Ao contrário da maioria dos outros contaminantes de águas residuais (matéria orgânica e organismos patogênicos), a remoção de produtos farmacêuticos é uma tarefa particularmente exigente, não só devido à natureza destes poluentes, mas também (e principalmente) devido à sua baixa concentração [19]. Foram utilizados processos químicos, físicos e biológicos para remover este tipo de poluentes das águas residuais. Entre os processos de natureza física, a extração líquido-líquido, os processos de membrana [20] e a adsorção de sólidos são os mais importantes. Neste último caso, além dos adsorventes tradicionais, como carvão ativado, argila expandida ou *biochar*, têm sido testados alguns materiais sólidos emergentes, provando ser potenciais alternativas, como grafeno [21] e nanotubos de carbono [22]. Os processos de membrana mais promissores são a osmose inversa e a nanofiltração [23] utilizando membranas poliméricas, apesar de apenas alguns estudos envolvendo amostras reais já terem sido feitos [24].

Os processos de oxidação avançados (incluindo ozonização, oxidação de Fenton, oxidação UV e oxidação eletroquímica avançada) [24] constituem a classe mais importante de métodos químicos, enquanto os processos baseados em leitos de macrófitas [25] são um dos métodos biológicos mais utilizados para a remoção de produtos farmacêuticos. Além disso, nas últimas décadas, foram também desenvolvidos métodos combinados, tais como métodos químicos e biológicos [26] ou processos físicos e químicos [27] (por exemplo, ozonização e adsorção), numa tentativa sistemática de conciliar as vantagens de ambos os tipos de processos.

Para o *design* da maioria destes processos (especialmente os de base física) à escala industrial, conhecer algumas propriedades termodinâmicas e termofísicas dos solutos a serem removidos e da mistura soluto-solvente como um todo é de extrema importância. Duas dessas propriedades são a solubilidade em água e principalmente os coeficientes de difusão de produtos farmacêuticos em solução aquosa. Estes últimos têm a utilidade, entre outros usos, de servir de base para a estimativa de coeficientes de difusão efetivos das substâncias em meios porosos, fundamentais no dimensionamento de processos de adsorção de sólidos e em membranas porosas.

1.3 Objetivos do trabalho de investigação e características do estudo

A motivação deste trabalho surge da necessidade de obter valores experimentais de propriedades termofísicas relevantes para o *design* de processos de tratamento de afinação de efluentes que permitam a remoção de fármacos ou como parâmetros para o desenvolvimento e otimização de modelos de previsão do destino ambiental de poluentes. Tal necessidade deve-se ao facto de, na maior parte dos casos, as estações de tratamento de efluentes (ETAR) não estarem vocacionadas para a remoção de micro-poluentes, permitindo que estes estejam presentes nos efluentes e sejam descarregados nos meios recetores hídricos.

As propriedades mais relevantes para as parametrizações referidas são solubilidades em água, constantes de Henry, pressões de vapor e coeficientes de partição etanol/água, etc, mas este trabalho incide sobre a mobilidade dos poluentes em água, através do conhecimento do coeficiente de difusão de fármacos em meio aquoso. Deste modo, os principais objetivos deste trabalho são:

- 1) Constituir um corpo consistente de dados de coeficientes de difusão de algumas famílias de fármacos em água, em gamas de temperatura mais alargadas do que normalmente existem na literatura.
- 2) Interpretar as tendências observadas nos valores de coeficiente de difusão obtidos em função da estrutura molecular dos fármacos estudados e na interação molecular entre as suas moléculas e a água, com base em medidas experimentais, em determinações de propriedades e estudo de estrutura por simulação molecular e o estudo da energética soluto-solvente por métodos baseados em métodos de química quântica.
- 3) Obter um conhecimento sistemático das propriedades em função da estrutura que permita melhorar as metodologias de estimativa desta propriedade para este tipo de poluentes.
- 4) Contribuir para o desenvolvimento de processos de remoção destes compostos dos meios hídricos e de modelos de previsão do destino ambiental de fármacos.

1.4 Fármacos estudados

Cetoprofeno, ibuprofeno, carbamazepina, atenolol, acetaminofeno e nicotinamida foram os fármacos selecionados para os estudos. Vários são os relatos da deteção desses

fármacos em efluentes da ETAR e em aquíferos em muitos lugares do mundo, em especial na Europa [6, 9, 12, 28 – 30], sendo alguns deles classificados como poluentes orgânicos persistentes. O potencial de disseminação destes compostos no ambiente deve ser entendido em função da sua estrutura química, o que pode ser feito através do estabelecimento de modelos de dispersão, transporte e distribuição capazes de prever o destino ambiental destes poluentes [16, 17, 31 – 33]. Mais uma vez, considerando a possível dispersão por todos os compartimentos ambientais, algumas propriedades fundamentais dos poluentes devem ser conhecidas para desenvolver, parametrizar e utilizar esses modelos, como coeficiente de partição octanol/água, constante de Henry e coeficiente de difusão em água.

1.4.1 Cetoprofeno

Cetoprofeno, ou ácido (RS)-2-(3-benzoilfenil)propanóico, faz parte do grupo dos fármacos anti-inflamatórios não esteróides, derivado do ácido fenil-propanóico. É amplamente utilizado no tratamento clínico de distúrbios dos músculos e articulações tais como a osteoartrite, tendinite, bursite, entre outras [34]. Este fármaco (cuja estrutura se apresenta na figura 1) possui um grupo carboxílico na sua estrutura, é pouco solúvel em água (51 mg/L a 298,15 K) [35], sendo um ácido fraco, com um valor de pK_a igual a 4,305 à temperatura de 298,15 K (valor estimado usando médias obtidas por vários valores da literatura) [36].

Têm sido realizados poucos estudos que envolvam a determinação do coeficiente de difusão de cetoprofeno em diferentes meios. Chi *et al.* [37], obtiveram o coeficiente de difusão mútua de cetoprofeno num gel à base de poloxâmico 407, avaliando experimentalmente a velocidade de libertação do fármaco através do uso de uma célula de difusão. O trabalho envolveu o estudo da influência de algumas variáveis de processo, como a concentração de polímero e etanol (solvente), a concentração inicial do fármaco, temperatura e pH. Verificaram um aumento de libertação do fármaco na presença do etanol (atribuída a diminuição da viscosidade do gel). Com o aumento da quantidade de cetoprofeno no gel, observaram um aumento da velocidade de libertação, entretanto uma redução do coeficiente de difusão do fármaco.

Moreno-Pérez *et al.* [38], realizaram um estudo de adsorção de cetoprofeno no interior do compósito ZnAl/biochar por modelação tridimensional de transporte de massa, o que permitiu obter coeficientes de difusão superficial do fármaco nos

compósitos [38]. Os coeficientes de difusão mútua em água necessários para o cálculo foram estimados utilizando a correlação de Wilke e Chang [39].

Tsinman *et al.* [40] estudaram a velocidade de dissolução intrínseca de fármacos de baixa solubilidade (incluindo cetoprofeno) em água em condições agitadas. O trabalho incluiu medições experimentais e também métodos de modelação, para os quais foi necessário o coeficiente de difusão dos solutos em água a 310,15 K. Os autores utilizaram uma equação empírica baseada em teorias hidrodinâmicas, obtendo um valor de $7,9 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ para o coeficiente de difusão do cetoprofeno.

Por outro lado, Kashihara *et al.* [41] determinaram experimentalmente o coeficiente de intra-difusão do cetoprofeno e de alguns produtos da sua fotodegradação em metanol.

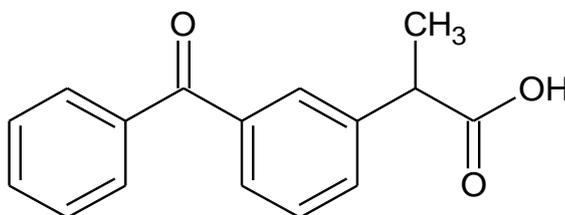


Figura 1 Estrutura molecular de cetoprofeno.

1.4.2 Ibuprofeno

Ibuprofeno, ou ácido (RS)-2-(4-isobutilfenil)propanoico, é um fármaco anti-inflamatório não esteróide, amplamente utilizado como analgésico e antipirético [42] e é um dos fármacos mais consumidos em todo mundo. É derivado do ácido fenil propanóico (possui um grupo carboxílico na sua estrutura), com a estrutura molecular mostrada na figura 2, bastante semelhante à do cetoprofeno, sendo o grupo ligado a radical fenilo a diferença entre ambos: grupo benzoílo para o cetoprofeno e *ter*-butilo para o ibuprofeno. A sua solubilidade em água é bastante limitada (21 mg/L a 298,15 K) [35]. É também um ácido fraco, com um valor de pK_a de 4,419 à temperatura de 298,15 K (valor estimado usando médias obtidas por vários valores da literatura) [36].

Neste caso, os estudos de mobilidade de ibuprofeno são um pouco mais abundantes. O estudo referido na secção anterior (adsorção de fármacos em compósitos Zn/Al/biochar) para o cetoprofeno também envolveu o ibuprofeno, tendo sido também obtido o seu coeficiente superficial nesta matriz.

Cao *et al.* [43], desenvolveram um modelo matemático para investigar a adsorção de ibuprofeno de águas residuais da indústria farmacêutica, neste caso, em carvão ativado e carvão ativado sonificado. O coeficiente de difusão do soluto em solução foi um dos parâmetros avaliados e uma série de valores estimados (de 1×10^{-10} a 10×10^{-10} m²/s) foram considerados.

Por outro lado, Gao *et al.* [44], desenvolveram um modelo baseado na teoria da difusão a partir da equação de Noyes-Whitney para simular a cinética de dissolução do ibuprofeno em água. Como a aplicação de tal modelo implica conhecer o coeficiente de difusão mútua do ibuprofeno em água, este obteve-se recorrendo a seis métodos de estimativa.

Ye *et al.* [45] estudaram os coeficientes de difusão de fármacos em vários solventes (incluindo água), usando o método de dispersão de Taylor. Entre os fármacos, também foi estudado o ibuprofeno, cujo valor de coeficiente de difusão em solução aquosa, a uma concentração saturada de $5,82 \times 10^{-4}$ mol/dm³, foi de $7,13 \times 10^{-10}$ m²/s a 298,15 K.

Por fim, Upadrashta *et al.* [46] determinaram os coeficientes de difusão de ibuprofeno em géis de agarose a 1% (p/p) a diferentes temperaturas.

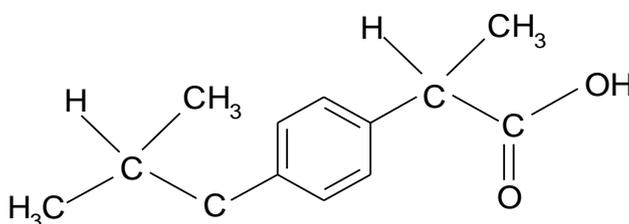


Figura 2 Estrutura molecular de ibuprofeno.

1.4.3 Carbamazepina

Carbamazepina 5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida, é um fármaco com comprovada eficiência no tratamento de epilepsia e dor neuropática e vem sendo utilizado como anticonvulsivante e antiepilético [47, 48]. Possui um grupo amida na sua estrutura molecular, conforme mostra figura 3. Carbamazepina é composto tricíclico, com baixa solubilidade em água (205 mg/L à temperatura de 310,15 K) [40].

Neste caso, o estudo de velocidades intrínsecas de dissolução de fármacos de baixa solubilidade em água em condições agitadas realizado por Tsinman *et al.* [40],

também envolveu a carbamazepina, cujo valor de coeficiente de difusão obtido foi $8,2 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$.

Em outro trabalho realizado por Beig *et al.* [49], que teve como objetivo estudar a solubilidade de carbamazepina em água com a adição de politenoglicol 400 (PEG-400) como co-solvente e também a permeabilidade através de membranas artificiais (via PAMPA) e biológicas, foi medido o coeficiente de difusão efetivo de carbamazepina, a 310,15 K, em função do teor de PEG-400, pelo método de disco rotativo.

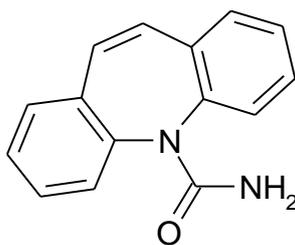


Figura 3 Estrutura molecular de carbamazepina.

1.4.4 Atenolol

O atenolol (RS)-2-{4-[2-hidroxi-3-(propano-2-ilamino)propoxi]fenil} acetamida é um dos fármacos, pertencente ao grupo dos beta-bloqueadores, mais vendido em todo mundo e que tem sido utilizado no tratamento de doenças cardiovasculares, nomeadamente hipertensão arterial e arritmia cardíaca [50]. Este fármaco, apresenta um grupo amida na sua estrutura molecular (conforme mostra a figura 4) é bastante solúvel em água ($13,30 \text{ g L}^{-1}$ à temperatura de 298,15 K [51], sendo uma base fraca e diprótica [52], com valores de pK_a do seu ácido conjugado igual a 9,49 relativo espécie monoprotonada (valor médio de quatro referências [36, 52 – 54]) e pK_a igual a 3,59 [52] relativo a espécie diprotonada.

No caso do atenolol, alguns resultados sobre a mobilidade deste fármaco em diferentes meios foram publicados, incluindo membranas porosas [55] e géis [56]. Recentemente, num trabalho dedicado ao transporte de solutos orgânicos em membranas de permuta iónica, Ma *et al.* [57], reportaram coeficientes de difusão de atenolol (também paracetamol) em água, medidos usando a técnica de *spin-echo* de RMN, em função da concentração de NaCl dissolvido. Os valores reportados nem sequer são referidos a qualquer temperatura ou composição de solutos.

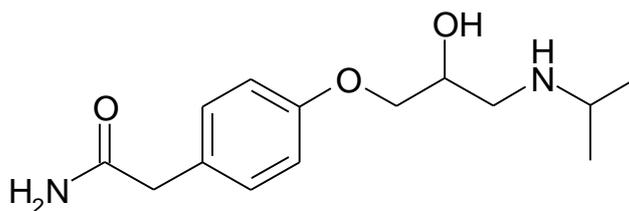


Figura 4 Estrutura molecular de atenolol.

1.4.5 Acetaminofeno

Acetaminofeno, ou N-(4-hidroxifenil)acetamida, também conhecido por paracetamol, é um fármaco analgésico e antipirético [58]. Possui um grupo amida na estrutura molecular (estrutura apresentada na figura 5). É solúvel em água (14,90 g/L à temperatura 298,15 K) [59].

A maior parte da avaliação experimental da mobilidade do acetaminofeno tem sido feita no contexto de desenvolvimento de sensores eletroquímicos [60] ou determinações voltamétricas [61, 62] para quantificação do acetaminofeno em várias classes de amostras. Coeficientes de difusão de acetaminofeno em géis poliméricos, como N-isopoliacrilamida [63] e quitosano [64], também foram relatados, assim como coeficientes de difusão aparentes em membranas microporosos [65].

Por último Ribeiro *et al.* [66], determinaram coeficientes de difusão mútua de acetaminofeno em água a 298,15 K em função da composição usando o método de dispersão de Taylor e concluíram que a fração molar do soluto ionizado é insignificante.

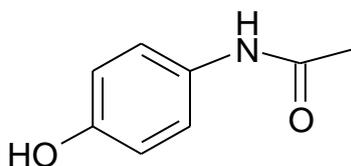


Figura 5 Estrutura molecular de acetaminofeno.

1.4.6 Nicotinamida

Nicotinamida, ou 3-piridinocarboxamida, é uma substância aparentada com a vitamina B₃ na sua forma amida (trata-se da sua forma amida, ou niacina) [67], e está envolvido numa variedade de processos biológicos, onde se destacam o metabolismo energético, a respiração celular, a síntese de colesterol e esteróides e a manutenção da

integridade do genoma [68]. A nicotinamida possui um grupo amida na sua estrutura molecular tal como carbamazepina, atenolol e acetaminofeno (figura 6) e é muito solúvel em água (500 g L^{-1} a $298,15 \text{ K}$) [69].

Neste caso, tanto quanto foi possível apurar, não existem registos de estudos sobre mobilidade envolvendo nicotinamida.

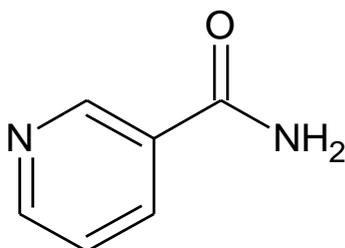


Figura 6 Estrutura molecular de nicotinamida

CAPÍTULO II

2 COEFICIENTE DE DIFUSÃO

A difusão é descrita como o processo de transferência de massa resultante do movimento aleatório das moléculas. A transferência de massa por difusão envolve a migração de moléculas de uma substância através de outra(s) sob a influência de um gradiente de concentração, gerando um fluxo líquido de moléculas. Existem muitos exemplos dessa situação no nosso cotidiano. A difusão é um fenómeno comum em gases, líquidos e sólidos, e a natureza recorre a ele para resolver problemas biológicos como por exemplo a respiração, transpiração, oxigenação sanguínea, etc. No domínio da Engenharia Química, temos como exemplo de operações onde o fenómeno da difusão é central os processos de separação, nomeadamente, a destilação, a extração líquido-líquido, a absorção gasosa, cristalização e a adsorção.

Os primeiros estudos qualitativos dos processos de transporte foram encaminhados de modo a descobrir as relações entre fluxos e as forças causadoras dos mesmos. Sendo assim, Fick baseando-se na analogia de Berthollet entre o transporte de calor e o transporte de massa, assumiu que o gradiente de concentração (expressa em unidade de massas ou moles, por unidade de volume) seria a força responsável pelo fluxo difusional. Numa mistura binária, Fick estabeleceu que o fluxo de massa de um componente é descrita pelas equações 2.1 e 2.2 [70],

$$J_i = -D \left(\frac{dc_i}{dz} \right) \mathbf{i} \quad (\text{Primeira lei de Fick}) \quad (2.1)$$

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c_i}{\partial z^2} \quad (\text{Segunda lei de Fick}) \quad (2.2)$$

onde J_i é o fluxo do componente i nas unidades de massa ou moles, por unidade de área por unidade de tempo; D é o coeficiente de difusão, c_i , é a concentração do componente i em unidades de massa ou moles por unidade de tempo e, \mathbf{i} , é o vetor unitário. Sendo que a primeira lei de Fick (Equação 2.1) aplica-se a processos em estado estacionário e segunda lei de Fick (Equação 2.2), obtida a partir da primeira, é necessária quando se abordam processos em estado transiente. A medição de fluxo de difusão nas misturas líquidas requer a escolha de um referencial adequado. O mesmo já não acontece com as medições de fluxos de calor ou de carga elétrica e, para fluxo de matéria numa

mistura sólida, uma vez que para esses casos a escolha do referencial é geralmente simples.

Fick estudou a inter-difusão de duas soluções dos mesmos componentes, mas com diferentes concentrações, e também a difusão de um sólido para a sua solução saturada. Estes coeficientes de difusão são designados, portanto, por coeficientes de inter-difusão ou coeficiente de difusão mútua [71]. Por outro lado, num sistema de um único componente, as partículas individuais no líquido puro movem-se aleatoriamente e têm a mesma probabilidade de ocupar qualquer ponto do espaço total ocupado pelo líquido. Para este caso, o coeficiente de difusão é designado por coeficiente de auto-difusão. É designado por coeficiente de intra-difusão ao coeficiente de difusão obtido quando um soluto é marcado isotopicamente e se difunde numa solução homogénea [72, 73]. No caso de sistema, estudado neste trabalho, os coeficientes de difusão mútua são representados D_{12} , significando coeficiente de difusão de 1 em 2, sendo o sistema constituído por dois componentes [74]

2.2 Métodos experimentais para determinação de coeficientes de difusão em líquidos

A medida rigorosa de coeficientes de difusão com base em gradientes de concentração é um processo complexo e demorado. Associado a isso, os valores do coeficiente de difusão são igualmente sensíveis a pequenas variações de temperatura, pressão ou vibrações mecânicas na célula de medida, podendo causar perturbações que irão influenciar nos resultados. Por essas razões, são escassos os trabalhos experimentais de determinação de coeficientes de difusão em fases líquidas.

Tendo em conta a natureza do processo de difusão, os métodos de medida dos coeficientes de difusão podem agrupar-se nas seguintes categorias:

➤ Métodos estacionários, onde a difusão ocorre numa coluna de solução, na qual se atinge o estado estacionário, sendo, pois, a concentração em cada ponto da coluna constante e independente do tempo. O exemplo mais comum é a célula de diafragma. Nesta técnica, duas soluções, com os mesmos dois componentes, mas com concentrações diferentes, encontram-se separadas por um diafragma poroso de forma a possibilitar a existência de gradiente de concentração, mas também a transferência de massa entre os dois compartimentos. Dependendo das soluções, é possível determinar o fluxo que atravessa o diafragma por unidade de tempo e assim obter o coeficiente de difusão, usando a

primeira lei de Fick. Outro conjunto de métodos estacionários é usado na medida de coeficientes de auto-difusão ou intra-difusão. Estes baseiam-se na marcação de moléculas (isotopicamente ou através de gradientes de campo magnético) e no “seguimento” do seu movimento, sendo o método de RMN *spin-echo* um dos exemplos [75, 76].

➤ Métodos de difusão livre, nos quais se forma uma fronteira de difusão bem definida entre duas soluções. Esta fronteira é horizontal e o meio mais denso é o inferior. A inter-difusão ocorre através dessa fronteira e da região onde as variações de concentração são maiores. As variações de concentração com o tempo na vizinhança da fronteira são seguidas por métodos interferométricos, medindo por exemplo o índice de refração da coluna líquida em função do tempo e da distância à fronteira de difusão inicial. Um exemplo deste método é técnico de difusómetro de Guoy [77].

➤ Métodos dinâmicos: nesta família de métodos, tem-se duas fases, uma das quais é móvel (solvente ou soluto) e a outra é injetada no fluxo da primeira. Como exemplo o método cromatográfico, no qual é baseado na técnica de dispersão de Taylor [78, 79], método utilizado neste trabalho para determinar os coeficientes de difusão mútua

2.3 Método de dispersão de Taylor

Este método foi desenvolvido a partir dos trabalhos realizados por Taylor [80], onde é feita a análise de dispersão de um pulso de um soluto num solvente em fluxo laminar num tubo de secção circular, e mais tarde complementados por Aris [81]. A referida técnica passou a ter um maior leque de aplicações após Alizadeh, *et al.* [82] demonstrarem, a partir de análise das equações que descrevem essa dispersão, que é possível dimensionar um equipamento, dito ideal, para medição de coeficientes de difusão mútua capaz de fornecer resultados com precisão, como acontece noutros métodos. Considera-se por exemplo, que o tubo de difusão é infinito, que possui uma secção circular uniforme e que as propriedades físicas das misturas não variam com a composição. Pelo facto de o método de dispersão de Taylor usar um perfil de velocidades característico do fluxo laminar para a aumentar a dispersão do soluto devido à difusão molecular causada pelo gradiente de concentração, possibilita a utilização de um só medidor de concentração fixo num ponto de espaço para monitorizar toda a dispersão do soluto. Este facto que atribui ao método uma vantagem em relação aos outros métodos utilizados para determinação de coeficientes de difusão em líquidos.

CAPÍTULO III

3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL E QUIPAMENTO

3.1 Princípio do método experimental

Como acima referido, os coeficientes de difusão mútua de cada soluto na água foram determinados pelo método de dispersão de Taylor [80]. Neste método, uma solução (um soluto num solvente) com uma concentração conhecida, é colocada a fluir, com um caudal constante, previamente selecionado (solução de fluxo), através de um longo tubo cilíndrico enrolado helicoidalmente em torno de um cilindro metálico. Numa das extremidades do tubo, um volume muito pequeno de uma solução composta pelo mesmo soluto e solvente, mas com uma concentração ligeiramente diferente (geralmente com uma maior concentração de soluto) é injetado por uma válvula de seis vias, produzindo um pulso de concentração diferente, tão semelhante quanto possível a uma função delta (δ), e é transportado pela solução de fluxo. À medida que percorre o tubo, esse pulso de composição diferente é gradualmente alargado pela ação combinada do perfil de velocidade parabólico do fluxo e da difusão. Na outra extremidade do tubo, o detetor (refratómetro diferencial) mede a diferença de índice de refração entre a solução de fluxo após a introdução do pulso e a solução inicial, sendo os resultados registados em função do tempo. A passagem do pulso através do detetor produz um sinal que, se representado ao longo do tempo, tem a forma de uma curva gaussiana, cujos dois primeiros momentos (tempo de residência, \bar{t} e variância, σ^2) são usados para calcular os coeficientes de difusão mútua.

3.1.1 Descrição do equipamento utilizado

Tabela 1 Dimensões dos parâmetros do equipamento utilizado para a determinação do coeficiente de difusão mútua.

Parâmetros	Valores
Raio interno do tubo de difusão	$4,01 \times 10^{-4}$ m
Raio de enrolamento do tubo	0,11 m
Volume de injeção	$2,0 \times 10^{-8}$ m ³
Volume da célula do detetor	8×10^{-9} m ³
Comprimento do tubo de difusão	13,216 m
Raio do tubo de conexão ao detetor	$1,144 \times 10^{-4}$ m

O aparelho utilizado neste trabalho para a medição de coeficientes de difusão, foi dimensionada com base no trabalho já realizado por de Matos Lopes [83]. Um esquema do mesmo é mostrado na figura 8, sendo as suas principais dimensões e parâmetros apresentados na tabela 1

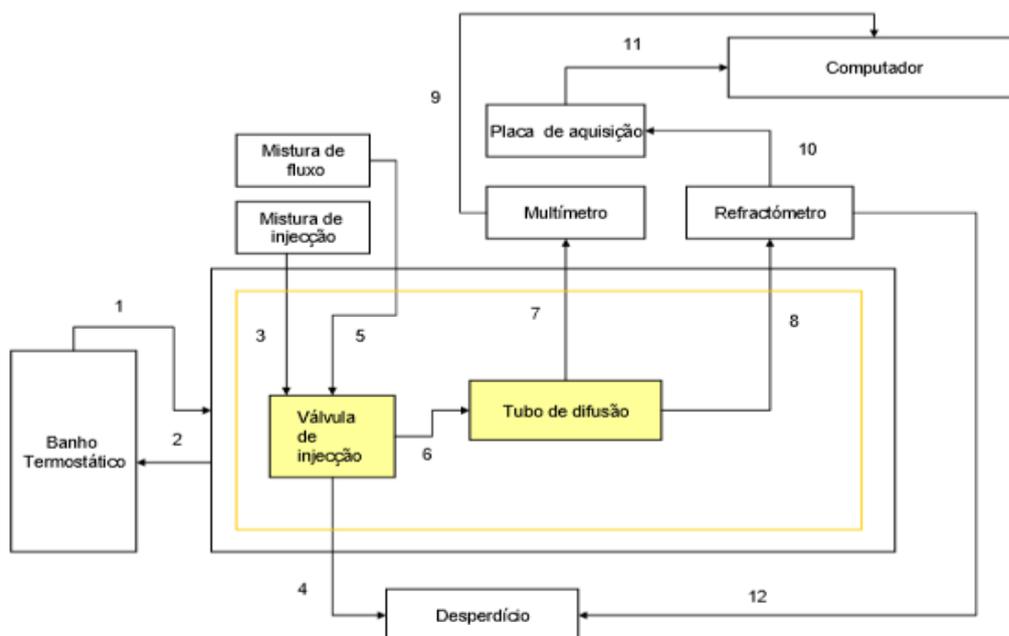


Figura 7 Esquema de fluxo do equipamento utilizado para a determinação de coeficiente de difusão mútua.

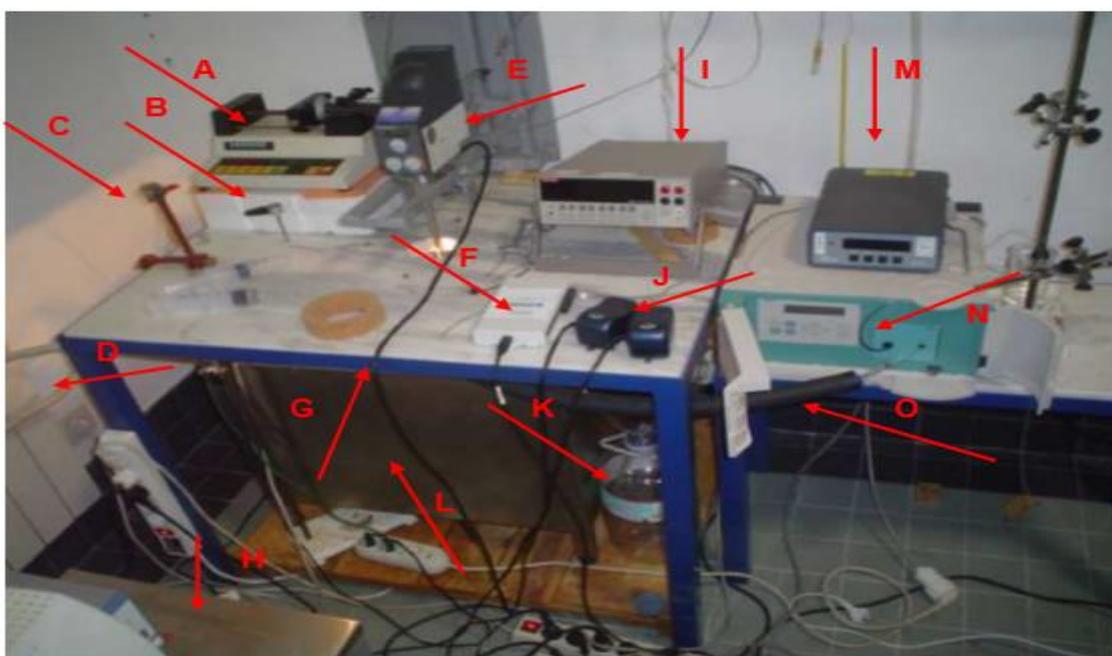


Figura 8 - Fotografia de um aspeto geral do equipamento.

As figuras 7 e 8 representam aspetos diferentes da montagem. A figura 7 representa um esquema que explica, de um modo geral, o fluxo do equipamento utilizado para a determinação do coeficiente de difusão mútua. A figura 8 é uma fotografia do aspeto geral do equipamento, onde podem ser identificados todos os componentes usados. A solução de fluxo (no nosso caso, solução aquosa de um fármaco ou água pura) é injetada, por intermédio de uma seringa colocada na bomba infusora (A), no tubo de ligação (5) à válvula de injeção que se encontra dentro de um banho termostático (L), conectado ao início do tubo de difusão (6). A solução de injeção (solução aquosa de um fármaco com concentração ligeiramente superior à solução de fluxo) entra num tubo de injeção (3) por meio de uma entrada (C) através do dispositivo (B) que aciona manualmente a válvula de injeção. O tubo de difusão encontra-se também dentro do mesmo banho termostático (L) e enrolado no interior de um anel de chumbo o qual também está dentro do banho, fixo a uma mesa de mármore (G) para reduzir as vibrações que introduzem fluxos de massa adicionais. O final do tubo de difusão (O) está conectado (8) a um refratómetro (N), onde é possível detetar diferenças no índice de refração da mistura. O sinal do refratómetro é transformado (10), por uma placa de aquisição de dados (conversor analógico digital, F), num sinal suscetível de ser tratado pelo programa de computador (11). Tendo em conta que o índice de refração e o próprio coeficiente de difusão variam com a temperatura, para se efetuar uma medição fiável é necessário termostatar a montagem, em especial o tubo de difusão e o refratómetro. Para a manter temperatura do banho constante durante todo o processo é utilizado uma serpentina de cobre que reveste o interior do banho e é alimentada (1, 2) por uma solução de água e etilenoglicol a 30% V/V proveniente (D) de um banho termostático (H). Faz-se assim o ajuste grosseiro da temperatura do banho termostático (L) de modo controlar e manter a temperatura constante. De modo a garantir a homogeneização do mesmo, recorreu-se a um agitador mecânico (E) e duas bombas difusoras de ar de aquário (J). O ajuste fino da temperatura do banho termostático (L) é feito por um controlador de temperatura tipo Proporcional-Integral-Diferencial (PID) (M) ligado a um termómetro de resistência de platina e a duas resistências de aquecimento. A temperatura do tubo de difusão é medida por duas sondas de resistência de platina de 100 Ω (7). A resistência é medida a quatro fios, usando um multímetro digital (I) sendo os sinais adquiridos no computador por meio de *software* desenvolvido por encomenda para o efeito. O dispositivo (K) funciona como depósito dos desperdícios.

3.1.2 Tubo de difusão

De modo a permanecer dentro do banho termostaticado, o tubo de difusão que é de aço inox 316, foi enrolado em hélice em torno do anel de interior, concêntrico com um anel exterior, ambos de aço inoxidável e o espaço entre eles (2,5 cm) foi preenchido com o chumbo fundido. Tendo em conta a sua função/utilidade no funcionamento do equipamento, o mesmo é flexível (para não sofrer deformações decorrentes do enrolamento em hélice), resistente (para não sofrer deformações na sua secção, nem interiores, nem exteriores, aquando do enchimento do anel com chumbo fundido) e anticorrosivo a fluido (soluções aquosas dos fármacos estudados) que escoe através do mesmo.

3.1.3 Sistema de fluxo

A mistura de fluxo circula no tubo de difusão por ação de uma bomba infusora, através de uma seringa (Hamilton) com capacidade de 100 mL, de vidro, com um êmbolo mais resistente que acabou por se danificar e substituída por uma outra (Braun Omnifix,) com 60 mL de capacidade, de plástico e adequada para usos cromatográficos que acabou por adaptar-se bem aos trabalhos, uma vez que aos fluidos das misturas não causaram danos na mesma. O uso de seringas impede fugas por evaporação e contaminações, além de possibilitar um caudal laminar. A bomba fornece caudais constantes desde 0,01 até 5 ml/min, fora desta gama não há garantia da precisão do caudal fornecido. Foram usadas duas bombas infusoras durante o trabalho, ambas da marca Harvard: a primeira de modelo 22; a segunda PHD Ultra.

3.1.4 Válvula de injeção

A válvula de injeção utilizada é uma válvula de seis vias, em aço inoxidável, de marca Rheodine 7010 e encontra-se fixa ao suporte que também suporta o anel de chumbo onde se encontra o tubo de difusão enrolado, no interior do banho de óleo, e possibilita a introdução de um volume conhecido no interior do tubo de difusão sem qualquer dispersão. Muito comum em cromatografia, a válvula faz seis ligações: a montante com o tubo de entrada da solução de injeção; a jusante conectando a tubo de difusão; uma terceira e uma quarta ligações às extremidades de um *loop* de 20 μ L (onde é armazenada

a solução de injeção antes de ser introduzida na corrente; uma quinta ligação conecta ao tubo permutador de calor que recebe a mistura que vai para o tubo de difusão, e uma sexta ligação conecta a um tubo de desperdício.

3.1.5 Controlo de temperatura e termostatização de temperatura

O coeficiente de difusão, é uma grandeza que depende essencialmente da temperatura, assim como a maior parte das propriedades termodinâmicas e termofísicas. Sendo assim, o controlo rigoroso da variação de temperatura ao longo do tempo para as zonas da montagem é fundamental de modo a minimizar a incerteza nas medições. Para isso, usou-se como o banho o óleo mineral onde estão imersas a válvula da injeção e o tubo de difusão. Um tubo de cobre foi enrolado na parte interior do banho, cobrindo a maior parte da área lateral das paredes do banho. O referido tubo está ligado a um banho termostático de marca VWR -400-20, cujo fluido de termostatização é uma mistura de água e etilenoglicol a 30% v/v, o que dá uma gama de possibilidades de temperaturas de termostatização de -10 °C a 80 °C. Este equipamento permite uma termostatização grosseira do banho principal com uma variação de $\pm 0,5$ °C, em toda a gama das referidas temperaturas (-10 °C a 80 °C). Desta maneira, há a necessidade de um controlo mais rigoroso da temperatura, o que foi conseguido através de duas resistências construídas para o efeito, ligadas a um controlador PID de marca Hart-Scientific 2100 que mede a temperatura do banho por intermédio de uma sonda colocada no interior do banho, sendo possível obter um controlo de temperatura com uma precisão de $\pm 0,01$ °C. O banho termostático é agitado por intermédio de um agitador mecânico de marca Heidolph R2R 2021. Esta agitação é melhorada pela ação de duas bombas de ar de aquário que estão ligadas a duas pedras porosas difusoras colocadas no fundo do banho e que debitam um pequeno caudal de ar, formando duas colunas de bolhas no óleo. Por último, a medição exata da temperatura no tubo de difusão é conseguida através de duas sondas de resistência de platina de 100 Ω (Ómega, PR-11-2-100-1/4-6-E), num arranjo a quatro fios, ligadas a um multímetro de marca Keithley 2000, cuja resolução é de 0,1 mOhm. O multímetro está conectado diretamente ao computador de trabalho, onde as resistências são transformadas em medidas de temperaturas através do *software* de aquisição de dados.

3.1.6 Refratômetro

Para a medição de índice de refração utilizou-se um refratômetro diferencial de modelo Hitachi L-2490. O seu funcionamento é simples e eficiente. A solução de fluxo, com uma dada concentração, passa pela célula de medida, a qual está dividida em duas partes, uma célula de amostra e a célula de referência, de modo a garantir que as soluções nas duas partes da célula (amostra e referência) tenham as mesmas concentrações iniciais. Na mesma célula, incide um feixe de luz monocromática que, uma vez deflectido pela amostra e pela referência, incide num detetor fotovoltaico, por intermédio de lentes e de um espelho. Uma vez fechada a célula de referência, a solução passa unicamente pela célula de amostra; assim, havendo uma ligeira mudança na concentração da solução de fluxo, o índice de refração da solução também muda, o que causa uma mudança de deflexão no feixe de luz que atinge o detetor. O feixe de luz altera a sua posição de incidência no deflector e isto faz variar o sinal de *output* em tensão, o qual depois de amplificado pode ser lido por um multímetro ou transformado num conversor A/D, como é o caso. A tensão pode variar numa escala 0 a 10 mV, mas a correspondente variação do índice de refração depende da amplificação do sinal lido pelo detetor. Na máxima ampliação o refratômetro pode ler variações do índice de refração de 6×10^{-8} , a 1% da escala. Neste refratômetro, a gama de temperaturas disponibilizadas pelo controlador tem o limite mínimo de 30 °C.

3.1.7 Aquisição de dados

Usa-se uma aplicação desenvolvida em Labview versão 7.1, com o objetivo de adquirir o sinal digital proveniente de uma placa de aquisição da marca National Instruments NI USB-6210 de 16 bits a 250 KS/s. A referida placa encontra-se ligada ao refratômetro e ao computador onde foram instalados os seus controladores. Ela permite adquirir os sinais elétricos e transformá-los em sinais digitais com grande velocidade e resolução elevada. A janela de controlo da aplicação em Labview é composta por dois gráficos, um de temperatura em função do tempo de residência e o outro de tensão em função do tempo de residência. Este programa permite também gravar valores de temperatura, tempo de residência e tensão para uma dada experiência, com uma frequência de três valores por segundo. O programa é reiniciado quando válvula põe em contacto as soluções de injeção e as soluções de fluxo, e nesse momento inicia a gravação.

3.1.8 Preparação das soluções de fluxo e de injeção

Os fármacos foram adquiridos, tendo cada um deles um elevado grau de pureza. Na tabela 2 são indicadas a proveniência e pureza (fornecida pelo fabricante) dos fármacos estudados. As soluções foram preparadas gravimetricamente, usando apenas água mili-Q com resistividade de 18,2 MΩcm, filtrada previamente usando um filtro de nylon com 0,45 μm de porosidade, sem adição de qualquer solução tampão, procedimento para todos os sistemas estudados. Antes de ser usada para preparar a solução, a água foi aquecida até à ebulição (para reduzir a quantidade de ar dissolvido, tornando mais improvável a formação de bolhas de ar durante a medida) e de seguida arrefecida à temperatura ambiente.

Para todos os sistemas, foram feitas as medições a diluição infinita. Para estes casos, a solução de fluxo foi apenas água mili-Q. Entretanto, para alguns dos sistemas, em que a solubilidade dos respetivos solutos em água permitisse as medições, também foram efectuadas medidas a outras concentrações; nestes casos, as soluções de fluxo foram preparadas seguindo os mesmos procedimentos das soluções de injeções. Importa salientar que a técnica sugere que tanto a solução de fluxo como a solução de injeção devem ter solutos em concentrações ligeiramente diferentes, sendo maior na solução de injeção. Os dois componentes das misturas foram pesados de acordo com a fração molar pretendida de maneira a preencherem um volume fixo do balão de modo a minimizar o volume de fase gasosa. Para a preparação das soluções de fluxo ou de injeção foi utilizado um balão que possui uma tampa de teflon com duas agulhas no centro com profundidades diferentes de modo que uma das agulhas fosse utilizada para entrada da água durante o processo da preparação da solução e outra para saída da solução preparada para evitar a contaminação. As tampas de teflon têm igualmente a função de permitir estanquidade às soluções preparadas, evitando a dissolução excessiva de ar que tende a provocar bolhas de ar que prejudicam a experiência. Depois de preparadas, as soluções são sujeitas a um banho de ultrassons para retirar as bolhas dispersas que surgem naturalmente da agitação e para a aumentar a velocidade de dissolução do soluto no solvente.

Tabela 2 Características dos componentes das misturas

Componentes das misturas	Proveniência	Pureza mínima
Água	Filtrada, Desionizada (milli-Q)	18,2 MΩcm a 25 °C
Cetoprofeno	Sigma-Aldrich	98 %
Ibuprofeno	TCI	98%
Carbamazepina	Acros	98 %
Acetaminofeno	Cayman chemical	98 %
Atenolol	Astrazenica	98%
Nicotinamida	José M. Vaz Pereira	98%

3.1.9 Operação do equipamento

Primeiramente liga-se o aparelho que termostatiza o banho, seleciona-se a temperatura pretendida para a medição e aguarda-se o tempo suficiente para que o banho fique completamente termostatizado. De seguida é colocada a seringa de fluxo na bomba infusora programada para debitar o caudal que se pretende, tendo em conta os critérios indicados para o sistema em estudo. No refratómetro, introduzem-se os parâmetros referentes á ampliação desejada, temperatura idêntica à do banho, e é escolhida a posição de purga para a que a mistura passe pela célula de amostra e de referência. Com a bomba ligada, aguarda-se que a solução de fluxo chegue ao fim da linha, ou seja, ser recolhido como desperdício e que a leitura do refratómetro esteja suficientemente estável para se acertar o zero ótico do equipamento.

Após atingir a estabilidade, a purga é desligada e, espera-se que a estabilidade volte novamente ser atingida e se acerte novamente o zero ótico. Com uma linha de base estável e com o *loop* cheio de mistura de injeção termostatizada, injeta-se a solução de injeção e simultaneamente liga-se a opção gravar, na aplicação em Labview 7.1, para que os dados de temperatura, tempo e tensão sejam armazenados para posterior tratamento. O programa grava os três valores, três vezes por segundo, durante o tempo que dura a experiência. A mistura injetada é eluída e após a recuperação da linha de base dá-se como terminada a experiência.

Quando se muda de soluto é sempre aconselhável lavar as células do refratómetro de modo a eliminar possíveis impurezas, deixadas por solutos precedentes, que pudessem instalar-se nas mesmas. A lavagem das células é também conveniente, após um certo número de experiências, para que o refratómetro não perca sensibilidade.

Antes da realização dos referidos estudos experimentais, o aparelho foi testado medindo coeficientes de difusão mútua do 1-propanol em água numa gama de concentrações diluída e a 298, 15 K. Os resultados desviam entre 0,2 e 5% dos resultados obtidos por Hao e Leaist [84] numa gama de fração molar de soluto entre 2×10^{-5} e 0,01. Em frações molares mais limitadas, os nossos resultados desviam 3% daqueles dos obtidos por Harris *et al* [85], 2% em relação aos valores de Pratt e Wakeham [86] e 4% quando comparados com os resultados de Rehfeldt e Stichlmair [87].

3.2 Análise e tratamento dos dados

3.2.1 Ajuste computacional dos dados experimentais

A teoria do método prevê que a diferença de concentração entre as soluções de injeção e de fluxo, obtida experimentalmente pela diferença entre índices de refração, siga uma distribuição normal em função do tempo. Tendo em conta que o coeficiente de difusão se determina a partir dos dois momentos principais da distribuição normal, é necessário ajustar os dados experimentais da diferença de potencial (sinal do refratómetro, proporcional à diferença de índice de refração) com o tempo a uma função gaussiana da forma:

$$f(x) = \frac{P_1}{P_2} \exp \left[-\frac{1}{2} \frac{(x-P_3)^2}{P_2} \right] + P_4 + P_5 x \quad (3.1)$$

Depois de concluído o ajuste aos dados experimentais através da Equação 3.1 obtêm-se os valores dos cinco parâmetros, sendo P_1 um parâmetro de normalização, P_2 segundo momento da curva correspondendo à variância, σ^2 , P_3 primeiro momento da curva correspondendo ao tempo, \bar{t} , e P_4 e P_5 são os coeficientes da reta ao qual se ajuste a linha de base. A variância, σ^2 , e tempo, \bar{t} , segundo e primeiro momentos da curva respetivamente, entram diretamente na equação para a determinação de coeficiente de difusão.

3.2.3 Cálculo de coeficiente de difusão mútua

O procedimento utilizado neste trabalho para o cálculo do coeficiente de difusão mútua baseou-se no tratamento de Alizadeh *et al* [82], através da Equação 3.2:

$$D_{12} = \frac{a_0^2}{24\bar{t}} \left\{ \frac{\left(1 + 4\frac{\sigma^2}{\bar{t}^2}\right)^{1/2} + 3}{\left(1 + 4\frac{\sigma^2}{\bar{t}^2}\right)^{1/2} + \frac{2\sigma^2}{\bar{t}^2 - 1}} \right\} \left\{ \frac{1}{2} + \frac{1}{2}(1 - \delta_a)^{1/2} \right\} \quad (3.2)$$

Se a_0 for o raio do tubo de difusão e δ_a for dada por:

$$\delta_a = (768)^2 K \zeta_0 \quad (3.3)$$

onde $K = 2.1701... \times 10^{-5}$ e ζ_0 é dado por:

$$\zeta_0 = \frac{2\sigma_{id}^2 - \bar{t}_{id}^2 + (\bar{t}_{id}^4 + 4\bar{t}_{id}^2\sigma_{id}^2)^{1/2}}{8\bar{t}_{id}^2 - 8\sigma_{id}^2} \quad (3.4)$$

Tanto o tempo de residência, \bar{t} , como a variância, σ^2 , obtidas diretamente pela experiência para serem utilizadas nas Equações 3.2-3.4, devem ser corrigidas na forma:

$$\bar{t}_{id} = \bar{t}_{exp} + \sum_i \delta \bar{t}_{id} \quad (3.5)$$

$$\sigma_{id}^2 = \sigma_{exp}^2 + \sum_i \delta \sigma_{id}^2 \quad (3.6)$$

Estas correções devem-se aos desvios entre as características reais do equipamento e as consideradas ideais no contexto da teoria do método de dispersão de Taylor. O volume finito da solução de injeção e o monitor de concentração (em vez de infinitesimal), a existência de um segmento de tubo que ligue o tubo de difusão e a célula do detetor constituem os principais desvios do arranjo ideal. A concentração de soluto de referência ($C_{1,ref}$) é dada pela equação 3.7 [82], sendo convertida em fração molar do soluto de referencia ($x_{1,ref}$), para a qual é determinado o coeficiente de difusão mútua.

$$C_{1,Ref} = C_{1,F} + \frac{N_1 \left(\frac{5}{16} - \frac{1}{8\sqrt{\pi}} \right)}{\pi a_0^2 (2\zeta_0 \bar{t})^{1/2}} \quad (3.7)$$

onde $C_{1,F}$ é a concentração do soluto na solução de fluxo e N_1 número de moles do soluto (1) na amostra em excesso daqueles presentes no mesmo volume do fluxo. A concentração de referência (em mol /dm³) foi então convertida em fração molar de soluto ($x_{1,Ref}$). Para cetoprofeno, ibuprofeno, carbamazepina e atenolol foram utilizadas $C_{1,F} = 0$ em todas as temperaturas. Para acetaminofeno e nicotinamida sempre utilizou-se $C_{1,F} = 0$ exceto a 298,15 K em que $C_{1,F}$ tomou outros valores diferentes de zero. Ou seja, foram nestes casos usados no fluxo mistura de fármacos e água.

Foram medidos experimentalmente os coeficientes de difusão mútua, D_{12} (1-soluto e 2-água) dos seguintes sistemas: cetoprofeno (1), ibuprofeno (1), carbamazepina (1), atenolol (1), acetaminofeno (1) e nicotinamida (1) em água (2). Tendo em conta a solubilidade da maioria dos solutos em água, foram medidos os coeficientes de difusão mútua para os sistemas envolvendo cetoprofeno, ibuprofeno, carbamazepina e atenolol em diluição infinita e para sistema envolvendo acetaminofeno em função das composições (aproximadamente entre 0 e 0,001 da fração molar do soluto), em todos os casos a três diferentes temperaturas (298,15 K, 308,15 K e 318,15 K). Para além desses casos, foram também medidos os coeficientes de difusão da nicotinamida em água em função da composição (aproximadamente entre 0,0 e 0,01 da fração molar do soluto), sendo a primeira composição a três diferentes temperaturas (298,15 K, 308,15 K e 318,15 K) e outras composições a 298,15 K. Para cetoprofeno, ibuprofeno, carbamazepina e atenolol, acetaminofeno e nicotinamida em água, a solução diluída foi sempre composta por solvente puro, sem adição de qualquer solução tampão. Para estas concentrações de referências baixas, as frações molares de soluto das soluções de injeção foram $7,3 \times 10^{-6}$, 3×10^{-6} , $1,7 \times 10^{-7}$, $4,7 \times 10^{-8}$, $7,4 \times 10^{-7}$ e $7,88 \times 10^{-7}$ para cetoprofeno, ibuprofeno, carbamazepina, atenolol, acetaminofeno e nicotinamida respetivamente, o que resultou em concentrações de referências muito baixas, permitindo ser consideradas como diluição infinita. De modo a garantir que o instrumento operasse de acordo com a teoria do método, foi necessário obedecer aos critérios que determinem um intervalo para o tempo residência para os sistemas em estudo, limitado superiormente pela Equação 5.1 e inferiormente pela Equação 5.2 [82]. Aplicando então os referidos critérios e tendo em conta as características dimensionais do equipamento (tabela 1), o intervalo de valores de D_{12} , os valores de viscosidades e densidades dos sistemas a temperatura de medição,

determinou-se o intervalo de tempo de residência para os referidos sistemas. Com base nessa determinação, foi selecionado, para cada caso, o caudal adequado para a solução de fluxo.

$$\bar{t} < \frac{La_0}{700D_{12}} \quad (5.1)$$

$$\bar{t} > \left(\frac{a_0^3 L^2 \rho}{5\eta D_{12} Re}\right)^{1/2} \quad (5.2)$$

sendo \bar{t} tempo de residência, L comprimento do tubo de difusão, a_0 raio do tubo de difusão, D_{12} coeficiente de difusão mútua, η viscosidade, ρ densidade e R_c raio de enrolamento do tubo. Para este cálculo, e para os sistemas envolvendo cetoprofeno, ibuprofeno, carbamazepina, atenolol e acetaminofeno foi considerado que a densidade das soluções é igual à do solvente a cada temperatura [88], por serem sistemas cuja fração molar de soluto é muito baixa. Contrariamente a estes casos, para o sistema envolvendo a nicotinamida, em que as concentrações do soluto foram elevadas, as densidades foram medidas experimentalmente (utilizando um densímetro) em função da fração molar do soluto na gama de temperatura de 298,15 – 319,15 K, sendo os resultados para as condições exatas das experiências de difusão apresentados na tabela 3. Para o efeito, utilizou-se um densímetro de tubo vibrante (Anton Paar, DMA 5000) onde a temperatura foi controlada por princípio de efeito de Peltier com uma incerteza de 0,001 °C e calibrado com água, tolueno e diclorometano.

Os dados de densidade em função da composição e temperatura para o sistema nicotinamida/água foram ajustadas à equação:

$$\rho = (A0 + A1.T + A2.T^2) + (B0 + B1.T + B2.T^2)x + (C0 + C1.T + C2.T^2 + C3.T^3)x^2 \quad (5.3)$$

Estando os parâmetros obtidos apresentados na tabela 4 e os valores de densidade necessários foram obtidos recorrendo à referida equação.

Quanto à viscosidade, para o efeito do referido cálculo foi considerada a viscosidade do solvente puro (água) em cada temperatura [88], para todos os sistemas. A figura 9 mostra os exemplos de curvas de resposta típicas do detetor (não ajustada), uma para cada soluto em diluição infinita e a 308,15 K. Nas tabelas 5 a 8, estão

apresentadas zonas de trabalho, onde o equipamento opera de acordo com a teoria e os respectivos caudais, adequados para as soluções de fluxo (para cada sistema, temperatura e composição).

Tabela 3 Densidades do sistema nicotinamida em água em função da fração molar do soluto e da temperatura (T) medido através do referido densímetro.

T/K	x	Densidade/kg m ⁻³
298,15 K	0,0	997,024
	0,001	998,489
	0,002	999,946
	0,005	1004,259
	0,01	1011,259
308,15 K	0,0	994,442
318,15 K	0,0	991,545

Tabela 4 Parâmetros obtidos e utilizados nos cálculos das densidades do sistema nicotinamida/água em função da fração molar e da temperatura.

A0	1,000935632
A1	-5,5868E-05
A2	-4,06435E-06
B0	1,673793059
B1	-0,009965063
B2	7,26709E-05
C0	1,431350759
C1	-0,704863252
C2	0,025795171
C3	-0,000284422

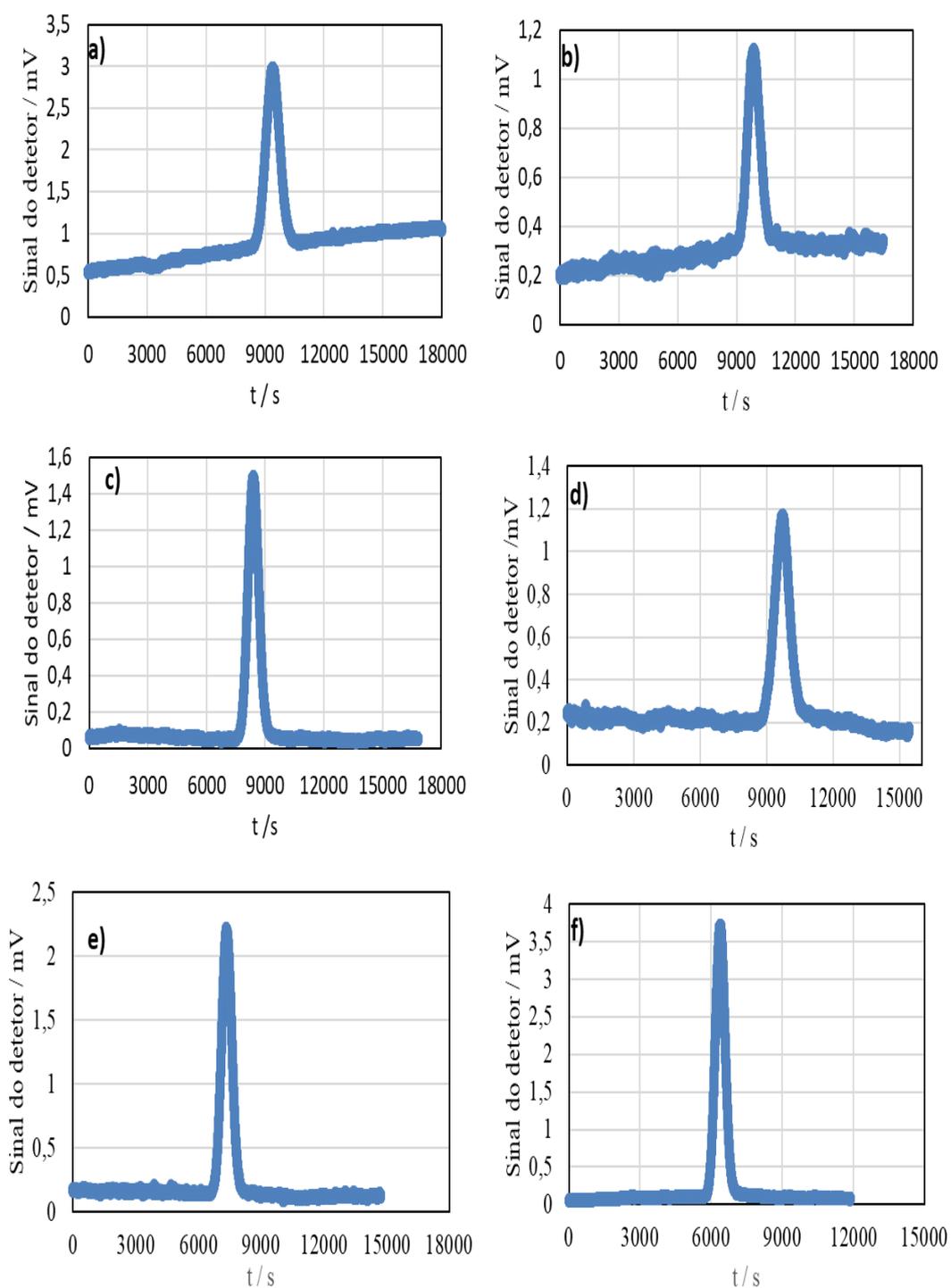


Figura 9 Curvas de respostas típicas do detector IR (sinal vs tempo) para os sistemas (cetoprofeno/água) (a), (ibuprofeno/água) (b), (carbamazepina/água) (c), (atenolol/água) (d), (acetaminofeno/água) (e) e (nicotinamida/água) (f).

Tabela 5 A zona de trabalho do equipamento de medição de coeficientes de difusão mútua e o respetivo caudal para a solução de fluxo para cetoprofeno, ibuprofeno, carbamazepina e atenolol em água em diluição infinita e a três diferentes temperaturas.

Temperatura(T)/K	Caudal (Q)/mLmin ⁻¹	Tempo de residência (\bar{t})/s	
		Limite superior	Limite inferior
Cetoprofeno/água			
298,15	0,041	16839	7834
308,15	0,043	13037	7265
318,15	0,047	10575	7174
Ibuprofeno/água			
298,15	0,041	14991	7014
308,15	0,043	12651	7156
318,15	0,045	10359	7100
Carbamazepina/água			
298,15	0,042	13286	6603
308,15	0,048	10172	6417
318,15	0,054	8405	6396
Atenolol/água			
298,15	0,040	15538	7141
308,15	0,042	13172	7302
318,15	0,045	11972	7633

Tabela 6 A zona de trabalho de equipamento de medição de coeficientes de difusão mútua e o respetivo caudal para a solução de fluxo para o sistema nicotinamida/água em diluição infinita e a três diferentes temperaturas.

Temperatura(T)/K	Caudal (Q)/mLmin ⁻¹	Tempo de residência (\bar{t})/s	
		Limite superior	Limite inferior
298,15	0,056	9124	5472
308,15	0,067	7222	5407
318,15	0,075	5697	5266

Tabela 7 A zona do trabalho do equipamento de medição de coeficiente de difusão mútua para acetaminofeno em água em função da fração molar do soluto e a três diferentes temperaturas.

x	Caudal (Q)/mLmin ⁻¹	Tempo de residência (\bar{t})/s	
		Limite superior	Limite inferior
298,15 K			
0,0	0,048	10812	5957
0,00005	0,048	11918	6254
0,0001	0,048	11575	6263
0,0002	0,048	11250	6076
0,0005	0,048	10831	5962
0,001	0,048	11953	6263
308,15 K			
0,0	0,055	8689	5931
0,00005	0,055	8681	5921
0,0001	0,055	8296	5795
0,0002	0,055	8691	5932
0,0005	0,055	8590	5897
0,001	0,055	8939	6015
318,15 K			
0,0	0,063	7020	5845
0,00005	0,063	6931	5808
0,0001	0,063	6857	5777
0,0002	0,063	6933	5808
0,0005	0,063	7154	5900
0,001	0,063	7169	5907

Tabela 8 A zona de trabalho de equipamento de medição de coeficientes de difusão mútua e o respetivo caudal para a solução de fluxo para o sistema nicotinamida/água a outras frações molares do soluto a 298,15 K.

x	Caudal (Q)/mLmin-1	Tempo de residência (\bar{t})/s	
		Limite superior	Limite inferior
0,001	0,054	9461	5496
0,002	0,054	10168	5668
0,005	0,048	11347	5933
0,01	0,042	13516	6419

CAPÍTULO IV

4 PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL

4.1 Química computacional e simulação por dinâmica molecular

Química computacional designa o uso de uma técnica computacional em Química para obtenção de propriedades moleculares ou macroscópicas de sistemas químicos, que pode ser um método baseado na Mecânica Quântica ao nível molecular ou um método de simulação baseado na Mecânica Clássica, aplicado a sistemas moleculares complexos [89]. A simulação computacional teve o seu início na década de 1950 com o propósito de estudar modelos de líquidos através de cálculos de Mecânica Estatística, de modo a poder explicar fenómenos observados experimentalmente, a partir de detalhes microscópicos. O avanço da tecnologia computacional verificado nas últimas décadas permitiu desenvolver modelos de simulação mais realistas e de maior complexidade. A principal vantagem das simulações computacionais está em fornecer resultados exatos para problemas de Mecânica Estatística, que por outros métodos (de natureza puramente teórica), só poderiam ser resolvidos recorrendo a aproximações ou não teriam solução [90]. Por essas razões, a simulação computacional tem-se constituído numa importante ferramenta no estudo de sistemas químicos, fazendo, por um lado, a conexão entre os modelos teóricos e os resultados experimentais (através do teste direto desses modelos) e permitindo, por outro lado, o estudo de sistemas em condições dificilmente reproduzíveis experimentalmente, nomeadamente temperaturas ou pressões elevadas [90]. Uma comparação dos dados obtidos pela simulação computacional com resultados experimentais pode levar a um conhecimento mais profundo das interações microscópicas, permitindo o estudo detalhado das propriedades termodinâmicas macroscópicas [91, 92].

Existem dois grandes métodos de simulação molecular – o método de Monte Carlo (MC) e o método de Dinâmica Molecular (MD) – cuja utilização depende, em parte, do tipo de propriedades que se pretenda estudar, dado que o primeiro apenas se aplica a propriedades de equilíbrio (densidades, energias, pressões de vapor), enquanto o segundo permite, para além destas, o cálculo de propriedades dinâmicas, como a viscosidade e o coeficiente de difusão, permite também o cálculo de algumas propriedades espectroscópicas .

O método Monte Carlo (MC), através do cálculo da energia das moléculas e da energética das suas interações, obtém sucessivas configurações do sistema a estudar. Não

segue, porém, um modelo pré-definido como, por exemplo, as equações de movimento propostas por Newton, mas fá-lo de uma forma estocástica, dependendo unicamente de uma sequência numérica aleatória que é gerada durante a simulação. Como o método se baseia na mecânica estatística, os estados do sistema são gerados de acordo com as probabilidades de Boltzmann apropriadas. A cada passo é gerada uma nova configuração do sistema, geralmente através do movimento de uma ou mais partículas. A energia total do sistema é verificada após esta alteração e a sua variação calculada. Se esta alteração leva o sistema para um estado de menor energia, então o movimento desta partícula é aceite. Se esta variação gera um aumento da energia total do sistema, há uma probabilidade $\exp\left(\frac{-\Delta E}{kT}\right)$ de o movimento ser permitido. Esta probabilidade é comparada então com um número aleatório ξ (Csi), cuja variação está na faixa de 0 a 1. No caso em que a probabilidade é maior do que o número aleatório, o movimento é permitido. Se a probabilidade é menor do que o número aleatório ξ , o movimento não é permitido e o sistema retorna para a configuração anterior. Este novo estado do sistema é, portanto, aceite de forma aleatória, de acordo com a sua natureza probabilística [93].

Assim, o método permite gerar um grande número de configurações, a partir das quais se podem calcular médias e obter várias quantidades físicas (moleculares ou macroscópicas) recorrendo aos princípios da Mecânica Estatística. Apesar de ser possível o estabelecimento de uma estatística bastante eficiente, o método de Monte Carlo está limitado ao cálculo de propriedades de equilíbrio, tais como energia potencial média de um sistema, densidade, entalpia ou a função de distribuição radial de um líquido, uma vez que a trajetória do sistema não é real (determinística), o que representa uma desvantagem em relação ao método de Dinâmica Molecular [89, 95].

O método de Dinâmica Molecular (MD), utilizado neste trabalho, consiste em determinar explicitamente as trajetórias de pontos representativos do espaço de fases, através da solução numérica das equações de movimento. A simulação por MD é uma importante ferramenta para estudar os fenómenos microscópicos em sistemas complexos que são difíceis de estudar experimentalmente ou são inacessíveis ao tratamento teórico. Além de permitir obter uma visão molecular sobre as propriedades estruturais e termodinâmicas dos sistemas de interesse, as simulações de MD são frequentemente utilizadas para estudar as propriedades de transporte, como coeficientes de difusão, condutividades térmicas ou viscosidades e também a dinâmica de alguns processos

irreversíveis como é o caso do transporte através de membranas, quer industriais quer biológicas [96].

É, porém, importante reter que a natureza computacionalmente intensiva das simulações moleculares (quer por MD, quer por MC) limita os tamanhos dos sistemas para, no máximo, alguns milhões de átomos, bem como, no caso da MD, a escalas de tempo de poucos microssegundos, frequentemente muito curtas quando comparadas com a duração real de alguns fenómenos.

4.1.1 Princípio da simulação de dinâmica molecular (MD)

Para que a simulação comece, admite-se uma forma funcional e um conjunto de parâmetros através dos quais se obtêm as energias das interações entre os átomos em função da sua posição relativa. Sabendo estas energias em função das coordenadas espaciais é possível obter as forças e, a partir daí, são resolvidas as equações de Newton do movimento (Equações 4.1 e 4.2) para um sistema de N átomos interagindo entre si.

$$m_i \frac{\partial^2 r_i}{\partial t^2} = F_i, i = 1 \dots N \quad (4.1)$$

$$F_i = - \frac{\partial V}{\partial r_i} \quad (4.2)$$

onde as forças são derivadas negativas de uma função potencial $V(r_1, r_2 \dots r_N)$ [89], obtida como descrito acima e r_i as posições dos átomos.

Durante as simulações, as Equações 4.1 e 4.2 são resolvidas simultaneamente em pequenos passos de tempo (*time step*) gerando as coordenadas (obtidas a partir da integração da velocidade) e velocidades (que são obtidas a partir da integração da aceleração) em função de tempo (que se denomina por trajetória de uma simulação) sendo registadas num ficheiro de saída apropriado, em intervalos de tempo regulares. Durante toda a simulação, para a atualização das coordenadas e velocidades no tempo usando as forças foi usado o algoritmo de integração *leap-frog* (integrador padrão para integração das equações de movimento) [89].

Este procedimento pretende conduzir o sistema à situação de equilíbrio, objetivo para o qual é fundamental a escolha de passo adequado na medida em que, se por um lado um passo demasiado curto faz com que a simulação se torne demorada, por outro lado,

um passo demasiado longo faz com que os cálculos das equações de Newton não respeitem o princípio da conservação de energia e se desviem muito do que seria a solução de uma trajetória clássica correta. Após o sistema atingir o equilíbrio torna-se possível calcular várias propriedades do mesmo pelas médias dos resultados produzidos ao longo da trajetória [89], utilizando os princípios e métodos da Mecânica Estatística. As trajetórias de diferentes simulações para o mesmo sistema diferem umas das outras mesmo que a configuração inicial do sistema seja a mesma. Isto acontece porque, cada simulação, a partir da sua própria configuração inicial, percorrerá um caminho divergente.

Um sistema é criado, introduzindo as moléculas que o compõem de maneira aleatória numa caixa virtual. Para se obter resultados estatisticamente relevantes, são criadas várias caixas, com configurações iniciais diferentes, e conseqüentemente são produzidas várias trajetórias para o mesmo sistema, possibilitando assim efetuar cálculos com a média das trajetórias. É usada esta metodologia neste trabalho para o cálculo de coeficientes de difusão.

As simulações de MD apresentam um conjunto de limitações ou constrangimentos. Uma delas prende-se com o facto de se basear em cálculos com recurso às equações de movimento de Newton (mecânica clássica) para descrever o movimento dos átomos, reconhecidamente melhor descritos pelos métodos da Mecânica Quântica. Ainda assim, o método é aplicável à maioria dos átomos a temperaturas normais. No caso dos átomos leves, como o hidrogénio, os seus movimentos por vezes não podem de todo ser descritos pela Física clássica, o que obriga à introdução de correções quânticas nos cálculos. Uma outra limitação das simulações de MD tem a ver com o movimento dos eletrões que não são considerados, porque o campo de forças usado é apenas função das posições dos átomos. Nas simulações de MD, os campos de forças são aproximados (potenciais efetivos) e, em geral, os efeitos de polarização e transferência de carga não são considerados. Para além disso, usa-se um raio (raio de *cut-off*) a partir do qual as interações intermoleculares não são consideradas, situação que é resolvida através da introdução de uma função analítica e as condições de fronteira periódicas (usadas para eliminar os efeitos de superfície) não são reais. Para a maioria dos sistemas líquidos, estas limitações não são problemáticas, mas em sistemas desconhecidos, é recomendável testar a exatidão da simulação com dados experimentais.

Quando se usam condições de fronteira periódicas, os átomos do sistema são colocados numa caixa (normalmente cúbica), e a caixa original é replicada em todas as direções do espaço, conforme mostra a figura 10. Durante as simulações, quando um

átomo se move na caixa original, a sua imagem periódica, em cada uma das caixas imagem, move-se da mesma maneira. Se um átomo sai da caixa original, a sua imagem entra novamente pelo lado oposta da caixa imagem, com a mesma velocidade, mantendo constante o número total de átomos na caixa central e no sistema, eliminando o contato entre as moléculas à superfície da caixa com o vácuo criando as mesmas condições de contato entre todas as moléculas presentes na caixa.

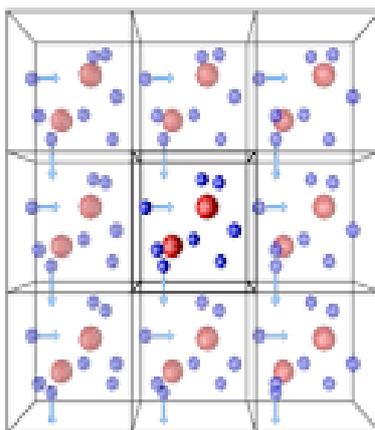


Figura 10 Representação esquemática da ideia das condições periódicas do sistema [97]

4.1.2 Campos de forças – OPLS

Um campo de forças é uma expressão matemática escolhida para descrever a energia potencial intra e inter-molecular de um conjunto de átomos, e os parâmetros correspondentes que determinarão a energia de um determinado sistema [90].

O campo de forças selecionado para este estudo foi do tipo atômico denominado *Optimized Potentials for Liquid Simulations All Atoms* (OPLS-AA). Neste modelo todos os átomos são explícitos, incluindo os átomos de hidrogénio, cujos parâmetros dependem do grupo funcional em que se encontram, ao contrário do que sucede no *Optimized Potentials for Liquid Simulations United-Atom* (OPLS-UA) em que todos os átomos de hidrogénio ligados a carbonos alifáticos são implícitos, formando pseudo-átomos, cada um com um conjunto de parâmetros não ligantes característicos [97, 98]. Este campo de forças (assim como a maioria dos campos de força existentes para sistemas moleculares) inclui forma funcional e respetivos parâmetros para o estiramento e flexão de ligações covalentes (modelo do oscilador harmónico), torsão em torno de ligações químicas (séries de Fourier) e interações não ligantes de van der Waals (potencial de Lennard-Jones) e partículas carregadas (modelo de Coulomb) para descrição das interações intra e inter-

moleculares [99]. Sendo assim, a energia potencial de uma molécula modelada pelo campo de forças OPLS-AA, conforme indica a Equação 4.3, é dada pela soma das energias de ligação, ângulo de ligação envolvendo três átomos ligados, torsão e não-ligantes. Os termos relacionados com as energias de ligação, ângulo e torsão são referentes à componente intramolecular do campo de forças, enquanto os termos relacionados com as energias não-ligantes são referentes à sua componente intermolecular [99].

$$E = E_{\text{ligação}}(r) + E_{\text{ângulo}}(\theta) + E_{\text{não-ligantes}}(r) + E_{\text{torsão}}(\phi) \quad 4.3$$

4.1.2.1 Interações intra-moleculares

A contribuição intramolecular para energia total do sistema inclui (como foi dito atrás) estiramento de cada ligação (2 átomos), flexão de cada ângulo formado pelas ligações entre três átomos e torsão de cada diedro (4 átomos), no caso das moléculas com mais de quatro átomos seguidos [89]. As energias, devido ao estiramento da ligação, flexão do ângulo e torsão diedral, no sistema são dadas pelas Equações 4.4, 4.5 e 4.6 respetivamente [99].

$$E_{\text{ligação}} = \sum_{\text{ligações}} K_r (r - r_{eq})^2 \quad 4.4$$

$$E_{\text{ângulo}} = \sum_{\text{ângulos}} K_\theta (\theta - \theta_{eq})^2 \quad 4.5$$

onde K_r e K_θ são as constantes de força do estiramento da ligação e da flexão do ângulo respetivamente, r_{eq} a distância de equilíbrio de cada ligação e θ_{eq} é o ângulo de equilíbrio de cada ângulo.

$$E_{\text{torsão}} = \sum_i \frac{V_1^i}{2} [1 + \cos(\phi_i + f_i1)] + \frac{V_2^i}{2} [1 - \cos(2\phi_i + f_i2)] + \frac{V_3^i}{2} [1 + \cos(3\phi_i + f_i3)] + \dots \quad 4.6$$

onde ϕ_i é o ângulo do diedro, V_1 , V_2 e V_3 são coeficientes da série de Fourier e f_i1 , f_i2 e f_i3 ângulos de fase, que em geral assumem valor nulo.

4.1.2.2 Interações inter-moleculares

As interações intermoleculares são resultantes da atração e repulsão causada pelas forças de interação de dispersão e pelas forças de interação eletrostática. A atração resulta das forças de dispersão geradas entre dipolos instantâneos que surgem de flutuações nas distribuições de cargas eletrônicas em todas as moléculas, ao passo que a repulsão resulta da sobreposição das nuvens eletrônicas de ambos os átomos. Tanto a repulsão (primeiro termo) como a atração (segundo termo) estão representados na interação de Lennard-Jones de acordo com a Equação 4.7 [89, 99].

$$V(r) = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right] \quad 4.7$$

sendo ϵ o mínimo do fosso de potencial de Lennard-Jones e que representa uma medida de intensidade de atração entre as partículas, r a distância entre as partículas e σ a distância finita para a qual o potencial entre as partículas é zero e representa a medida da aproximação em que duas partículas intermoleculares atingem. Na figura 11 está representado esquematicamente o potencial de Lennard-Jones [89].

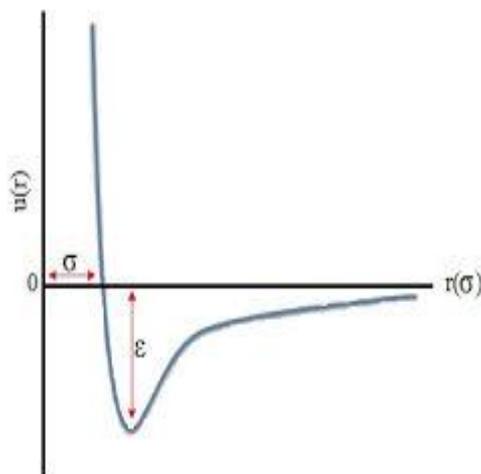


Figura 11 Representação esquemática do potencial Lennard-Jones [100]

A interação eletrostática surge devido a distribuições desiguais ou assimétricas de cargas nas moléculas. O campo de forças OPLS-AA atribui a cada átomo de uma molécula uma carga de modo que o somatório de todas as cargas numa molécula neutra

seja nulo. A interação entre as respectivas cargas é expressa pelo potencial de Coulomb (Equação 4.8)

$$V(r) = \sum_i \sum_{j \neq i} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \quad 4.8$$

sendo ϵ_0 a permissividade elétrica no vácuo, q são as cargas dos átomos e r_{ij} a distância entre os núcleos atômicos [89]. Para as interações intermoleculares, o campo de forças OPLS-AA baseia-se na soma dos potenciais de Coulomb (Equação 4.7) e de Lennard-Jones (Equação 4.8).

4.3 Detalhes das simulações

Foram obtidos por simulação coeficientes de intra-difusão de fármacos (cetoprofeno, ibuprofeno, carbamazepina, nicotinamida, acetaminofeno e atenolol) em água a três diferentes temperaturas (298,15 K, 308,15 K e 318,15 K).

As proporções soluto/solvente usadas nos sistemas estudados por MD foram escolhidas tendo em conta a solubilidade experimental de cada um dos solutos em água e de modo que as suas frações molares fossem representativas em relação às estudadas na componente experimental do trabalho. Dada a baixa solubilidade em água da generalidade dos solutos, as simulações foram efetuadas a diluição infinita. Para o sistema envolvendo acetaminofeno, para além de estudado a diluição infinita foi também estudado a outra concentração ($\chi=0,001$), para efeitos de comparação. Grande parte dos solutos estudados possui comportamento ácido-base em água, pelo que, experimentalmente se encontram parcialmente sob a sua forma neutra e parcialmente sob a(s) sua(s) forma(s) ionizada(s). Deste modo, nas simulações, quer as formas neutras quer as ionizadas foram consideradas em separado. O cetoprofeno e o ibuprofeno, ambos são ácidos fracos, com valores de pK_a de 4,305 e de 4,419 respetivamente a 298,15 K [36], o que implica que, em água pura eles devem estar parcialmente dissociados, pelo que se estudou, como solutos, as suas formas neutras (protonada) e desprotonada (ião negativo). Nos casos da carbamazepina, do atenolol, do acetaminofeno e nicotinamida (todos amidas) com grupos funcionais básicos, o atenolol é o único com o comportamento ácido-base detetável exibindo um caráter básico devido a presença de um grupo amina na sua estrutura química e com o valor de pK_a do seu ácido conjugado igual a 9,49 relativo a espécie monoprotonada (valor médio de quatro referências [36, 52 – 54]). Isto significa,

que em água, o atenolol deve estar na forma neutra como também em forma ionizada (protonada). Sendo assim, o atenolol foi estudado (em separado) como soluto, a sua forma neutra desprotonada e protonada (ião positivo). De forma a respeitar a eletroneutralidade das caixas de simulação, aos sistemas contendo íões negativos foi adicionado o íão Na^+ e aos sistemas contendo íões positivos foi adicionado ao íão Cl^- . As cargas atômicas dos solutos foram avaliadas por cálculos da mecânica quântica no nível teórico MP2/aug-cc-pVTZ//B3LYP/6-31+G(d,p) com as cargas parciais obtidas pelo procedimento CHelpG [101]. Todos os cálculos quânticos foram realizados usando o *package* Gaussian 16 [102].

Tendo em conta que todas as moléculas dos sistemas mencionados foram modeladas usando o campo de forças OPLS-AA [99], a parametrização das interações de Lennard-Jones entre centros de interação de natureza diferente foram calculadas pela média geométrica dos parâmetros semelhantes, conforme as Equações 4.9 e 4.10.

$$\epsilon_{ij} = \sqrt{\epsilon_{ii} \cdot \epsilon_{jj}} \quad 4.9$$

$$\sigma_{ij} = \sqrt{\sigma_{ii} \cdot \sigma_{jj}} \quad 4.10$$

Para a modelação da água recorreu-se ao modelo TIP4P/2005 em que a molécula da água foi considerada como sendo rígida, com quatro centros, sendo três cargas pontuais fixas e um centro de Lennard-Jones [103].

Para pares de átomos da mesma molécula, foram consideradas as interações não ligantes entre si, desde que afastadas por mais de três ligações. Para os pares de átomos distando exatamente de três ligações (interações 1,4), as energias quer das interações não ligantes quer das torsões foram reduzidas em 50 %.

As simulações por DM foram todas realizadas recorrendo ao *package* de simulação aberto GROMACS [103, 104] (versões 4.5.5 e 5.0.7), com sistemas de 5000 moléculas totais [uma molécula de soluto com 4999 ou 4998 (diluição infinita) e cinco moléculas de solutos com 4995 moléculas de água (diluição finita)] às quais foram aplicadas as condições de fronteira periódicas nas três dimensões. O protocolo usado durante todo processo das simulações compreendeu algumas etapas. Inicialmente, para cada sistema, foram construídas caixas cúbicas de simulação, cujas dimensões iniciais foram estabelecidas de acordo com as densidades experimentais dos sistemas, tendo as moléculas constituintes sido inseridas aleatoriamente. Para todos os sistemas foi realizada

uma simulação de minimização de energia *steepest descent*, de 1 ns, com número máximo de 100000 passos, seguido de uma simulação de equilíbrio a número de moléculas, pressão e temperatura constantes (*NPT*) de 4 ns. Uma vez equilibrados, os sistemas foram então submetidos a uma simulação de produção *NPT* de 10 ns. O equilíbrio foi verificado através da constância das propriedades do sistema, nomeadamente energia e densidade. Foi então calculada a densidade do sistema e, antes de prosseguir, o volume da caixa foi reajustado tendo em conta o valor do volume médio da mesma, obtido na simulação de produção *NPT*. Uma vez reajustado o tamanho da caixa, deu-se início à simulação a número de moles, volume e temperatura constante (*NVT*), em duas etapas: na primeira, procedeu-se à equilíbrio *NVT* durante 4 ns e na segunda procedeu-se à produção *NVT* durante 20 ns. A trajetória obtida a partir desta última etapa de simulação foi depois utilizada para a determinação de coeficientes de intra-difusão dos solutos, bem como de propriedades estruturais ou de interação como as funções de distribuição radial e o número médio de pontes de hidrogénio soluto-solvente, usando sempre ferramentas de análise disponíveis no pacote GROMACS.

Em todas as simulações, foi usado o método de integração *leap-frog*, com um passo de 1 fs, sendo as posições e velocidades de todos os átomos do sistema guardadas de 1000 em 1000 passos, exceto na última etapa (produção *NVT*) em que foram guardadas de 500 em 500 passos. Durante todo o processo da simulação foi utilizado o termóstato de Nosé-Hoover [95, 106, 107] usando constante de acoplamento de 0,1 ps e, no caso das simulações a pressão constante, esta (sempre 1 bar) foi controlada com recurso ao baróstato Parrinello-Rahman usando constante de acoplamento de 2,0 ps e compressibilidades de $4,673 \times 10^{-5}$, $4,444 \times 10^{-5}$ e $4,418 \times 10^{-5} \text{ bar}^{-1}$ para 298,15, 308,15 e 318,5 K respetivamente. Do mesmo modo, o *cut-off* selecionado para as interações de van der Waals e as interações eletrostáticas foram de 1.6 nm e 1.4 nm respetivamente. Para distâncias para além do *cut-off*, foram aplicadas correções analíticas à energia e à pressão para as interações de van der Waals e, para as interações eletrostáticas, o cálculo foi feito recorrendo ao algoritmo de *Particle Mesh Ewald* (PME).

Na primeira etapa de simulação foram atribuídas a cada átomo do sistema velocidades iniciais de acordo com a distribuição de Maxwell.

4.4 Cálculo de Coeficiente de difusão

Os coeficientes de intra-difusão dos solutos em água (D_i) foram calculados a partir da parte linear do desvio quadrático médio (MSD) do centro de massa da molécula do soluto, de acordo com a equação de Einstein (Equação 4.11) [89].

$$D_1 = \frac{1}{6N} \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{d}{dt} \sum_{i=1}^N \langle |\vec{r}_i(t) - \vec{r}_i(0)|^2 \rangle \quad 4.11$$

onde $|\vec{r}_i(t) - \vec{r}_i(0)|^2$ é o desvio quadrático médio da posição do soluto e os $\langle \rangle$ colchetes representam a média ao longo do tempo, t . A soma estende-se a todas as moléculas do soluto na simulação.

A figura 12 mostra o exemplo de um gráfico de MSD vs. t , utilizado na determinação do valor de coeficiente de intra-difusão, onde se pode verificar a não linearidade do mesmo em boa parte do seu domínio devido à constituição dos sistemas em estudo, ou seja, em 5000 moléculas no total, apenas uma ou cinco moléculas são solutos.

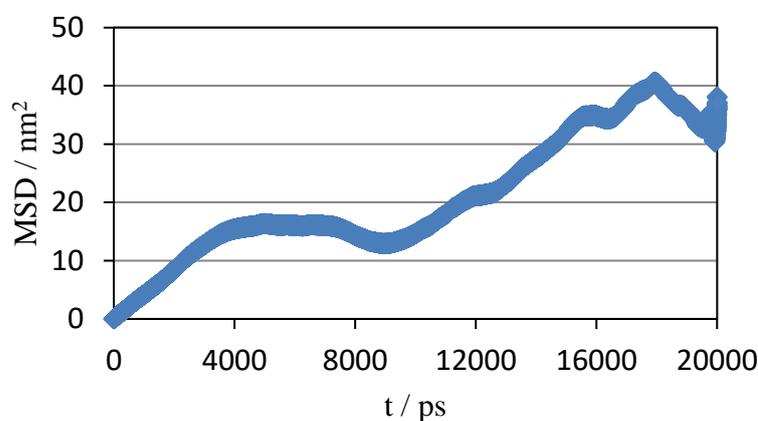


Figura 12 MSD calculado para o sistema ibuprofeno/água à 298,15.

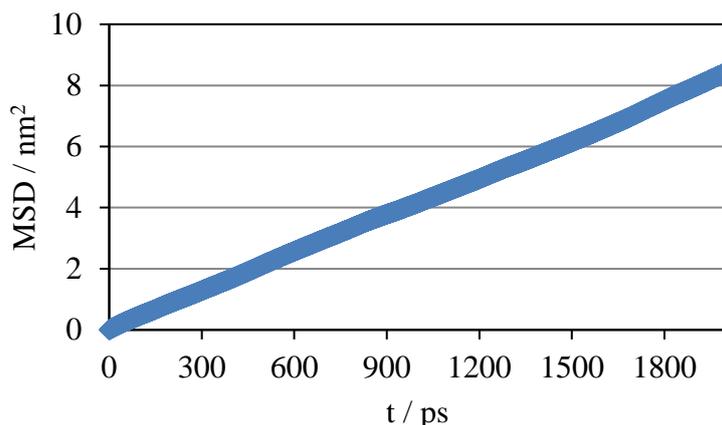


Figura 13 Região isolada para regressão linear do sistema ibuprofeno/água a 298,15 K.

Por isso foi necessário isolar parte linear do MSD tendo em conta que, nos instantes iniciais as colisões entre as partículas são praticamente inexistentes (regime balístico) e nos instantes finais os valores de MSD deixam de ter significados estatísticos; então o MSD foi desprezado naqueles períodos. Sendo assim, delimitou-se um intervalo de tempo (superior a 300 e inferior a 2000 ps) para os valores MSD, conforme a Figura 13.

O coeficiente de difusão mútua pode ser estimado através da equação de Darken (Equação 4.12), que relaciona com os coeficientes de auto-difusão dos componentes puros, sendo estes, neste caso, considerados semelhante aos coeficientes de intra-difusão.

$$D_{12} = \left(1 + \frac{\partial \ln \gamma_1}{\partial \ln x_1}\right) (x_2 D_1^\infty + x_1 D_2^\infty) \quad 4.12$$

onde $x_1 D_1^\infty$ e $x_2 D_2^\infty$ são a fração molar e coeficiente de intra-difusão do soluto e do solvente a diluição infinita, respetivamente, e γ_1 é o coeficiente de atividade do soluto.

Nos sistemas estudados neste trabalho, por se encontrarem efetivamente a diluição infinita, o fator termodinâmico da Equação 4.12 é aproximadamente igual a 1 e, sendo x_2 muito maior do que x_1 o que faz com que o termo $x_1 D_2$ seja praticamente desprezável em relação ao termo $x_2 D_1$ na Equação 4.12, o coeficiente de difusão mútua é praticamente igual ao coeficiente de auto-difusão (ou intra-difusão) do soluto. Deste modo, os resultados obtidos na componente experimental deste trabalho podem ser comparados diretamente com os obtidos na sua componente de simulação.

Para cada um dos sistemas, foram realizadas 20 simulações com configurações iniciais diferentes, sendo o valor calculado de coeficiente de difusão a média dos 20 valores obtidos independentemente a temperaturas de 298,15 K, 308,15 K e 318,15 K.

4.5 Funções de distribuição radial (RDF) e número de ligação de hidrogénio.

Após a produção em condições *NVT*, e a partir das respetivas trajetórias, para cada sistema em estudo, foram obtidas as funções de distribuição radial (*RDF*) entre os átomos mais relevantes dos solutos e o centro de massa de água a 298,15 K. Foram usados, para os cálculos, valores médios de cinco trajetórias. De mesmo modo, obteve-se o número de ligações de hidrogénio por grupo entre soluto e solvente, para cada sistema. Foram usados, para os cálculos, valores médios de cinco trajetórias a temperatura de 298,15 K, 308,15 K e 318,15 K. Para um esquema de ligação ao hidrogénio D-H...A (onde A é um aceitador e D é um dador) considera-se que ocorre uma ligação de hidrogénio quando os átomos D e A estão a uma distância inferior a 0,35 nm e o ângulo entre D-H e D...A é inferior a 30°.

4.6 Energia de Gibbs de solvatação e a teoria do funcional da densidade (DFT)

Uma estimativa de energia de Gibbs de solvatação de cada soluto em água foi obtida a partir do método da teoria do funcional da densidade (*DFT*) combinado com um cálculo de modelo de solvente contínuo. A energia de Gibbs de solvatação foi calculada como

$$\Delta G_{sol}^* = G_S - G_g \quad (4.13)$$

onde G_S e G_g representam a energia de Gibbs da espécie calculada em solução e na fase gasosa respetivamente [107, 108]. As otimizações da geometria da espécies foram efetuadas tanto para a fase gasosa como para a fase do solvente utilizando o funcional de troca e correlação meta-GGA híbrido M06-2X [110] junto com a base aug-ccp-pVDZ definida no continuum de solvatação SMD [111], com os parâmetros de solvatação recomendados para a água. O SMD, um dos modelos de solventes contínuos mais empregados, foi desenvolvido para ser aplicados a solutos neutros ou carregados e tem sido amplamente utilizado no cálculo de propriedades como energia de Gibbs de

solvatação, $\text{Log}P$ e pK_a [107, 108, 111 – 113]. A conjugação do modelo de solvatação SMD com o funcional M06-2X apresentou desempenho muito bom em estudos anteriores [85, 114, 115], em particular para a química do grupo principal.

CAPÍTULO V

5 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS EXPERIMENTAIS

5.1 Apresentação dos resultados experimentais

Os coeficientes de difusão mútua (D_{12}), determinados experimentalmente pelo método de dispersão de Taylor, de cetoprofeno (1), ibuprofeno (1), carbamazepina (1), atenolol (1), acetaminofeno e nicotinamida (1) em água (2), e a diluição infinita em função da temperatura são apresentados na tabela 9 e representados na figura 14 abaixo. A referida figura mostra uma representação de $\ln(D_{12})$ vs. $1/T$, o que demonstra que todos os sistemas estudados apresentam um comportamento do tipo Arrhenius relativamente, à variação do coeficiente de difusão mútua com a temperatura. Essa representação permite estimar a energia de ativação de difusão (E_D) e o fator pré-exponencial de difusão (A_D) para todos os sistemas, sendo os resultados apresentados na tabela 12. São apresentados na tabela 10 e mostrados na figura 15 os coeficientes de difusão de acetaminofeno (1) também em água (2) em função da composição e da temperatura. Do mesmo modo, são apresentados, na tabela 11 e mostradas na figura 16 os coeficientes de difusão de nicotinamida em água em função da composição a 298,15 K.

Os resultados de coeficientes de difusão, medidos em todas as temperaturas, de cetoprofeno e ibuprofeno em água, foram resultantes da média de 12 e 13 medidas independentes, respectivamente. Os de carbamazepina, atenolol, acetaminofeno foram uma média de 8 medidas independentes em todas as composições e temperatura e os de nicotinamida foram uma média de 9 medidas independentes em todas as composições e temperaturas.

Tabela 9 Coeficientes de difusão mútua (D_{12}) de cetoprofeno, ibuprofeno, carbamazepina, atenolol e nicotinamida (1) em água (2), a diluição infinita em função da Temperatura (T) determinados pelo método de dispersão de Taylor. $x_{1,ref}$ são frações molares dos solutos em que as determinações foram feitas (frações molares de referência).

Cetoprofeno/água		
T/K	$x_{1,ref}$	$D_{12} \times 10^9$ (m ² /s)
298,15	$1,2 \times 10^{-7}$	$0,44 \pm 0,03$
308,15	$1,4 \times 10^{-7}$	$0,58 \pm 0,01$
318,15	$1,6 \times 10^{-7}$	$0,71 \pm 0,04$

Ibuprofeno/água		
T / K	$x_{1(REFERÊNCIA)}$	$D_{12} \times 10^9$ (m ² /s)
298,15	$6,1 \times 10^{-8}$	$0,50 \pm 0,02$
308,15	$6,4 \times 10^{-8}$	$0,60 \pm 0,02$
318,15	$6,4 \times 10^{-8}$	$0,76 \pm 0,03$

Carbamazepina/água		
T / K	$x_{1(REFERÊNCIA)}$	$D_{12} \times 10^9$ (m ² /s)
298,15	$1,6 \times 10^{-7}$	$0,58 \pm 0,02$
308,15	$1,7 \times 10^{-7}$	$0,75 \pm 0,03$
318,15	$1,7 \times 10^{-7}$	$0,90 \pm 0,02$

Atenolol/água		
T / K	$x_{1(REFERÊNCIA)}$	$D_{12} \times 10^9$ (m ² /s)
298,15	$4,4 \times 10^{-8}$	$0,45 \pm 0,03$
308,15	$4,8 \times 10^{-8}$	$0,50 \pm 0,03$
318,15	$4,9 \times 10^{-8}$	$0,64 \pm 0,05$

Nicotinamida/água		
T / K	$x_{1(REFERÊNCIA)}$	$D_{12} \times 10^9$ (m ² /s)
298,15	$6,40 \times 10^{-8}$	$0,83 \pm 0,01$
308,15	$1,10 \times 10^{-6}$	$1,05 \pm 0,01$
318,15	$1,20 \times 10^{-6}$	$1,32 \pm 0,02$

Acetaminofeno/água		
T/K	$x_{1(REFERÊNCIA)}$	$D_{12} \times 10^9$ (m ² /s)
298,15 K	$1,08 \times 10^{-6}$	$0,69 \pm 0,01$
308,15 K	$5,55 \times 10^{-7}$	$0,87 \pm 0,01$
318,15 K	$5,78 \times 10^{-7}$	$1,08 \pm 0,03$

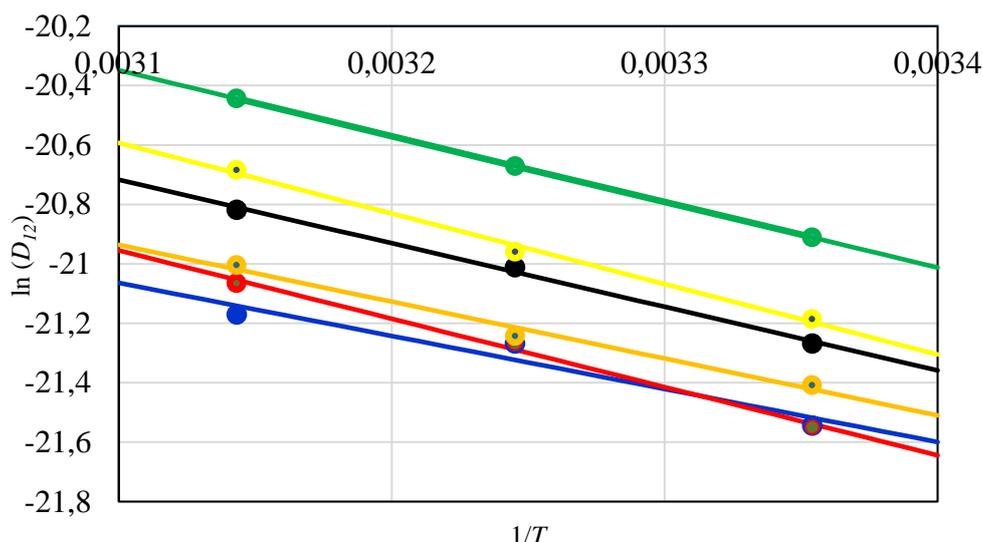


Figura 14 Logaritmo natural dos coeficientes de difusão mútua a diluição infinita de cetoprofeno (vermelho), ibuprofeno (laranja), carbamazepina (preto), atenolol (azul) acetaminofeno (amarelo) ou nicotinamida (verde) em água em função do inverso da temperatura, determinados pelo método de dispersão de Taylor.

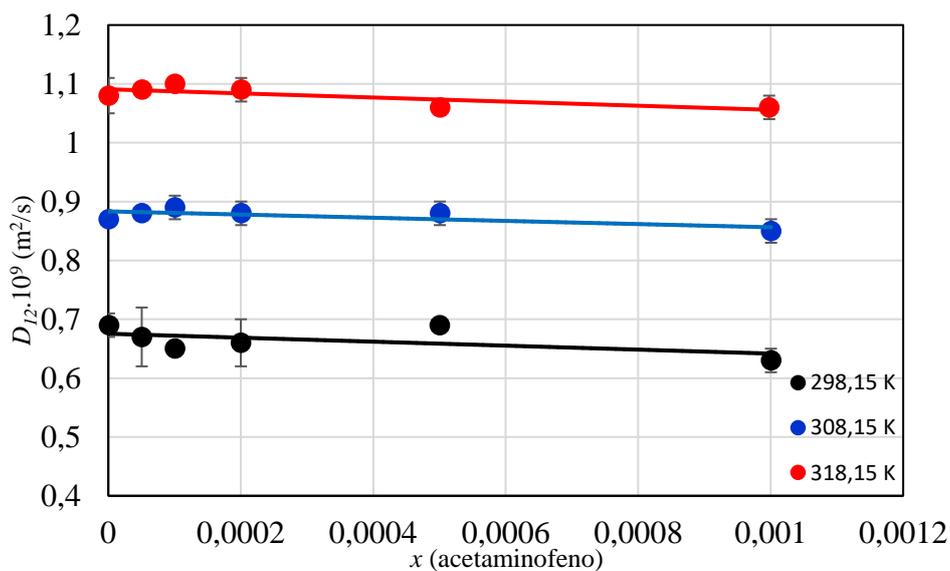


Figura 15 Coeficientes de difusão mútua de acetaminofeno em água em função da fração molar do soluto na gama de temperatura de 298,15 – 318,15 K determinado pelo método de dispersão de Taylor.

Tabela 10 Coeficientes de difusão mútua (D_{12}) de acetaminofeno (1) em água (2) em função da fração molar do soluto e a três diferentes temperaturas determinado pelo método de dispersão de Taylor. $x_{1,ref}$ são as frações molares do soluto em que as determinações foram feitas (frações molares de referência do soluto).

$x_{1,ref}$	$D_{12} \times 10^9 \text{ (m}^2\text{/s)}$
298,15 K	
$1,08 \times 10^{-6}$	$0,69 \pm 0,01$
$5,05 \times 10^{-5}$	$0,67 \pm 0,05$
0,0001007	$0,65 \pm 0,01$
0,0002002	$0,68 \pm 0,04$
0,0005002	$0,69 \pm 0,009$
0,0010003	$0,64 \pm 0,02$
308,15 K	
$5,55 \times 10^{-7}$	$0,87 \pm 0,01$
$5,05 \times 10^{-5}$	$0,88 \pm 0,01$
0,0001005	$0,90 \pm 0,02$
0,0002006	$0,89 \pm 0,02$
0,0005005	$0,89 \pm 0,02$
0,0010005	$0,85 \pm 0,02$
318,15 K	
$5,78 \times 10^{-7}$	$1,08 \pm 0,03$
$5,08 \times 10^{-5}$	$1,09 \pm 0,01$
0,00010061	$1,10 \pm 0,01$
0,0002006	$1,09 \pm 0,02$
0,0005007	$1,06 \pm 0,01$
0,0009977	$1,06 \pm 0,02$

Tabela 11 Coeficientes de difusão mútua (D_{12}) de sistema nicotinamida (1) em água em função da fração molar do soluto à temperatura de 298,15K determinado pelo método de dispersão de Taylor. $x_{1,ref}$ são as frações molares do soluto em que as determinações foram feitas (frações molares de referência).

$x_{1,ref}$	$D_{12} \times 10^9 \text{ (m}^2\text{/s)}$
$6,40 \times 10^{-8}$	$0,83 \pm 0,01$
$1,00 \times 10^{-3}$	$0,81 \pm 0,01$
$2,00 \times 10^{-3}$	$0,77 \pm 0,03$
$5,00 \times 10^{-3}$	$0,66 \pm 0,01$
$1,00 \times 10^{-2}$	$0,57 \pm 0,01$

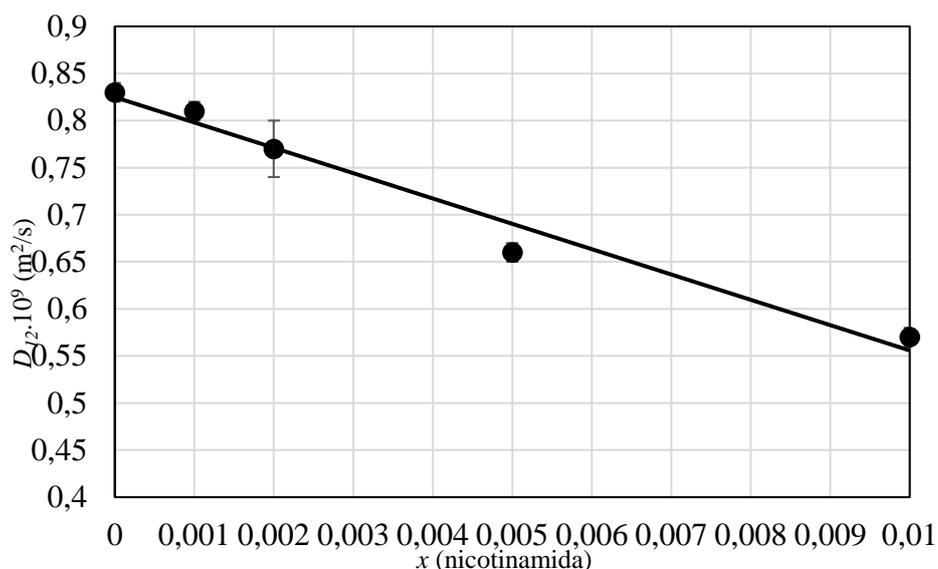


Figura 16 Coeficientes de difusão mútua de nicotinamida em água em função da fração molar do soluto à temperatura de 298,15 K determinado pelo método de dispersão de Taylor.

Tabela 12 A estimativa da energia de ativação de difusão (E_D) e fator pré-exponencial de difusão (A_D) de cetoprofeno, ibuprofeno, carbamazepina, atenolol, nicotinamida e acetaminofeno em água na gama de temperatura de 298,15 - 318,15 K, determinado a partir dos resultados de coeficientes de difusão mútua obtidos experimentalmente.

$\chi_1(\text{referência})$	E_D / Jmol^{-1}	$A_D \times 10^7 / \text{m}^2\text{s}^{-1}$
Cetoprofeno		
$7,3 \times 10^{-6}$	19114 ± 1511	10 ± 6
Ibuprofeno		
3×10^{-6}	15906 ± 1929	3 ± 2
Carbamazepina		
$1,7 \times 10^{-7}$	17783 ± 1116	8 ± 3
Atenolol		
$4,7 \times 10^{-8}$	14719 ± 2986	2 ± 3
Nicotinamida		
$7,88 \times 10^{-7}$	18401 ± 15	$14 \pm 0,05$
Acetaminofeno		
$7,4 \times 10^{-7}$	17668 ± 24	$8,59 \pm 0,09$
$5,1 \times 10^{-5}$	19209 ± 975	$15,6 \pm 6$
$1,01 \times 10^{-4}$	20782 ± 1942	29 ± 24
$2,00 \times 10^{-4}$	19808 ± 1306	20 ± 10
$5,00 \times 10^{-4}$	16949 ± 983	6 ± 3
$1,000 \times 10^{-3}$	20544 ± 1408	25 ± 15

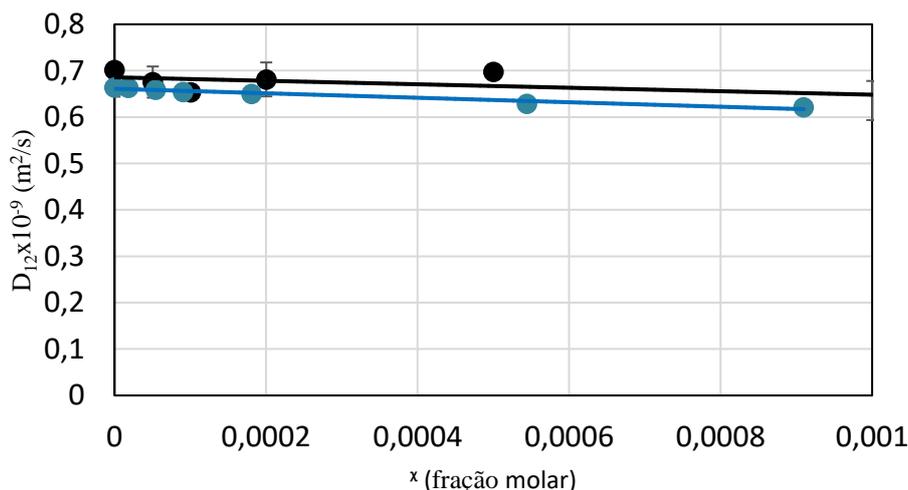


Figura 17 Comparação entre os coeficientes de difusão mútua do sistema acetaminofeno/água em função de fração molar do soluto a 298,15 K determinados experimentalmente pelo método de dispersão de Taylor no presente trabalho (circulo preto) e por Ribeiro *at al.* (circulo azul) [66].

5.2 Discussão dos resultados

O cetoprofeno e o ibuprofeno são ácidos fracos, ao passo que o atenolol é uma base fraca, o que implica que, em água pura, estes fármacos deverão estar parcialmente dissociados para a concentração de referência. Para isso estimou-se então para cada um dos solutos o respetivo grau de dissociação (α) em água. Tendo em conta os valores estimados de pK_a , a 298,15 K, para cada um dos solutos, sendo 4,305 [36], 4,419 [36] e 9,49 (valor médio de quatro referências [36, 52–54]) para cetoprofeno, ibuprofeno e atenolol respetivamente, e considerando a concentração de referência de cada soluto para a determinação dos coeficientes de difusão mútua, estimou-se, a 298,15 K, um valor de grau de dissociação (α) de 0,29 para o cetoprofeno, de 0,93 para o ibuprofeno e 0,93 para o atenolol. Nestas condições espera-se que as espécies ionizadas interajam fortemente com a água por força eletrostática, sendo maiores as interações para o cetoprofeno e o atenolol.

O valor de coeficiente de difusão mútua do ibuprofeno em água a 298,15 K obtido neste trabalho $5 \times 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ (ver tabela 9) é consideravelmente diferente do registado por Ye *et al.* [45] ($7,13 \times 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$) à mesma temperatura. No entanto esse valor foi obtido para uma solução saturada de ibuprofeno, com uma concentração do soluto de $5,82 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, em vez de diluição infinita cuja concentração de soluto é de $3,85 \times 10^{-6} \text{ mol dm}^{-3}$. Parece lógico considerar que numa concentração mais elevada ($5,82 \times 10^{-4} \text{ mol}$

dm⁻³) o grau de dissociação do ibuprofeno é mais baixo. Nesta condição estimou-se um valor α de 0,20 comparativamente a 0,93 para a condição estudada neste trabalho, que resultaria numa maior predominância do soluto na forma neutro e conseqüentemente maior coeficiente de difusão nesta condição (solução saturada).

Também o sistema acetaminofeno em água a 298,15 K foi estudado por Ribeiro *et al* [66], com o qual os resultados obtidos neste trabalho se comparam favoravelmente: (os desvios entre 0,1 e 10 % na gama de frações molares de soluto 0,0 a 0,001), como se pode ver na Figura 17.

Os coeficientes de difusão do acetaminofeno em água diminuem ligeiramente com o aumento da fração molar do soluto a todas as temperaturas, como é de esperar para um soluto diluído em soluções aquosas, devido ao efeito de redução de mobilidade do soluto em cavidades de água cada vez mais ocupadas (conforme a tabela 10 e a figura 15). No entanto, na maior parte da gama de concentrações estudada, os coeficientes de difusão permanecem praticamente constantes e apenas em $x = 0,001$ a tendência descendente é evidente, o que leva a concluir que, em frações molares mais baixas, a concentração de soluto é demasiado baixa para que o referido efeito dos solutos em água possa ser visível. Esta ideia é reforçada quando se analisa os resultados obtidos para o sistema envolvendo a nicotinamida a 298,15 K, onde as frações molares do soluto são mais elevadas. Neste caso, verifica-se uma diminuição acentuada dos valores de coeficientes de difusão com o aumento da fração molar do soluto em toda a gama de concentrações estudada (conforme a tabela 11 e a figura 16)

A nicotinamida apresenta os coeficientes de difusão mútua mais elevados de todos solutos estudados, a diluição infinita e em todas as temperaturas estudadas, seguida do acetaminofeno, da carbamazepina, do ibuprofeno do cetoprofeno e, finalmente, do atenolol, que apresenta os coeficientes de difusão mais baixos (conforme a tabela 9). Esta hierarquia segue aproximadamente a ordem inversa das massas molares ou das dimensões moleculares dos solutos (conforme a figura 18 a tabela 13), mas é importante discutir os desvios a esta tendência.

Tendo em conta, a relação existente entre coeficiente de D_{12} e o tamanho da molécula do soluto, determinou-se o raio hidrodinâmico (R_h) da molécula do soluto (fármaco) em um solvente (água) em diluição infinita através da equação Stokes-Einstein (Equação 5.3):

$$D_{12}^0 = \frac{kT}{6\pi\eta_2 R_{h,1}} \quad 5.3$$

onde k , é a constante de Boltzmann, T a temperatura, η viscosidade do solvente e $R_{h,1}$ é o raio hidrodinâmico do soluto. Quanto à viscosidade, para o efeito do referido cálculo foi considerada a viscosidade do solvente (água) em cada temperatura [88]. No caso de um soluto num solvente, o seu raio hidrodinâmico geralmente depende do tamanho da molécula do soluto, mas também da dimensão da esfera de solvatação ao redor do soluto, que por sua vez depende da magnitude das interações soluto-solvente. Para comparar o raio hidrodinâmico com o tamanho molecular do soluto, este último foi estimado recorrendo ao esquema de Sharipov *et al* [117]. Nesse procedimento, ao redor de cada átomo da molécula do soluto é construída uma esfera com diâmetro igual ao diâmetro de colisão característico de cada átomo. Em seguida, um paralelepípedo é construído em torno dessas esferas, de modo que o volume desse paralelepípedo seja mínimo. O diâmetro da colisão da molécula foi obtido pela raiz cúbica do volume do paralelepípedo, sendo o raio da colisão (R_c) obviamente metade desse valor.

São apresentados na tabela 14, o raio de colisão (R_c) e o raio hidrodinâmico (R_h) de cada soluto bem como a razão $\frac{R_h}{R_c}$ para cada temperatura e um valor médio de $\frac{R_h}{R_c}$ calculado para todos os solutos para cada temperatura.

Como se pode observar, através da tabela 14, os solutos cetoprofeno, ibuprofeno e atenolol apresentam uma razão $\frac{R_h}{R_c}$ maior que o valor médio enquanto os solutos, acetaminofeno, carbamazepina e nicotinamida exibem uma razão $\frac{R_h}{R_c}$ menor que o valor médio, para todas as temperaturas, sendo a razão $\frac{R_h}{R_c}$ para estes dois últimos menores que 1, cujos valores se encontram na Tabela 14

O cetoprofeno é, de entre os solutos que apresentam uma razão $\frac{R_h}{R_c}$ maior que o valor médio, aquele que exibe uma razão $\frac{R_h}{R_c}$ superior para cada temperatura, exceto para 318,15 K (a temperatura para a qual o atenolol apresenta uma razão $\frac{R_h}{R_c}$ superior a todos os solutos). Entretanto, o raio hidrodinâmico de atenolol é próximo do do cetoprofeno para 298,15 K e 308,15 K e superior para 318,15 K. Para além disso, o atenolol é o que apresenta maior raio de colisão entre todos os solutos estudados. O ibuprofeno ocupa uma

posição inferior, mesmo tendo apresentado uma razão $\frac{R_h}{R_c}$ superior a todos os solutos para 308,15 K, entre o cetoprofeno e atenolol.

No caso da carbamazepina, a razão $\frac{R_h}{R_c}$ é menor que 1, por conseguinte um raio hidrodinâmico menor que o raio de colisão estimado (conforme a tabela 14), o que significa uma interação muito menor com o solvente.

O acetaminofeno, apesar de possuir uma razão $\frac{R_h}{R_c}$ maior que 1, possui, conseqüentemente um raio hidrodinâmico maior que o raio da colisão. Porém, o seu raio hidrodinâmico é inferior ao da carbamazepina e superior ao da nicotinamida a todas as temperaturas, o mesmo acontece com o seu raio de colisão (conforme a tabela 14), o que poderá explicar a sua menor interação soluto-solvente quando comparada com a da carbamazepina e maior, quando comparada com a da nicotinamida.

No caso da nicotinamida, este possui um raio hidrodinâmico menor que o raio de colisão, cuja razão $\frac{R_h}{R_c}$ é muito próxima da da carbamazepina em todas as temperaturas, mas possui um raio hidrodinâmico menor de todos os solutos estudados neste trabalho. Isso implicaria uma menor interação soluto-solvente de todos.

É notório que não é simples estabelecer uma ordem da razão $\frac{R_h}{R_c}$ para esses solutos principalmente para os casos de cetoprofeno, ibuprofeno e atenolol, pois depende da temperatura. O facto de estes solutos (cetoprofeno, ibuprofeno e atenolol) apresentarem um raio hidrodinâmico claramente superior ao seu raio de colisão, significa que possuem uma esfera de solvatação significativa, o que é uma indicação de uma interação mais forte com o solvente em comparação com os outros três (cetoprofeno, carbamazepina e acetaminofeno), com uma razão $\frac{R_h}{R_c}$ inferior ao valor médio.

A interação soluto-solvente é uma contribuição importante para as propriedades dinâmicas dos solutos em água. Os solutos estudados neste trabalho podem ser divididos em dois grupos: 1) ácidos carboxílicos (cetoprofeno e ibuprofeno) com estruturas moleculares diferentes, um anel aromático (no caso de ibuprofeno) e dois anéis aromáticos e, um grupo carbonilo (no caso de cetoprofeno) e 2) amidas (carbamazepina, acetaminofeno, atenolol e nicotinamida) todos com estruturas moleculares bastante diferentes, incluindo em todos os casos um ou mais anéis aromáticos e, em alguns casos grupos amina ou hidroxilo.

O cetoprofeno e ibuprofeno são ambos solutos essencialmente hidrofóbicos devido à presença de grupos alquilícos e/ou aromáticos nas suas estruturas. O grupo carboxílico (também presente em ambos os solutos), deverá permitir uma interação mais direta com o solvente por ligação de hidrogénio. No caso de cetoprofeno, o grupo carbonilo pode fornecer uma forma adicional de interação com a água, restringindo a mobilidade do soluto.

O cetoprofeno e o ibuprofeno, ambos ácidos fracos e o atenolol uma base fraca e com valor de pK_a , a 298,15 K, igual a 4,305 para o cetoprofeno, 4,419 para ibuprofeno e 9,49 para o atenolol, foi estimado, tendo em os respetivos valores de pK_a , que 29 % de cetoprofeno, 93% de ibuprofeno e 93% atenolol se encontram dissociados em água. Em princípio, a forma ionizada do soluto é mais propensa a interagir com a água do que a neutra, apesar de a forma ionizada do soluto (para os casos do cetoprofeno e ibuprofeno) ter perdido a capacidade doadora de ligações de hidrogénio. Assim, o grau de dissociação mais elevado apresentado pelo ibuprofeno aumenta as interações com a água, mas parece ser insuficiente para superar o efeito do grupo de carbonilo extra da molécula de cetoprofeno. O atenolol, para além do grau de dissociação elevado (igual ao do ibuprofeno), tem mais sítios capazes de interagir por ligação de hidrogénio com o solvente do que qualquer outro soluto. Estas podem ser as principais razões para a interação mais forte deste soluto com a água, percebida pela dimensão da esfera de solvatação (tabela 14).

A fraca interação da carbamazepina com soluto deve-se à existência de uma porção hidrofóbica volumosa com caráter aromático.

Tanto o acetaminofeno como a nicotinamida são solutos com grupos aromáticos hidrofóbicos. Apesar de ambos os solutos terem também presentes o grupo carboxamida, a presença do grupo hidroxilo na estrutura de acetaminofeno deverá permitir uma interação mais direta com o solvente por ligação de hidrogénio, restringindo, assim, a sua mobilidade em água.

A partir da dependência dos coeficientes de difusão com a temperatura, conforme mostra a figura 14, foi possível obter uma estimativa da energia de ativação da difusão (E_D) e o fator pré-exponencial de difusão (A_D) para todos os solutos estudados cujo resultados se encontram na tabela 12. No caso do acetaminofeno, não foi encontrada uma relação constante entre a energia de ativação da difusão e a fração molar do soluto, pelo que será considerado na análise um valor médio para a gama de concentração (19160 kJ mol⁻¹) (conforme a tabela 12). Ainda na tabela 12, verifica-se que este valor é

consideravelmente mais elevado do que os do ibuprofeno, da carbamazepina e da nicotinamida evidenciando maior facilidade dos mesmos em se movimentarem através da rede de água devido às suas menores barreiras energéticas para saltarem de uma cavidade de água para outra, com maior destaque para o ibuprofeno seguido da carbamazepina e por último a nicotinamida. Do mesmo modo, verifica-se que o referido valor médio ($19160 \text{ kJ mol}^{-1}$) é muito próximo do cetoprofeno. O valor de energia de ativação de difusão do atenolol, surpreendentemente, é a mais baixa de todos os solutos estudados. No entanto, este valor deve ser analisado com precaução, porque tem também a maior incerteza entre todos os solutos. De qualquer forma, este valor pode ser uma indicação de que, no estado termodinâmico do atenolol (que é diferente dos outros devido o seu peso molecular mais elevado), o seu coeficiente de difusão é mais insensível à temperatura. Para além disso, contrariamente ao atenolol, a nicotinamida (devido peso molecular mais baixo) possui um valor de energia de ativação de difusão (até mesmo maior do que atenolol), entretanto, com uma incerteza associada menor do que todos os solutos (conforme a tabela 12), o que também pode ser uma indicação de que o seu coeficiente de difusão é mais sensível à temperatura de todos outros solutos no seu estado termodinâmico.

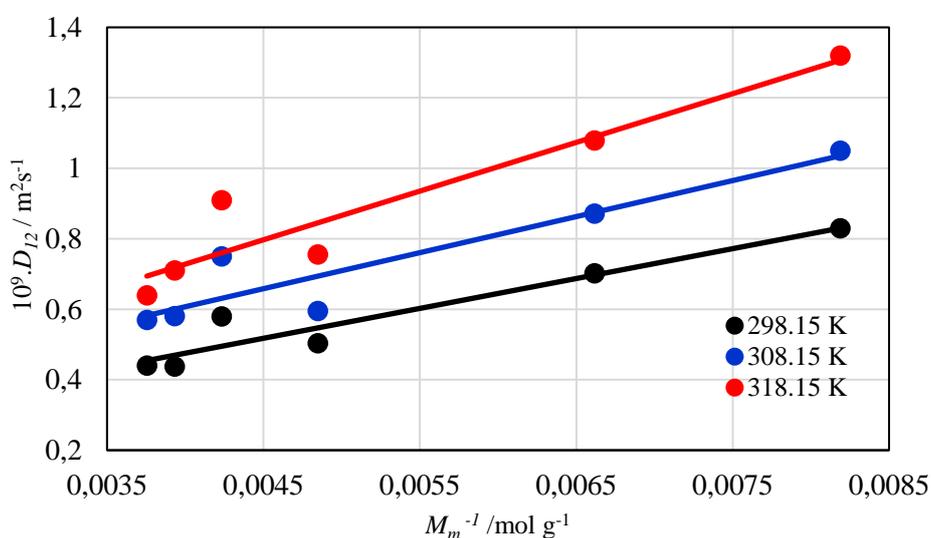


Figura 18 Coeficientes de difusão mútua dos sistemas em estudo, a diluição infinita e a três diferentes temperaturas (298,15 K, 308,15 K e 318,15 K) em função do inverso da massa molar do soluto.

Tabela 13 Coeficientes de difusão mútua dos sistemas em estudo, a diluição infinita e a três diferentes temperaturas (298,15 K, 308,15 K e 318,15 K) em função do inverso da massa molar do soluto.

T / K	Soluto	M_m (g mol ⁻¹)	M_m^{-1} (mol g ⁻¹)	$D_{12} \times 10^9$ (m ² /s)
298,15	Cetoprofeno	254,28	0,0039	0,44 ± 0,030
	Ibuprofeno	206,29	0,0048	0,50 ± 0,02
	Carbamazepina	236,27	0,0042	0,58 ± 0,02
	Atenolol	266,34	0,037	0,45 ± 0,03
	Acetaminofeno	151,16	0,0066	0,69±0,01
	Nicotinamida	122,12	0,0081	0,83 ± 0,01
308,15	Cetoprofeno	254,28	0,0039	0,58 ± 0,01
	Ibuprofeno	206,29	0,0048	0,60 ± 0,02
	Carbamazepina	236,27	0,0042	0,75 ± 0,03
	Atenolol	266,34	0,037	0,57 ± 0,03
	Acetaminofeno	151,16	0,0066	0,87±0,01
	Nicotinamida	122,12	0,0081	1,05 ± 0,02
318,15	Cetoprofeno	254,28	0,0039	0,71 ± 0,04
	Ibuprofeno	206,29	0,0048	0,76 ± 0,03
	Carbamazepina	236,27	0,0042	0,90 ± 0,02
	Atenolol	266,34	0,037	0,64 ± 0,05
	Acetaminofeno	151,16	0,0066	1,08±0,03
	Nicotinamida	122,12	0,0081	1,32 ± 0,02

Tabela 14 Razões estimadas de raios hidrodinâmicos (R_h), raios de colisão (R_c) e a sua razão para todas os solutos estudados neste trabalho.

T / K	Soluto	$R_h / \text{Å}$	$R_c / \text{Å}$	R_h/R_c
298,15	Cetoprofeno	5,61	4,56	1,23
	Ibuprofeno	4,87	4,23	1,15
	Carbamazepina	4,23	4,41	0,96
	Atenolol	5,58	4,68	1,19
	Acetaminofeno	3,50	3,47	1,01
	Nicotinamida	2,96	3,05	0,97
	<i>Média</i>			1,08
308,15	Cetoprofeno	5,40	4,56	1,19
	Ibuprofeno	5,27	4,23	1,25
	Carbamazepina	4,18	4,41	0,95
	Atenolol	5,41	4,68	1,16
	Acetaminofeno	3,60	3,47	1,04
	Nicotinamida	2,99	3,05	0,98
	<i>Média</i>			1,10
318,15	Cetoprofeno	5,51	4,56	1,21
	Ibuprofeno	5,18	4,23	1,23
	Carbamazepina	4,30	4,41	0,98
	Atenolol	6,11	4,68	1,30
	Acetaminofeno	3,63	3,47	1,05
	Nicotinamida	2,96	3,05	0,97
	<i>Média</i>			1,12

5.2.1 Estimativa de coeficientes de difusão

Os coeficientes de difusão dos fármacos estudados em água foram também determinados pelo método de estimativa de Wilke-Chang, por ser o método preditivo que mais se adequa aos sistemas estudados (solutos a diluição infinita).

O método [39] é expresso pela Equação 4.14, essencialmente uma modificação empírica da relação Stokes-Einstein.

$$D_{AB}^0 = \frac{7,4 \times 10^{-8} (\phi M_B)^{1/2} T}{\eta_B (V_A)^{0,6}} \quad (4.14)$$

onde D_{AB}^0 é o coeficiente de difusão mútua do soluto A em concentrações muito baixas no solvente B, ϕ fator de associação da água, η_B viscosidade do solvente, V_A volume molar do soluto A à temperatura de ebulição normal, M_B massa molecular do solvente B.

A viscosidade da água foi obtida a partir da página Chemistry Webbook do NIST [88], enquanto o volume molar dos solutos ao seu ponto de ebulição foi determinado pelo método de Schroeder de contribuição de grupos [118].

Os resultados estão apresentados na tabela 15. Na referida tabela faz-se também a comparação com os resultados obtidos experimentalmente.

O método de Wilke-Chang sobrestima os valores de coeficiente de difusão para todos os solutos estudados. Por outro lado, apresenta desvios em relação aos resultados experimentais entre 7 e 50 %, sendo 30 % os valores de desvio mais comuns. Em geral, os maiores desvios em relação aos valores experimentais correspondem a solutos de maiores dimensões, com maior complexidade molecular, maior desvio à esfericidade ou maior grau de dissociação. Estes desvios podem dever-se, em parte, ao método utilizado na determinação volume molar do soluto à temperatura de ebulição normal (método de Schroeder [118]), ele próprio um método de estimativa. É notório que os resultados obtidos por estimativas pelo método de Wilke-Chang, seguem a mesma tendência dos resultados obtidos experimentalmente pelo método de dispersão de Taylor, não obstante os desvios registados entre os dois métodos. Apesar do método de estimativa de Wilke-Chang ser amplamente utilizado, para estimar coeficientes de difusão mútua em sistemas de fase líquida [118, 119], não parece ser o melhor método para a determinação de coeficientes de difusão envolvendo os sistemas estudados neste trabalho.

Tabela 15 Coeficientes de difusão dos fármacos (1) em água (2) determinado por método de estimativa de Wilke-Chang a diluição infinita e a três diferentes temperaturas. Também são apresentados todos os desvios dos coeficientes de difusão experimentais ($\frac{D_{estimat} - D_{exp}}{D_{exp}}$).

Cetoprofeno (1) em água (2)		
T / K	$D_{12} \times 10^9 (\text{m}^2/\text{s})$	$\frac{D_{estimat} - D_{exp}}{D_{exp}} \times 100$
298,15	0,59	33,2
308,15	0,75	29,2
318,15	0,93	31,6

Ibuprofeno (1) em água (2)		
T / K	$D_{12} \times 10^9 (\text{m}^2/\text{s})$	$\frac{D_{estimat} - D_{exp}}{D_{exp}} \times 100$
298,15	0,61	23,0
308,15	0,79	31,3
318,15	0,98	28,9

Carbamazepina (1) em água (2)		
T / K	$D_{12} \times 10^9 (\text{m}^2/\text{s})$	$\frac{D_{estimat} - D_{exp}}{D_{exp}} \times 100$
298,15	0,62	7,8
308,15	0,80	6,6
318,15	0,99	11

Atenolol (1) em água (2)		
T / K	$D_{12} \times 10^9 (\text{m}^2/\text{s})$	$\frac{D_{estimat} - D_{exp}}{D_{exp}} \times 100$
298,15	0,53	17,9
308,15	0,68	19,1
318,15	0,85	32,2

Acetaminofeno (1) em água (2)		
T / K	$D_{12} \times 10^9 (\text{m}^2/\text{s})$	$\frac{D_{estimat} - D_{exp}}{D_{exp}} \times 100$
298,15	0,80	16,6
308,15	1,0	49,1
318,15	1,3	47,4

Nicotinamida (1) em água (2)		
T / K	$D_{12} \times 10^9 (\text{m}^2/\text{s})$	$\frac{D_{estimat} - D_{exp}}{D_{exp}} \times 100$
298,15	0,93	12,3
308,15	1,2	13,5
318,15	1,5	12,5

CAPÍTULO VI

6 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS DAS SIMULAÇÕES

6.1 Apresentação dos resultados das simulações

Os detalhes das simulações por DM que permite elucidar alguns aspetos das interações moleculares dos sistemas em estudo estão apresentados na seção 4.3 e 4.4.

6.1.1 Coeficientes de intra-difusão

Foram realizadas simulações por dinâmica molecular (de cada soluto em água) a três diferentes temperaturas (298,15 K, 308,15 K e 318,15 K) de forma a elucidar alguns aspetos moleculares/interação dos mesmos em água. Dado o carácter ácido (fraco) do cetoprofeno e ibuprofeno, bem como o carácter básico (fraco) do atenolol, tanto as espécies neutras como as ionizadas foram estudadas como solutos em água, apenas a diluição infinita. Carbamazepina, nicotinamida e acetaminofeno foram estudadas nas formas neutras em água, sendo os dois primeiros também a diluição infinita e o último em duas proporções diferentes (uma a diluição infinita e outra em fração molar $x_1 = 0,001$). Assim, todos os sistemas estudados a diluição infinita, foram constituídos por 5000 moléculas no total, sendo uma molécula de soluto e 4999 moléculas de água (solute neutro) ou 4998 moléculas de água (solute ionizado) e na outra fração molar diferente da diluição infinita, em que foi estudado acetaminofeno em água, o sistema foi constituído também por 5000 moléculas no total, entretanto, com 4995 moléculas de água e cinco de soluto. Os coeficientes de intra-difusão (D_I) dos solutos em água para as temperaturas estudadas estão apresentados na tabela 16. Na referida Tabela faz-se também a comparação com os resultados obtidos experimentalmente.

Tabela 16 Coeficientes de intra-difusão (D_I) de cetoprofeno, ibuprofeno, carbamazepina, atenolol, nicotinamida ou acetaminofeno (1) em água em diluição infinita ou em $\lambda_1 = 0,001$ (acetaminofeno em função da temperatura determinada por simulação de dinâmica molecular usando, para cetoprofeno, ibuprofeno e atenolol soluto neutro e ionizado. Também são apresentados todos os desvios dos coeficientes de difusão experimentais ($\frac{D_{simul} - D_{exp}}{D_{exp}}$).

Cetoprofeno (1) em água (2)					
Soluto neutro			Soluto ionizado		
T/K	$D_1 \times 10^9$ (m ² /s)	$\frac{D_{simul} - D_{exp}}{D_{exp}} \times 100$	$D_1 \times 10^9$ (m ² /s)	$\frac{D_{simul} - D_{exp}}{D_{exp}} \times 100$	
Diluição infinita	298,15	0,51±0,05	17	0,43±0,02	-0,72
	308,15	0,58±0,06	-0,37	0,53±0,05	-9,4
	318,15	0,83±0,07	16	0,78±0,05	9,81

Ibuprofeno (1) em água (2)					
Soluto neutro			Soluto ionizada		
T/K	$D_1 \times 10^9$ (m ² /s)	$\frac{D_{simul} - D_{exp}}{D_{exp}} \times 100$	$D_1 \times 10^9$ (m ² /s)	$\frac{D_{simul} - D_{exp}}{D_{exp}} \times 100$	
Diluição infinita	298,15	0,50±0,04	-1,4	0,47±0,02	-6,8
	308,15	0,67±0,05	12	0,59±0,03	-1,7
	318,15	0,83±0,09	9,9	0,73±0,07	-2,8

Atenolol (1) em água (2)					
Soluto neutro			Soluto ionizado		
T/K	$D_1 \times 10^9$ (m ² /s)	$\frac{D_{simul} - D_{exp}}{D_{exp}} \times 100$	$D_1 \times 10^9$ (m ² /s)	$\frac{D_{simul} - D_{exp}}{D_{exp}} \times 100$	
Diluição infinita	298,15	0,44±0,04	-2,3	0,50±0,03	14
	308,15	0,58±0,03	0	0,57±0,04	-1,7
	318,15	0,64±0,06	9,4	0,71±0,04	11

Carbamazepina (1) em água (2)			
T/K	$D_1 \times 10^9$ (m ² /s)	$\frac{D_{simul} - D_{exp}}{D_{exp}} \times 100$	
Diluição infinita	298,15	0,53±0,04	-8,8
	308,15	0,69±0,03	-8,1
	318,15	0,84±0,06	-5,8

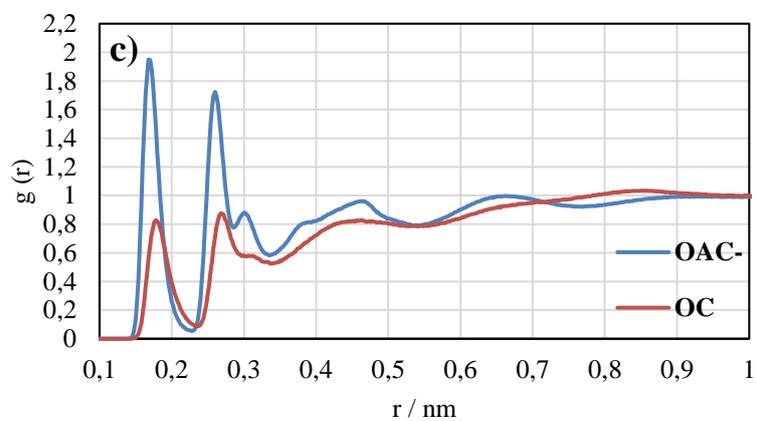
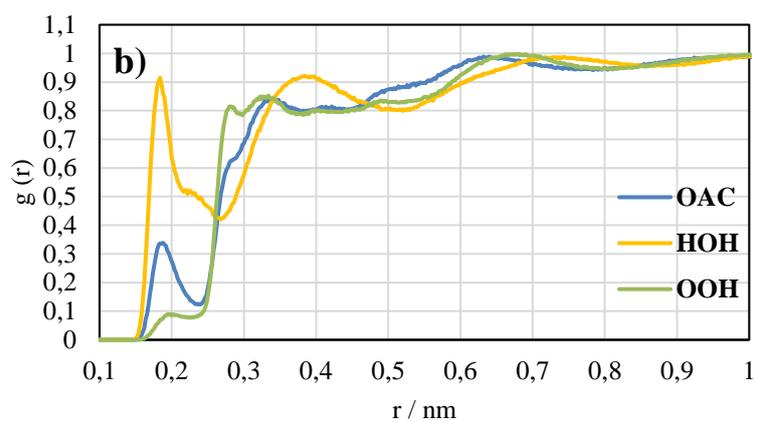
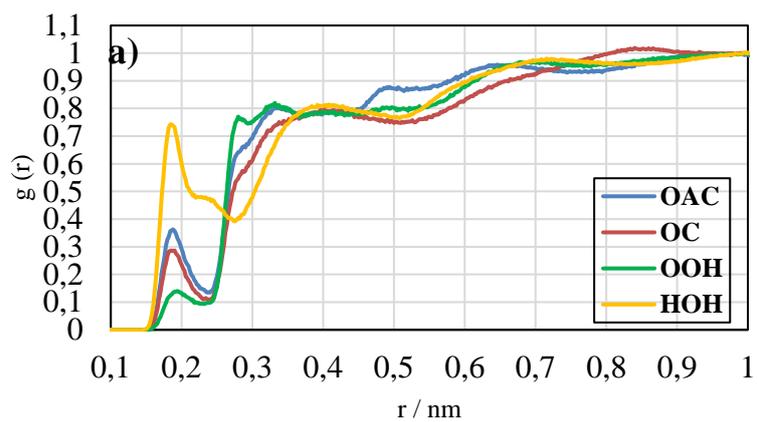
continuação da Tabela 16

Acetaminofeno (1) em água (2)			
	<i>T/K</i>	$D_1 \times 10^{-9}$ (m ² /s)	$\frac{D_{simul} - D_{exp}}{D_{exp}} \times 100$
Diluição infinita	298,15	0,63±0,05	0
	308,15	0,79±0,05	7,1
	318,15	1,04±0,07	-1,9
	<i>T/K</i>	$D_1 \times 10^{-9}$ (m ² /s)	$\frac{D_{simul} - D_{exp}}{D_{exp}} \times 100$
$\chi_1 = 0,001$	298,15	0,63±0,05	0
	308,15	0,79±0,05	7,1
	318,15	1,04±0,07	-1,9
Nicotinamida (1) água (2)			
	<i>T/K</i>	$D_1 \times 10^{-9}$ (m ² /s)	$\frac{D_{simul} - D_{exp}}{D_{exp}} \times 100$
Diluição infinita	298,15	0,67±0,05	-2,9
	308,15	0,89±0,05	2,3
	318,15	1,12±0,07	3,7

6.1.2 Funções de distribuição radial (RDF)

A fim de perceber melhor quer a estrutura das soluções quer as interações nestes sistemas, foram estudadas as funções de distribuição radial [$g(r)$, *RDF*] entre a água (centro de massa) e os átomos mais relevantes de cada soluto a 298,15 K. A análise foi feita para os grupos mais hidrofílicos dos solutos, como o carbonilo, a amina ou o hidroxilo.

Os resultados das funções de distribuição radial de cetoprofeno e ibuprofeno (ambos ácidos) são apresentados na figura 19 [a) e b) para as espécies neutras e c) e d) para as ionizadas] e, uma comparação entre os dois é mostrada na figura 20. Na figura 21 são apresentadas os de carbamazepina, atenolol, acetaminofeno e nicotinamida (todos amidas). Uma comparação entre todos os solutos é mostrada na figura 22 e na figura 23 são apresentadas as *RDF* do hidrogénio do grupo OH de cetoprofeno e hidrogénio do grupo amida (NH₂ ou NH) da carbamazepina, do atenolol, do acetaminofeno e da nicotinamida.



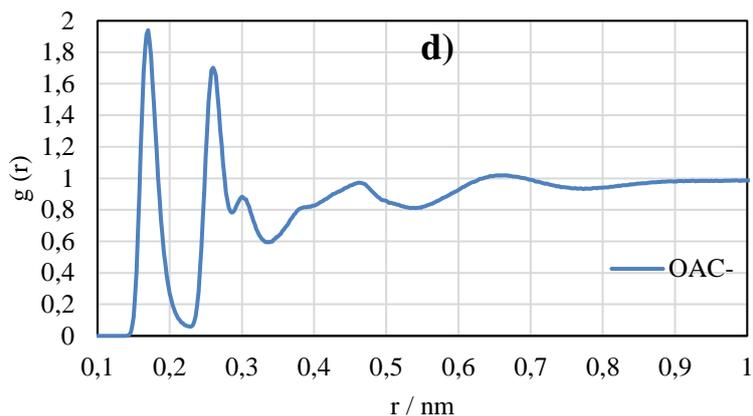


Figura 19 Funções de distribuição radial da água (centro de massa) em torno de átomos selecionados de cetoprofeno a) e c) e ibuprofeno b) e d). a) e b) são para solutos neutros; e c) e d) para espécies ionizados a diluição infinita e 298,15 K. Os códigos dos átomos são apresentados na Figura 25.

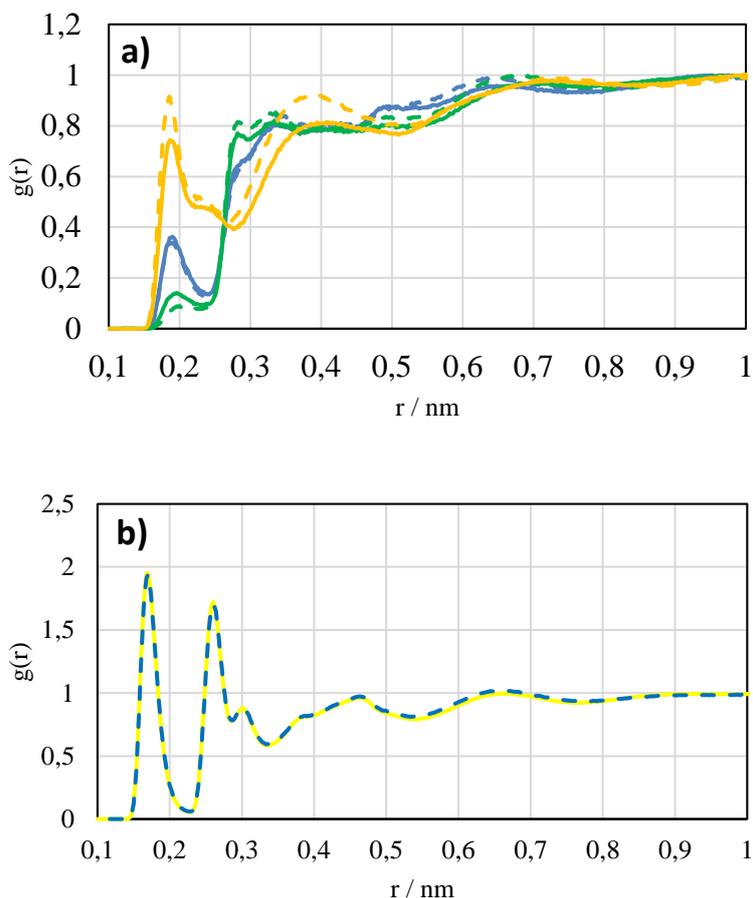
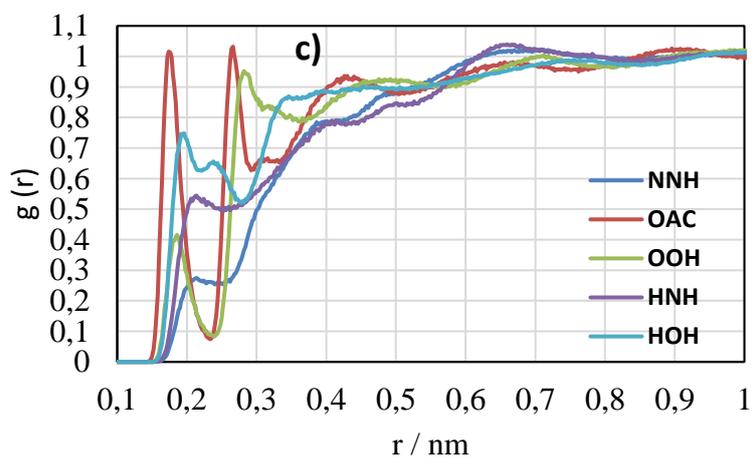
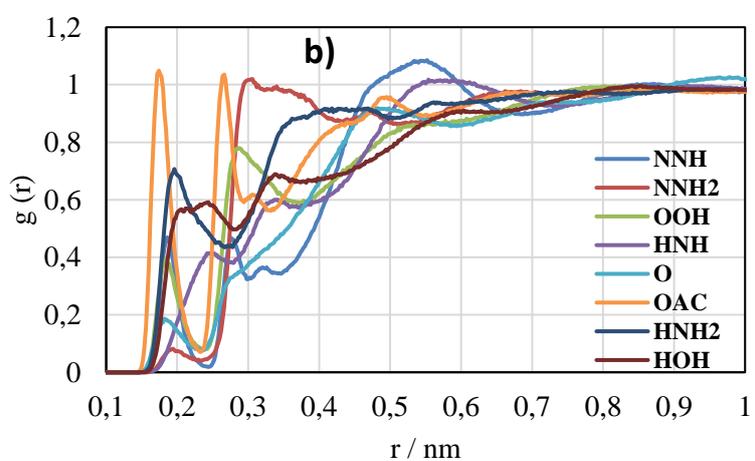
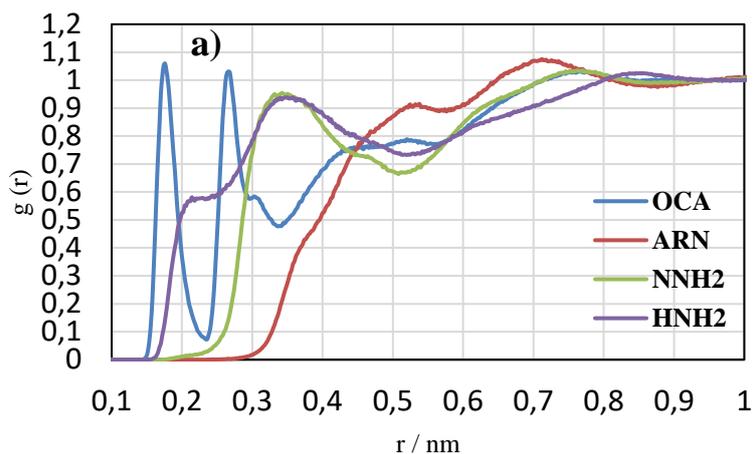


Figura 20 Comparação das *RDF* da água (centro de massa) em torno de átomos selecionados de cetoprofeno em linhas contínuas e ibuprofeno em linhas tracejadas [a) solutos neutros e b) para espécies ionizadas]. Em a) Amarelo: a água *RDF*/HOH; verde: a água *RDF*/OOH; vermelho: a água *RDF*/OC; azul: a água *RDF*/OAC. Em b), a água *RDF*/OAC- para o cetoprofeno é apresentado é a amarelo. Os códigos dos átomos são apresentados na Figura 25.



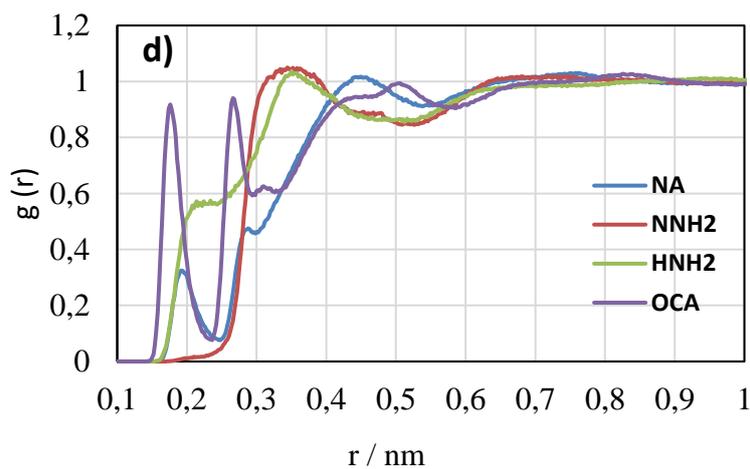
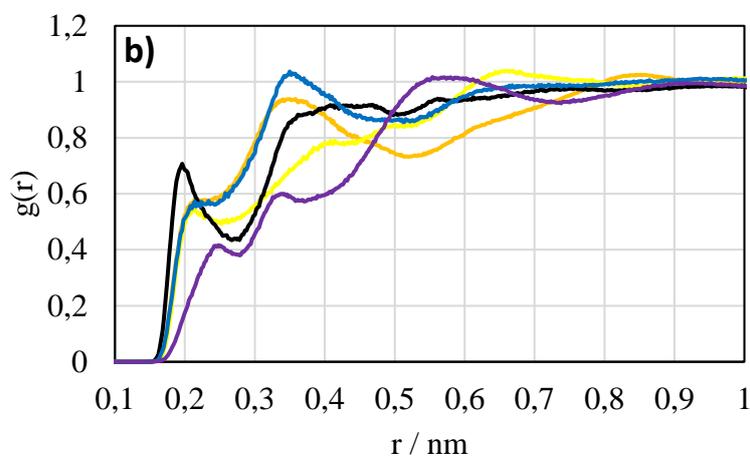
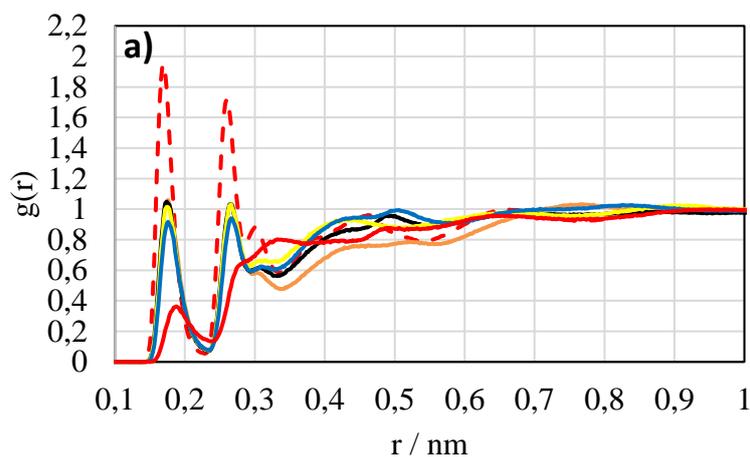


Figura 21 Funções de distribuição radial da água (centro de massa) em torno de átomos selecionados de carbamazepina [a)], atenolol [b)], acetaminofeno [c)] e nicotinamida [d)] a diluição infinita e 298,15 K. Os códigos dos átomos são apresentados na Figura 25.



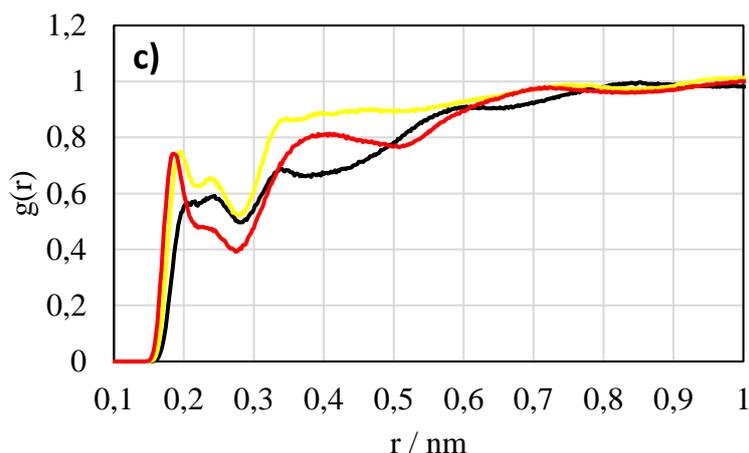


Figura 22 Funções de distribuição radial da água (centro de massa) em torno de átomos selecionados dos solutos estudados a diluição infinita e a 298,15 K, organizadas por grupo/átomo: a) oxigênio do carbonilo; b) hidrogênio do NH₂ e NH; c) hidrogênio do hidroxilo. Laranja: carbamazepina; amarelo: acetaminofeno; preto: atenolol; roxo: atenolol (NH); azul: nicotinamida; vermelho: cetoprofeno (linha tracejada: cetoprofeno ionizado). Os códigos dos átomos são apresentados na Figura 25.

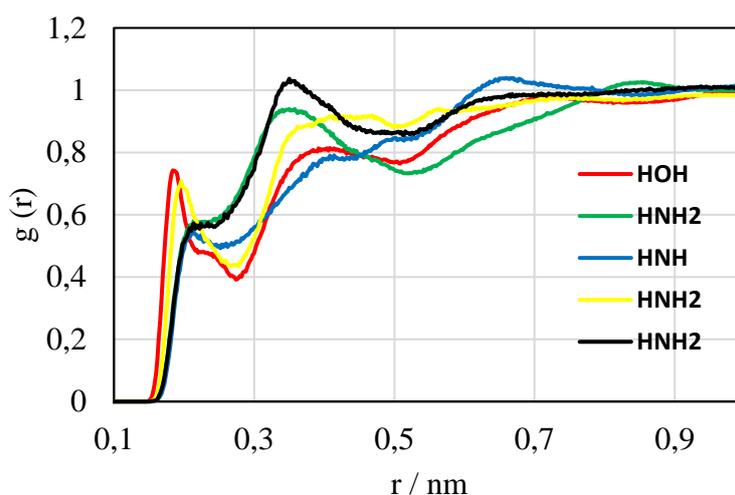
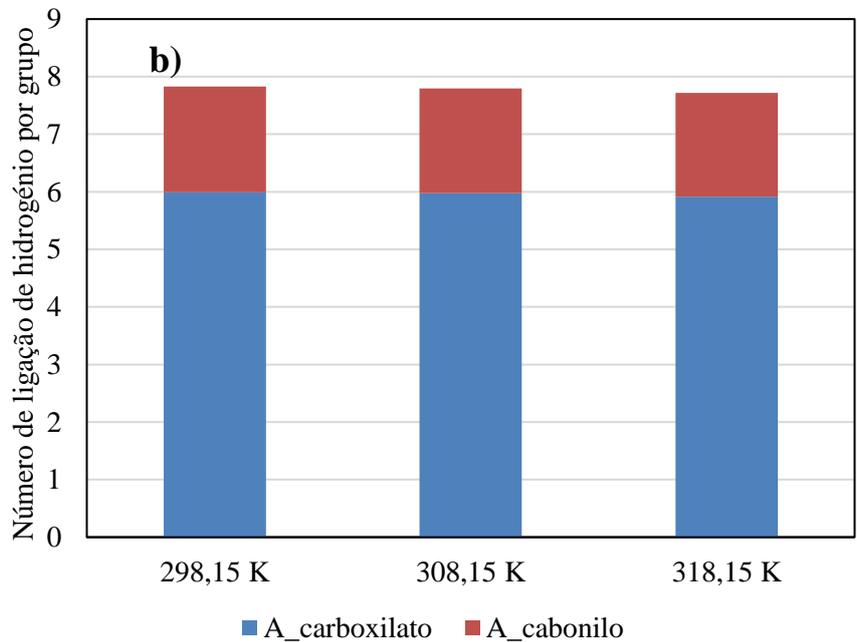
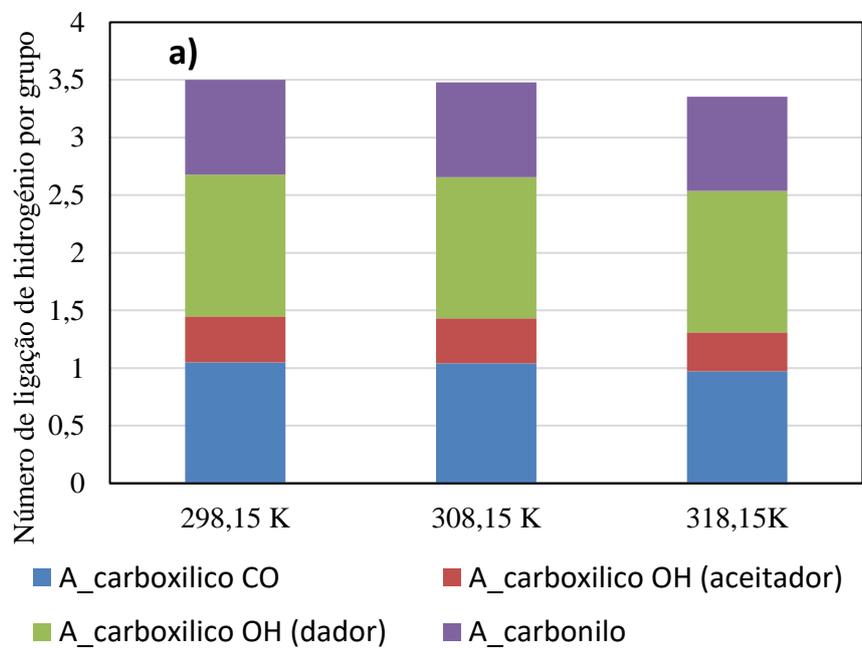


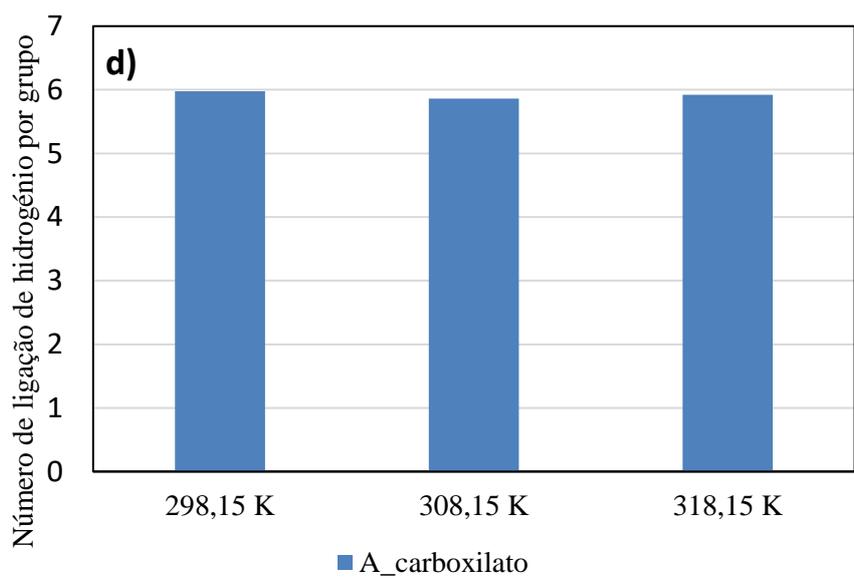
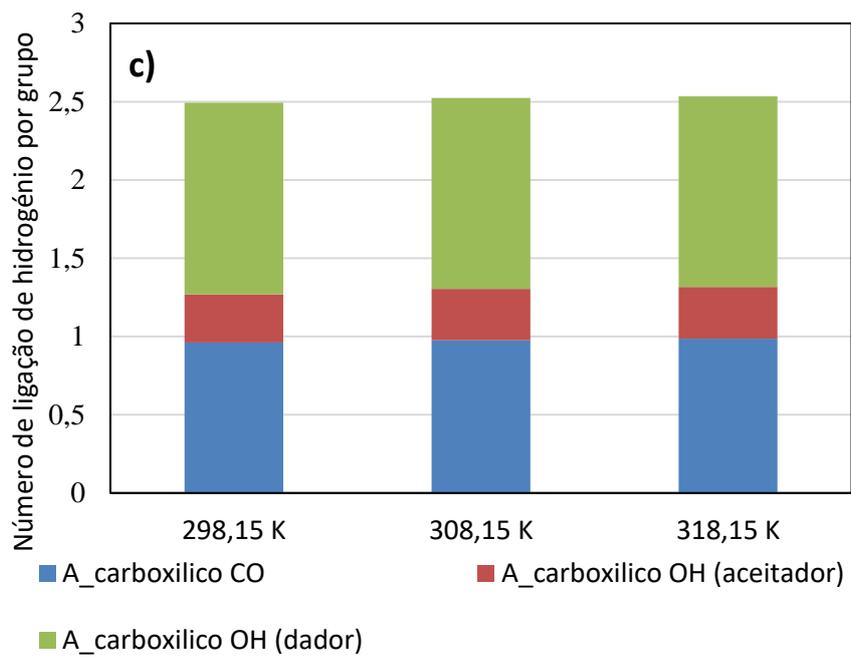
Figura 23 Comparação das *RDF* da água (centro de massa em torno de átomos de hidrogênio do hidroxilo (OH) de cetoprofeno (vermelho) e hidrogênio da amida (NH₂ ou NH) de carbamazepina (verde), atenolol (amarelo), acetaminofeno (azul) e nicotinamida (preto). Os códigos dos átomos são apresentados na Figura 25.

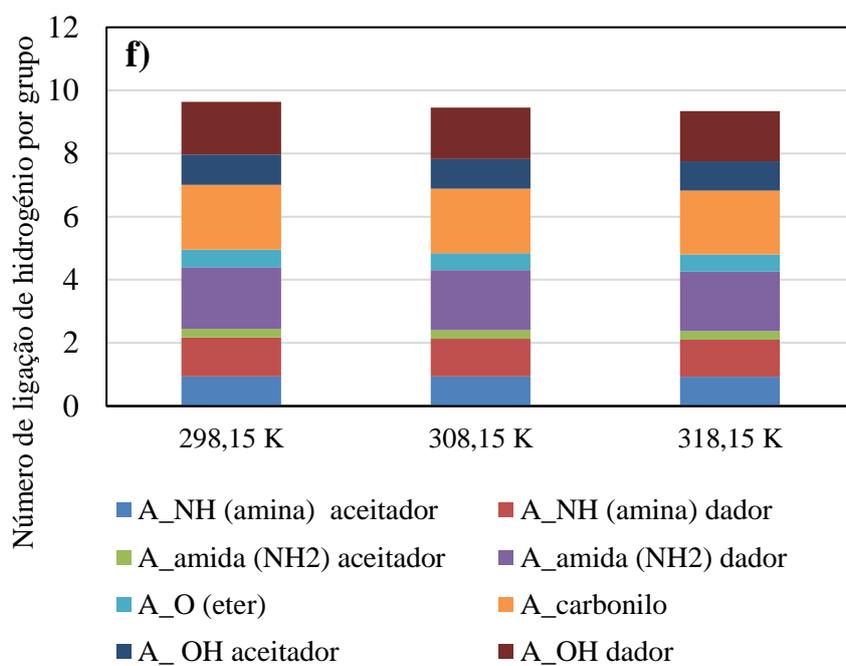
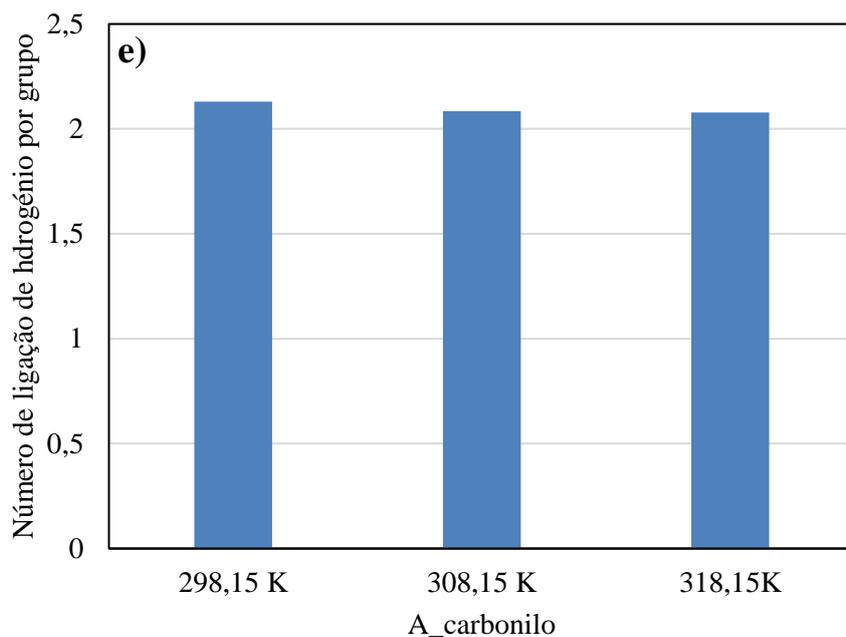
6.1.3 Ligações de hidrogénios

Os números médios de ligações de hidrogénio por grupo/tipo entre a água e cada soluto em função da temperatura são mostradas na figura 24. Como forma de avaliar a intensidade de ligação de hidrogénio em termos comparativos, na tabela 16 apresentam-se o número total de ligações de hidrogénio entre a água e cada soluto, bem como o

número de ligações de hidrogénio por volume molecular do soluto. No caso de compostos com comportamentos ácido-base ativos, são apresentados os resultados das espécies neutras e ionizadas.







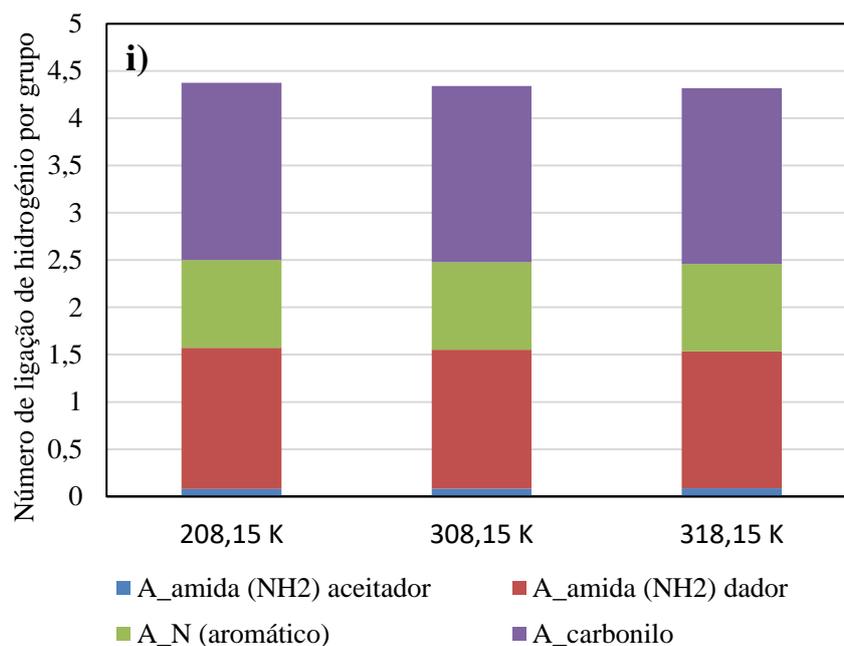


Figura 24 Número médio de ligações de hidrogênio entre cada grupo de soluto e água por aceitador/dador para o cetoprofeno [espécie neutra, a); espécie ionizada, b)], ibuprofeno [espécie neutra, c); espécie ionizada, d)], carbamazepina [e)], atenolol [espécie neutra, f); espécie ionizada, g)] acetaminofeno [h)], e nicotinamida [i)] a três temperaturas diferentes (resultados de simulações MD).

Tabela 17 Número total de ligações de hidrogênio entre o soluto e a água e densidade numérica por molécula (número de ligações de hidrogênio por volume molecular) para cada soluto a 298,15 K.

Soluto		Números total de ligações de hidrogênio	Volume moleculatlar / Å ³	Número de ligações de hidrogênio por volume / nm ⁻³
Cetoptofeno	Neutro	3,49	756,7	4,62
	Ionizado	7,81		10,33
Ibuprofeno	Neutro	2,49	603,7	4,13
	Ionizado	5,99		9,92
Atenolol	Neutro	9,64	821,9	11,73
	Ionizado	7,94		9,66
Carbamazepina		2,13	685,1	3,11
Acetaminofeno		5,81	334,0	17,40
Nicotinamida		4,37	227,1	19,27

6.1.4 Teoria do Funcional de Densidade (DFT)

Na Tabela 17 estão apresentados os resultados das energias de Gibbs de solvatação para cada soluto estudado em água. As espécies ionizadas são consideradas para solutos ionizáveis.

Tabela 18 Energia de Gibbs de solvatação de cada soluto em água obtidos por cálculos de *DFT*.

Soluto	Energia de Gibbs de solvatação / kJ mol ⁻¹
Cetoprofeno (forma neutra)	-49.67
Cetoprofeno (forma ionizada)	-280.72
Ibuprofeno (forma neutra)	-28.86
Ibuprofeno (forma ionizada)	-275.95
Atenolol (forma neutra)	-79.60
Atenolol (forma ionizada)	-342.22
Carbamazepina	-56.15
Acetaminofeno	-54.34
Nicotinamida	-57,81

6.2 Discussão dos resultados

Os valores de coeficientes de intra-difusão obtidos por simulação da dinâmica molecular são muito próximos dos de coeficientes de difusão mútua obtidos experimentalmente pelo método de dispersão de Taylor (conforme a tabela 16). Pode-se verificar através dos resultados apresentados da tabela 16, que a concordância entre os resultados simulados e experimentais é notável para todos os solutos estudados, uma indicação que tanto o modelo utilizado como a metodologia parecem descrever muito bem o comportamento deste tipo de sistemas. Para os casos do cetoprofeno e ibuprofeno, ambos ácidos fracos e, por conseguinte, ionizados nas condições de medição, os resultados para os solutos ionizados aproximam-se mais dos experimentais do que para os solutos neutros (conforme a tabela 16), o que parece indicar que o modelo pode ser sensível a esta sutileza.

No entanto, para o caso de atenolol (base fraca) os resultados obtidos com a forma ionizada deste soluto não reproduzem melhor o seu coeficiente de intra-difusão do que os

resultados da forma neutra, apesar de se estimar que o soluto se encontra sobretudo na sua forma ionizada. Entretanto, pode-se verificar através da tabela 16, que ambas as previsões são ótimas, sendo também o atenolol uma molécula maior e mais complexa pela maior quantidade de grupos funcionais (hidrofílicos) que contém.

Em geral, as tendências observadas nas magnitudes relativas dos coeficientes de difusão dos solutos estudados também se verificam nos resultados simulados (conforme a tabela 16). Por conseguinte, é possível prever os coeficientes de difusão destes fármacos em água a baixas concentrações em função das temperaturas através de simulações de dinâmica molecular utilizando campos de forças clássicos. Por serem próximos os valores dos coeficientes de difusão experimentais e simulados entre todos os solutos estudados, torna-se interessante investigar tanto a estrutura como as interações nestes sistemas.

Começando pelo cetoprofeno e ibuprofeno (ambos ácidos carboxílicos), nestes casos as *RDF* dos solutos neutros e ionizados são bastante diferentes umas das outras (figura 19). No caso dos solutos neutros [figura 19 a) e b)], os primeiros picos de todas as interações estudadas são inferiores a 1, o que pode ser explicado pelo facto de os solutos serem hidrofóbicos no seu conjunto, sendo a densidade local da água em torno de maioria das zonas da molécula de soluto inferior à sua densidade global. No entanto, para ambos os solutos, a interação mais intensa parece ser a da água em torno do hidrogénio do grupo hidroxilo (OH) (é importante referir que o centro de massa da molécula de água está muito mais próximo do seu átomo de oxigénio do que dos seus átomos de hidrogénio) [figura 19 a) e b)]. E para o cetoprofeno [figura 19 a)], a interação entre água e o carbonilo pertencente ao grupo carboxílico (OAC) parece ser mais intensa do que a interação entre a água e carbonilo do grupo benzilo (OC). Para grupos comparáveis [figura 20 a)], os picos relativos ao cetoprofeno são mais intensos do que os relativos ao ibuprofeno apesar das cargas parciais para ambos os solutos serem semelhantes (figura 25). Entretanto, esta observação não é extensiva à interação entre água e o hidrogénio do grupo hidroxilo (OH), que parece indicar uma interação global soluto-solvente mais forte no caso de ibuprofeno do que cetoprofeno [figura 20 a)].

As *RDF* dos solutos ionizados são mais estruturadas, uma vez que todos os picos são mais intensos [(figura 19 c) e d)] do que para as espécies neutras e os que envolvem átomos de oxigénios do grupo carboxilato (OAC-) apresentam máximos superiores a 1. Isto é explicado pelo facto de as cargas parciais dos átomos envolvidos se terem tornado mais negativas para as espécies ionizadas, incluindo o oxigénio do grupo benzilo (OC) (figura 25). Além disso, podemos ver na figura 20 b) que os dois picos da *RDF* água-

carboxilato parecem ser ligeiramente mais intensas para o cetoprofeno do que para o ibuprofeno, em concordância com a carga parcial do oxigénio (figura 25).

Para os casos da carbamazepina, do atenolol, do acetaminofeno e da nicotinamida (todas amidas), os picos mais intensos e também com distâncias médias mais baixas correspondem ao grupo carbonilo, o que é uma indicação de uma interação preferencial entre este grupo e o solvente (figura 21). É notório perceber que tal acontece para os casos de carbamazepina [figura 21 a)] e atenolol [figura 21 b)], apesar de a carga parcial do átomo de oxigénio ser menos negativa do que a do átomo de azoto de amina, conforme mostra a figura 25. Entretanto, a mesma interação para o cetoprofeno (soluto neutro) parece ser menos intensa [figura 22 a)], contrariando com o que acontece com cetoprofeno (soluto ionizado) cuja interação é muito mais intensa e que pode ser determinante para magnitude global da interação soluto solvente que retarda a mobilidade do soluto em água.

No caso da carbamazepina [Figura 21 a)], a *RDF* envolvendo o azoto do grupo amida (NHNH_2) e o hidrogénio do mesmo grupo (HNNH_2) são muito semelhantes, com exceção do ombro adicional neste último caso. Tal pode dever-se ao maior número de orientações O-H possíveis permitidas pela existência de dois átomos de hidrogénio no grupo. Quanto à interação entre a água e o azoto do anel aromático (ARN), como se pode ver através da mesma [figura 21 a)], é claramente menos intensa e exercida a distâncias mais elevadas, o que se deve provavelmente à sua proximidade ao anel aromático (hidrofóbico) e ao impedimento estereoquímico experimentado pela molécula de solvente quando se aproxima desta zona da molécula de soluto.

No caso de atenolol [figura 21 b)], que tem um maior número de grupos hidrofílicos, a sua observação deve ser feita por partes: 1) interação entre o solvente e grupo amina (da amida) parece ser mais forte do que a que envolve o grupo hidroxilo, 2) para o primeiro grupo, a interação da água como átomo de hidrogénio (HNNH_2) é consideravelmente mais intensa do que a referente ao átomo de azoto do mesmo grupo (NHNH_2); 3) a probabilidade de interação entre água e o oxigénio do éter é prejudicada pela sua proximidade do anel aromático hidrofóbico.

No caso de acetaminofeno [figura 21 c)], a interação mais intensa, a seguir a interação água-carbonilo, é a que se estabelece entre o solvente e o grupo hidroxilo, seguida da que envolve a amina secundária (e esta exerce-se a uma distância mais longa), apesar do hidrogénio do grupo hidroxilo (HOH) possuir uma carga parcial menos negativa que a do azoto do grupo amina (NHNH) (figura 22). As *RDF* do átomo de

hidrogénio do grupo hidroxilo (HOH) e o átomo de hidrogénio do grupo amina secundária (H₂NH) apresentam picos mais intensos do que o átomo de oxigénio do grupo (OOH) e o átomo do azoto grupo (NNH) respetivamente, o que se deve provavelmente à interação mais dirigida entre o hidrogénio e centro de massa da água (mais próxima do oxigénio).

No caso da nicotinamida, [figura 21 d)], a seguir a interação água-carbonilo a mais intensa é que se estabelece entre o solvente e o grupo NH₂ da amida (exercida a uma distância mais longa) e depois a que envolve o átomo de azoto do anel aromático (NA) (esta exercida a uma distância mais curta). A *RDF* envolvendo o átomo de hidrogénio do grupo (H₂NH) apresenta um pico muito mais intenso do que o de átomo de azoto do mesmo grupo (NNH₂).

Uma comparação entre solutos é mostrada na figura 22, considerando um grupo molecular de cada vez. A maioria dos solutos estudados neste trabalho apresentam *RDF* para o par oxigénio da água-carbonilo muito semelhantes entre si, quer em forma quer em magnitude, revelando interações deste tipo bastante semelhantes. Os ácidos carboxílicos (cetoprofeno e ibuprofeno) parecem constituir uma exceção a este comportamento, apresentando uma *RDF* CO-água menos intensa [figura 22 a)], provavelmente pela predominância que o grupo hidroxilo vizinho tem na interação destes solutos com a água. Dado que estes não parecem globalmente interagir menos com a água, o papel desempenhado pela fração ionizada do soluto [figura 22 a)] pode ser importante para a magnitude total da interação soluto-solvente que retarda o movimento do soluto. Em sentido contrário, encontra-se a nicotinamida, para a qual a interação deste tipo parece ser menos intensa do que para a carbamazepina ou o acetaminofeno [figura 22 a)] e também parecem estar todos a mesma distância média de contato e a interação água-N do anel aromático (NA) pouco intensa (embora a uma distância próxima) [figura 21 b)], condições que pode indicar uma fraca interação soluto-solvente e consequentemente uma maior facilidade com que a nicotinamida se movimenta na água.

O contacto água-hidrogénio do grupo amida (H₂NH) é particularmente próximo e direto para o atenolol sendo o primeiro pico também mais intenso do que o da carbamazepina [figura 22 b)]. Também a Figura 22 b) mostra que a interação água-NH parece ser menos intensa, especialmente para o atenolol, devido ao impedimento estereoquímico imposta por uma cadeia alquílica mais longa.

Por fim [figura 22 c)], para o contacto água-OH o carácter mais exposto do grupo hidroxilo do acetaminofeno permite uma interação mais forte do que no caso de atenolol, sendo acompanhado pelo cetoprofeno, cujo contacto, no entanto, parece estar a uma

distância média inferior. Entretanto, esta mesma interação água-hidrogénio do grupo (OH) para o cetoprofeno (ou ibuprofeno) por sua vez é mais forte do que a interação água-hidrogénio do grupo amida (NH_2 ou NH), conforme mostra a figura 23.

Em resumo, a análise das *RDF* solvente-soluto nos sistemas estudados revelou que o contacto água-hidroxilo é o mais importante para os solutos cetoprofeno e ibuprofeno (ambos ácidos carboxílicos) sendo que o contacto envolvendo o grupo carbonilo é o mais importante para a carbamazepina, o atenolol, o acetaminofeno e a nicotinamida (todas amidas). É também evidente que o efeito hidrofóbico imposto pelo “esqueleto” carbonado da estrutura dos solutos tem também uma contribuição importante na interação soluto-solvente, com consequências diretas na mobilidade dos solutos em água.

A análise dos números médios de ligações de hidrogénio por grupo/tipo entre água e cada soluto segue a mesma linha de raciocínio já adotada no de outras propriedades de interação soluto-água efetuados neste trabalho. Sendo assim, começando pelo cetoprofeno e ibuprofeno (ambos ácidos carboxílicos), pode-se observar que o cetoprofeno apresenta um número médio mais elevado de ligações de hidrogénio soluto-água do que o ibuprofeno tanto na forma neutra [figura 24 a) e c)] como ionizada [figura b) e d)]. Este resultado pode ser explicado, em parte, pelo facto de o cetoprofeno possuir um grupo carbonilo extra aceitador de hidrogénio em comparação com o ibuprofeno. Quando comparado o número médio de ligação de hidrogénio entre outros grupos (comuns) (no caso carboxilo OH ambos atuando como aceitador e dador) é em geral mais elevado para o cetoprofeno do que para o ibuprofeno, sendo esta tendência mais evidente para os solutos neutros [figura 24 a) e b)] e apesar da *RDF* água-HOH ser mais intensa para o ibuprofeno do que para o cetoprofeno. Assim, os resultados da simulação parecem indicar uma interação soluto-água mais intensa para o cetoprofeno do que para o ibuprofeno. Esta interação reforçada pode ser vista como uma explicação para menor mobilidade intrínseca do cetoprofeno na água.

A figura 24 c) e d) mostra que o número de ligação de hidrogénio envolvendo as formas ionizadas de ambos os solutos em água é mais do dobro do que com as formas neutras, o que pode ser explicado pelo par eletrónico isolado extra na molécula do soluto ionizado e pela carga negativa global da molécula, com especial incidência nos átomos de oxigénio (figura 25).

Nos casos da carbamazepina, do atenolol, do acetaminofeno e da nicotinamida (todas amidas), pode-se observar, dentre eles, que a carbamazepina apresenta, de longe,

o menor número médio de ligação hidrogénio soluto-solvente [figura 24 e)]. Isto acontece porque, praticamente o único grupo através do qual a carbamazepina é capaz de estabelecer ligações de hidrogénio com a água é o carbonilo. Pode-se observar ainda através da [figura 24 e)], que o número médio de ligações de hidrogénio envolvendo o grupo amina (da amida) é desprezável. Este resultado está de acordo com a tendência apresentada por este soluto de ter coeficientes de difusão mais elevados do que o esperado pelo seu peso molecular ou volume (menor razão entre raios hidrodinâmicos e de colisão) e pode explicar o fenómeno. O baixo número de ligações de hidrogénio entre a carbamazepina e a água não permite que o soluto adira ao solvente, dando origem a uma maior mobilidade em água, em comparação com os outros solutos.

No caso de atenolol, (contrariamente do que acontece com o caso de carbamazepina) o perfil observado é bastante diferente, e também a distribuição das ligações de hidrogénio pelos vários grupos é ligeiramente diferente entre as espécies neutras e ionizadas [figura 24 f) e g)]. Os grupos carbonilo e hidroxilo (este último especialmente como dador) são os que mais contribuem para a ligações de hidrogénio entre o soluto e o solvente, mas também (ao contrário dos outros fármacos) o grupo amida NH_2 apresenta, como dador, um número apreciável de ligações de hidrogénio. Para o atenolol ionizado, a principal diferença em relação à espécie neutra é o número elevado de ligações de hidrogénio do grupo da amina secundária (agora NH_2^+) como dador acompanhado de uma ligeira diminuição como aceitador devido a adição de um próton ao grupo (figura.24 h).

Para o acetaminofeno [figura 24 h)], o grupo hidroxilo é o que faz maior número de ligações de hidrogénio com a água, atuando principalmente como dador, mas também como aceitador, apesar de o contacto água-OH não ser mais provável, como revela a *RDF*. O número de ligações de hidrogénio envolvendo o grupo carbonilo é também apreciável e, como esperado pelos resultados da *RDF*, a importância do grupo NH_2 (amida) é bastante tímida, especialmente como aceitador (quase zero), mas também como dador.

No que concerne à nicotinamida [figura 24 i)], o grupo carbonilo é o que faz maior número de ligações de hidrogénio com a água, como esperado pelos resultados da *RDF*. O número de ligação de hidrogénio pelo grupo NH_2 (amida) é igualmente apreciável, principalmente como dador. A contribuição do átomo de azoto aromático é também apreciável, embora menos expressiva do que a dos outros grupos.

Para que a comparação global das ligações de hidrogénio entre solutos seja mais adequada, calculou-se a densidade de ligações de hidrogénio soluto-água, através razão

entre o número médio de ligações de hidrogénio e o volume da molécula de soluto. Este último foi estimado pelo método descrito por Sharipov *et al* e já usado no sub-capítulo 5.1. Utilizando sobretudo a versão carregada dos compostos ionizáveis (por ser mais realistas), verifica-se, através dos resultados apresentados na tabela 16, que a densidade de ligações de hidrogénio da carbamazepina com água é particularmente baixa, razão pela qual este soluto provavelmente apresenta um coeficiente de difusão superior ao que seria de esperar tendo em conta seu tamanho. Por outro lado, o atenolol apresenta um valor próximo do ibuprofeno e do cetoprofeno, sendo este último, ligeiramente superior, o que explica as tendências observadas para a razão entre os raios hidrodinâmicos e de colisão. Como se pode também verificar, tanto para o acetaminofeno como para a nicotinamida, obteve-se um valor relativamente anormal o que poderá indicar uma intensidade de interação entre cada um deles com a água bastante elevada que não encontra correspondência com os resultados experimentais dos seus coeficientes de difusão. É possível que o pequeno tamanho destes solutos possa desempenhar um papel mais importante nas suas propriedades dinâmicas em água, tornando a contribuição da interação negligenciável.

Tendo em conta os resultados das energias de Gibbs de solvatação, apresentados na tabela 17, as principais conclusões que podem ser tiradas são: 1) A forte interação do cetoprofeno e do ibuprofeno com o solvente está fortemente ligada (dependente) ao facto de se encontrarem parcialmente ionizados; 2) O atenolol apresenta um valor de energia de Gibbs de solvatação muito mais negativo do que a carbamazepina, o acetaminofeno e a nicotinamida, mesmo considerando apenas a versão neutra do soluto, o que confirma a maior interação com o solvente mostrada por esse soluto. A ordem da energia de Gibbs de solvatação entre a carbamazepina e acetaminofeno é inversa da tendência esperada, enquanto para a nicotinamida a energia de Gibbs de solvatação comparativamente à carbamazepina e ao acetaminofeno é a esperada. No entanto, os valores são próximos e todos confirmam uma interação mais fraca com a água do que o atenolol em conformidade com a tendência observada nos coeficientes de difusão.

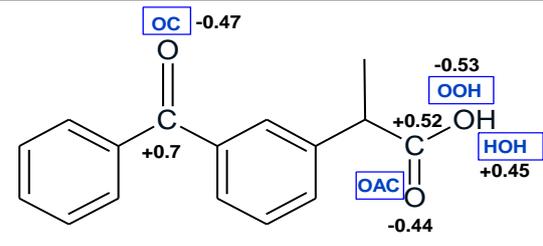
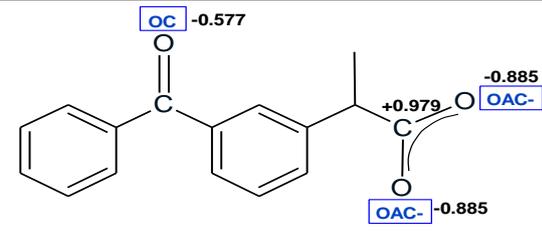
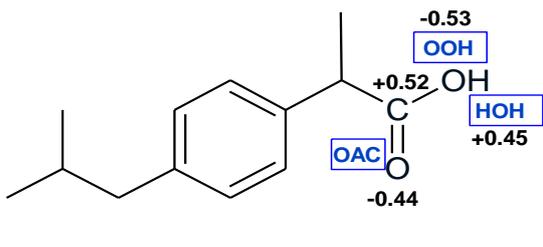
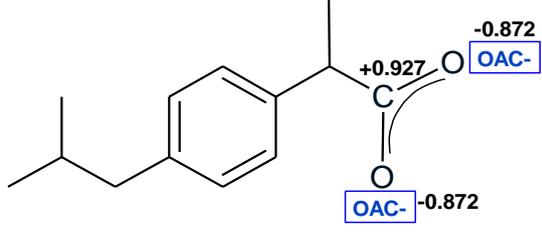
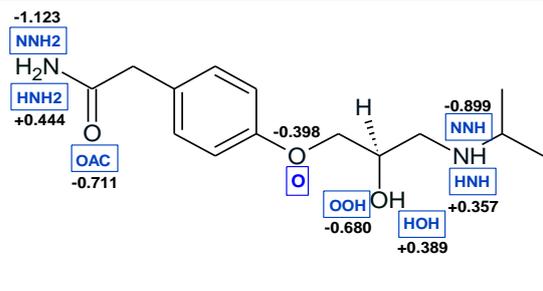
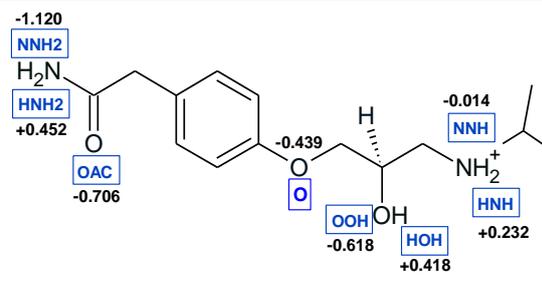
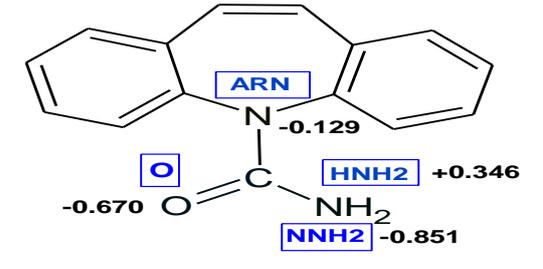
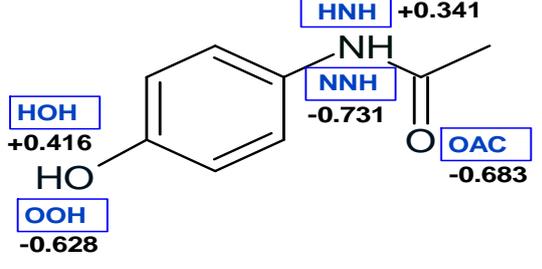
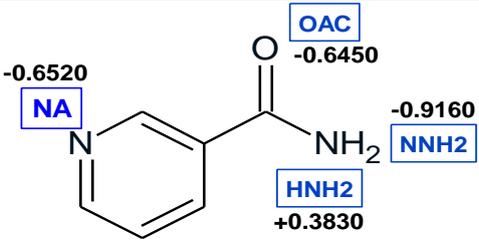
Cetoprofeno (neutro)	Cetoprofeno (ionizado)
	
Ibuprofeno (neutro)	Ibuprofeno (ionizado)
	
Atenolol (neutro)	Atenolol (ionizado)
	
Carbamazepina	Acetaminofeno
	
Nicotinamida	
	

Figura 25 Códigos e cargas atômicas de alguns átomos relevantes para cetoprofeno, ibuprofeno e atenolol (tanto na forma neutra como ionizada) e também para carbamazepina, acetaminofeno e nicotinamida utilizadas nas simulações de MD.

CAPÍTULO VII

7 CONCLUSÃO

Os coeficientes de difusão mútua de cetoprofeno, ibuprofeno, carbamazepina, atenolol, acetaminofeno e nicotinamida em água foram medidos experimentalmente em diluição infinita ou em função da fração molar do soluto, no caso de acetaminofeno, e três temperaturas diferentes (298,15, 308,15 e 318,15 K) pelo método de dispersão de Taylor. No caso da nicotinamida, para além das medições em diluição infinita foram, também, medidos os coeficientes de difusão em função da fração molar do soluto a temperatura de 298,15 K. A partir de uma análise comparativa, verificou-se que a carbamazepina apresenta coeficientes de difusão mútua maiores do que seria esperado pelo seu peso molecular e tamanho e a tendência oposta foi verificada para o atenolol. Essa diferença só pode ser explicada por diferenças de interações soluto-solvente entre esses solutos. O paracetamol exibe um comportamento intermediário. Coeficientes de intra-difusão dos mesmos solutos em água na mesma faixa de temperatura também foram obtidos por simulações de Dinâmica Molecular. A concordância entre os resultados experimentais e simulados dos coeficientes de difusão (nas condições estudadas, os coeficientes de intra-difusão e de difusão mútua são comparáveis) é notável, especialmente levando em consideração as diferenças consideráveis entre solutos em termos de estrutura molecular. A análise das trajetórias de simulação permitiu o estudo da estrutura das moléculas do solvente em torno de soluto e sua interação mútua. A interação água-soluto é geralmente dominada pelo grupo carbonilo. O número de pontes de hidrogénio por molécula (e também por volume molecular) indica uma interação soluto-solvente particularmente fraca para a carbamazepina em comparação com os outros solutos e também uma forte interação soluto-solvente para o atenolol, o que é confirmado pelos resultados energia livre da solvatação obtida por cálculos DFT.

8- BIBLIOGRAFIA

- [1] O. I. González Peña, M. Á. López Zavala, and H. Cabral Ruelas, *Pharmaceuticals market, consumption trends and disease incidence are not driving the pharmaceutical research on water and wastewater*, vol. 18, no. 5. 2021. doi: 10.3390/ijerph18052532.
- [2] “Revenue of the worldwide pharmaceutical market from 2001 to 2022.” <https://www.statista.com/statistics/263102/pharmaceutical-market-worldwide-revenue-since-2001/> (accessed Mar. 12, 2023).
- [3] M. Petrovic *et al.*, “Emerging contaminants in waste waters: Sources and occurrence,” *Handb. Environ. Chem. Vol. 5 Water Pollut.*, vol. 5 S1, no. April, pp. 1–35, 2008, doi: 10.1007/698_5_106.
- [4] J. P. Bavumiragira, J. Ge, and H. Yin, “Fate and transport of pharmaceuticals in water systems: A processes review,” *Sci. Total Environ.*, vol. 823, pp. 153635 (1–13), 2022.
- [5] A. P. Ii, A. P. Iii, and A. P. Iv, “Universidade de Évora Universidade de Évora,” pp. 3–4, 2004.
- [6] H. Ahkola *et al.*, “Presence of active pharmaceutical ingredients in the continuum of surface and ground water used in drinking water production,” *Environ. Sci. Pollut. Res.*, vol. 24, no. 34, pp. 26778–26791, 2017, doi: 10.1007/s11356-017-0216-7.
- [7] J. Radjenović, M. Petrović, and D. Barceló, “Advanced mass spectrometric methods applied to the study of fate and removal of pharmaceuticals in wastewater treatment,” *TrAC - Trends Anal. Chem.*, vol. 26, no. 11, pp. 1132–1144, 2007, doi: 10.1016/j.trac.2007.10.002.
- [8] M. Williams, C. L. A. Saison, D. B. Williams, and R. S. Kookana, “Can aquatic distribution of human pharmaceuticals be related to pharmacological data?,” *Chemosphere*, vol. 65, no. 11, pp. 2253–2259, 2006, doi: 10.1016/j.chemosphere.2006.05.036.
- [9] K. Fent, A. A. Weston, and D. Caminada, “Ecotoxicology of human pharmaceuticals,” *Aquat. Toxicol.*, vol. 76, no. 2, pp. 122–159, 2006, doi: 10.1016/j.aquatox.2005.09.009.
- [10] K. Araujo, M. Neves, M. Sá, L. Silva, and N. Brito, “FÁRMACOS RESIDUAIS:

- um problema de caráter ambiental,” *V Congr. Pesqui. e Inovação da Rede Norte Nord. Educ. Tecnológica Maceió – Alagoas* -, no. 1, pp. 1–8, 2010.
- [11] D. Löffler, J. Römbke, M. Meller, and T. A. Ternes, “Environmental fate of pharmaceuticals in water/sediment systems,” *Environ. Sci. Technol.*, vol. 39, no. 14, pp. 5209–5218, 2005, doi: 10.1021/es0484146.
- [12] O. A. H. Jones, N. Voulvoulis, and J. N. Lester, “Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals,” *Water Res.*, vol. 36, no. 20, pp. 5013–5022, 2002, doi: 10.1016/S0043-1354(02)00227-0.
- [13] P. Vaudin, C. Aug, N. Just, S. Mhaouty-kodja, and D. Pillon, “When pharmaceutical drugs become environmental pollutants : Potential neural effects and underlying mechanisms St ’,” vol. 205, no. June 2021, 2022, doi: 10.1016/j.envres.2021.112495.
- [14] A. Falakdin, Parisa, Terzaghi, Elisa, Di Guardo, “Spatially resolved environmental fate models: A review,” *Chemosphere*, vol. 290, p. 133394, 2022, doi: doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.133394.
- [15] J. M. Parnis and D. Mackay, *Multimedia Environmental Models*, no. August. 2020. doi: 10.1201/9780367809829.
- [16] A. Di Guardo, T. Gouin, M. Macleod, and M. Scheringer, *Environmental fate and exposure models: Advances and challenges in 21st century chemical risk assessment*, vol. 20, no. 1. 2018. doi: 10.1039/c7em00568g.
- [17] H. K. Khan, M. Y. A. Rehman, and R. N. Malik, *Fate and toxicity of pharmaceuticals in water environment: An insight on their occurrence in South Asia*, vol. 271, no. June. Elsevier Ltd, 2020. doi: 10.1016/j.jenvman.2020.111030.
- [18] L. Ledieu *et al.*, “Spatial distribution of pharmaceuticals within the particulate phases of a peri-urban stream,” *Chemosphere*, vol. 279, p. 130385, 2021, doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.130385.
- [19] A. H. Khan, “Comparison among pharmaceutical wastewater treatment schemes for the removal of particular type of drugs and their residues,” in *Pharmaceutical Waste Water Treatment Technologies*, N. A. Khan, S. Ahmed, V. Vambol, and S. Vambol, Eds. IWA Publishing, 2021. doi: 10.2166/9781789061338_0271.
- [20] C. Fonseca Couto, L. C. Lange, and M. C. Santos Amaral, “A critical review on membrane separation processes applied to remove pharmaceutically active compounds from water and wastewater,” *J. Water Process Eng.*, vol. 26, no.

- August, pp. 156–175, 2018, doi: 10.1016/j.jwpe.2018.10.010.
- [21] C. Prathibha *et al.*, “Zr(IV) functionalized graphene oxide anchored sand as potential and economic adsorbent for fluoride removal from water,” *Diam. Relat. Mater.*, vol. 109, no. September, p. 108081, 2020, doi: 10.1016/j.diamond.2020.108081.
- [22] H. H. Cho, H. Huang, and K. Schwab, “Effects of solution chemistry on the adsorption of ibuprofen and triclosan onto carbon nanotubes,” *Langmuir*, vol. 27, no. 21, pp. 12960–12967, 2011, doi: 10.1021/la202459g.
- [23] M. Taheran, S. K. Brar, M. Verma, R. Y. Surampalli, T. C. Zhang, and J. R. Valero, “Membrane processes for removal of pharmaceutically active compounds (PhACs) from water and wastewaters,” *Sci. Total Environ.*, vol. 547, pp. 60–77, 2016, doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.12.139.
- [24] P. Loganathan, S. Vigneswaran, J. Kandasamy, A. K. Cuprys, Z. Maletskyi, and H. Ratnaweera, *Treatment Trends and Combined Methods in Removing Pharmaceuticals and Personal Care Products from Wastewater—A Review*, vol. 13, no. 2. 2023. doi: 10.3390/membranes13020158.
- [25] H. Zhang, X. C. Wang, Y. Zheng, and M. Dzakpasu, “R,” *J. Environ. Manage.*, vol. 325, 2023, doi: 10.1016/j.jenvman.2022.116478.
- [26] A. de Wilt *et al.*, “Enhanced pharmaceutical removal from water in a three step bio-ozone-bio process,” *Water Res.*, vol. 138, pp. 97–105, 2018, doi: 10.1016/j.watres.2018.03.028.
- [27] M. Ullberg, E. Lavonen, S. J. Köhler, O. Golovko, and K. Wiberg, “Pilot-scale removal of organic micropollutants and natural organic matter from drinking water using ozonation followed by granular activated carbon,” *Environ. Sci. Water Res. Technol.*, vol. 7, no. 3, pp. 535–548, 2021, doi: 10.1039/d0ew00933d.
- [28] M. Ashfaq *et al.*, “Ecological risk assessment of pharmaceuticals in the receiving environment of pharmaceutical wastewater in Pakistan,” *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, vol. 136, no. November 2016, pp. 31–39, 2017, doi: 10.1016/j.ecoenv.2016.10.029.
- [29] O. A. H. Jones, N. Voulvoulis, and J. N. Lester, “Human pharmaceuticals in wastewater treatment processes,” *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.*, vol. 35, no. 4, pp. 401–427, 2005, doi: 10.1080/10643380590956966.
- [30] E. S. Massima Mouele *et al.*, “Removal of pharmaceutical residues from water and wastewater using dielectric barrier discharge methods—a review,” *Int. J.*

- Environ. Res. Public Health*, vol. 18, no. 4, pp. 1–42, 2021, doi: 10.3390/ijerph18041683.
- [31] J. P. Bavumiragira, J. Ge, and H. Yin, “Fate and transport of pharmaceuticals in water systems: A processes review,” *Sci. Total Environ.*, vol. 823, p. 153635, 2022, doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.153635.
- [32] A. Falakdin, Parisa, Terzaghi, Elisa, Di Guardo, “Spatially resolved environmental fate models: A review,” *Chemosphere*, vol. 290, p. 133394, 2022, doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.133394.
- [33] L. Ledieu *et al.*, “Spatial distribution of pharmaceuticals within the particulate phases of a peri-urban stream,” *Chemosphere*, vol. 279, 2021, doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.130385.
- [34] M. J. Habib and R. Mesue, “Habib” and Roland Mesue College of Pharmacy and Pharmacal Sciences Howard University, Washington, D.C. 20059,” vol. 1, no. 12, pp. 1463–1472, 1995.
- [35] S. Banerjee, “Estimating water solubilities of organics as a function of temperature,” *Water Res.*, vol. 30, no. 9, pp. 2222–2225, 1996, doi: 10.1016/0043-1354(96)00306-5.
- [36] A. J. M. Horvat, D. Mutavdz, and S. Babic, “Determination of p K a values of active pharmaceutical ingredients,” vol. 26, no. 11, pp. 1043–1061, 2007, doi: 10.1016/j.trac.2007.09.004.
- [37] S. C. Chi and H. W. Jun, “Release rates of ketoprofen from poloxamer gels in a membraneless diffusion cell,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 80, no. 3, pp. 280–283, 1991, doi: 10.1002/jps.2600800318.
- [38] J. Moreno-Pérez, P. S. Pauletto, A. M. Cunha, Á. Bonilla-Petriciolet, N. P. G. Salau, and G. L. Dotto, “Three-dimensional mass transport modeling of pharmaceuticals adsorption inside ZnAl/biochar composite,” *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.*, vol. 614, no. January, 2021, doi: 10.1016/j.colsurfa.2021.126170.
- [39] P. Chang and C. R. Wilke, “Correlation of diffusion coefficients in dilute solutions,” *AIChE J.*, pp. 264–270, 1955, doi: <https://doi.org/10.1002/aic.690010222>.
- [40] K. Tsinman, A. Avdeef, O. Tsinman, and D. Voloboy, “Powder dissolution method for estimating rotating disk intrinsic dissolution rates of low solubility drugs,” *Pharm. Res.*, vol. 26, no. 9, pp. 2093–2100, 2009, doi: 10.1007/s11095-

- 009-9921-3.
- [41] W. Kashihara, J. Takeyama, and T. Suzuki, "Diffusion process in photoreaction of ketoprofen probed by transient grating method," *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, vol. 399, no. April, p. 112623, 2020, doi: 10.1016/j.jphotochem.2020.112623.
- [42] I. E. Shohin, J. I. Kulinich, G. F. Vasilenko, and G. V Ramenskaya, "Interchangeability Evaluation of Multisource Ibuprofen Drug Products Using Biowaiver Procedure," no. August, pp. 443–446, 2011.
- [43] Y. Cao, A. T. Nakhjiri, and M. Ghadiri, "Numerical investigation of ibuprofen removal from pharmaceutical wastewater using adsorption process," *Sci. Rep.*, vol. 11, no. 1, pp. 1–11, 2021, doi: 10.1038/s41598-021-04185-9.
- [44] Y. Gao, B. Glennon, Y. He, and P. Donnellan, "Dissolution Kinetics of a BCS Class II Active Pharmaceutical Ingredient: Diffusion-Based Model Validation and Prediction," *ACS Omega*, vol. 6, no. 12, pp. 8056–8067, 2021, doi: 10.1021/acsomega.0c05558.
- [45] F. Ye, H. Jensen, S. W. Larsen, A. Yaghmur, C. Larsen, and J. Østergaard, "Measurement of drug diffusivities in pharmaceutical solvents using Taylor dispersion analysis," *J. Pharm. Biomed. Anal.*, vol. 61, pp. 176–183, 2012, doi: 10.1016/j.jpba.2011.11.030.
- [46] B. M. Upadrashta, Sathyanarayana O. Häglund and S. Lars-Olof, "Diffusion and Concentration Profiles of Drugs in Gels," pp. 1094–1098, 1993.
- [47] L. Bertilsson, "Clinical Pharmacokinetics of Carbamazepine," vol. 143, pp. 128–143, 1978.
- [48] Z. Tolou-Ghamari, M. Zare, J. M. Habibabadi, and M. R. Najafi, "A quick review of carbamazepine pharmacokinetics in epilepsy from 1953 to 2012," *J. Res. Med. Sci.*, vol. 18, no. SPL. 1, 2013.
- [49] A. Beig, J. M. Miller, and A. Dahan, "Accounting for the solubility-permeability interplay in oral formulation development for poor water solubility drugs: The effect of PEG-400 on carbamazepine absorption," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 81, no. 2, pp. 386–391, 2012, doi: 10.1016/j.ejpb.2012.02.012.
- [50] B. Dahlöf, L. Hansson, L. H. Lindholm, B. Scherstén, T. Ekbom, and P. O. Wester, "Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension)," *Lancet*, vol. 338, no. 8778, pp. 1281–1285, 1991, doi: 10.1016/0140-6736(91)92589-T.

- [51] J. W. McFarland, A. Avdeef, C. M. Berger, and O. A. Raevsky, “Estimating the Water Solubilities of Crystalline Compounds from Their Chemical Structures Alone,” *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, vol. 41, no. 3–6, pp. 1355–1359, 2001, doi: 10.1021/ci0102822.
- [52] M. A. Amirdehi, M. Pousti, F. Asayesh, F. Gharib, and J. Greener, “Solvent Effects on Acid–Base Equilibria of Propranolol and Atenolol in Aqueous Solutions of Methanol: UV-Spectrophotometric Titration and Theory,” *J. Solution Chem.*, vol. 46, no. 3, pp. 720–733, 2017, doi: 10.1007/s10953-017-0595-x.
- [53] G. Völgyi, R. Ruiz, K. Box, J. Comer, E. Bosch, and K. Takács-Novák, “Potentiometric and spectrophotometric pKa determination of water-insoluble compounds: Validation study in a new cosolvent system,” *Anal. Chim. Acta*, vol. 583, no. 2, pp. 418–428, 2007, doi: 10.1016/j.aca.2006.10.015.
- [54] W. SCHÜRMAN and P. TURNER, “A membrane model of the human oral mucosa as derived from buccal absorption performance and physicochemical properties of the β -blocking drugs atenolol and propranolol,” *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 30, no. 1, pp. 137–147, 1978, doi: 10.1111/j.2042-7158.1978.tb13185.x.
- [55] K. Adataia, M. Raja, and P. Vadgama, “An electrochemical study of microporous track-etched membrane permeability and the effect of surface protein layers,” *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 158, pp. 84–92, 2017, doi: 10.1016/j.colsurfb.2017.06.032.
- [56] M. A. Hassan, “A long acting ophthalmic gel formulations of atenolol,” *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 33, no. 11, pp. 1192–1198, 2007, doi: 10.1080/03639040701377433.
- [57] L. Ma *et al.*, “Transport of organic solutes in ion-exchange membranes: Mechanisms and influence of solvent ionic composition,” *Water Res.*, vol. 190, p. 116756, 2021, doi: 10.1016/j.watres.2020.116756.
- [58] L. R. Shaw, W. J. Irwin, T. J. Grattan, and B. R. Conway, “The effect of selected water-soluble excipients on the dissolution of paracetamol and ibuprofen,” *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 31, no. 6, pp. 515–525, 2005, doi: 10.1080/03639040500215784.
- [59] R. A. Granberg and Å. C. Rasmuson, “Solubility of paracetamol in pure solvents,” *J. Chem. Eng. Data*, vol. 44, no. 6, pp. 1391–1395, 1999, doi:

- 10.1021/je990124v.
- [60] M. J. Ahmed, S. Perveen, S. G. Hussain, A. A. Khan, S. M. W. Ejaz, and S. M. A. Rizvi, “Design of a facile, green and efficient graphene oxide-based electrochemical sensor for analysis of acetaminophen drug,” *Chem. Pap.*, vol. 77, no. 4, pp. 2275–2294, 2023, doi: 10.1007/s11696-022-02628-9.
- [61] Y. Jin *et al.*, “Carbon nanotube hollow polyhedrons derived from ZIF-8@ZIF-67 coupled to electro-deposited gold nanoparticles for voltammetric determination of acetaminophen,” *Microchim. Acta*, vol. 187, no. 1, 2020, doi: 10.1007/s00604-019-3814-x.
- [62] L. Wang *et al.*, “Electrochemical study of acetaminophen oxidation by gold nanoparticles supported on a leaf-like zeolitic imidazolate framework,” *J. Colloid Interface Sci.*, vol. 524, pp. 1–7, 2018, doi: 10.1016/j.jcis.2018.04.009.
- [63] M. Palasis and S. H. Gehrke, “Permeability of reponsive poly (N-isopropylacrylamide) gel to solutes,” *J. Control. Release*, vol. 18, pp. 1–12, 1992, doi: [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(92\)90205-6](https://doi.org/10.1016/0168-3659(92)90205-6).
- [64] B. Falk, S. Garramone, and S. Shivkumar, “Diffusion coefficient of paracetamol in a chitosan hydrogel,” *Mater. Lett.*, vol. 58, no. 26, pp. 3261–3265, 2004, doi: 10.1016/j.matlet.2004.05.072.
- [65] S. Oukkass, I. Mechnou, I. El Yaakouby, Y. Chaouqi, L. Lebrun, and M. Hlaibi, “Efficient and Original Technique for the Optimization and Intensification of Membrane Processes Relating to the Treatment and Recovery of Discharges Loaded with the Emerging Pollutant Paracetamol,” *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 61, pp. 13570–13577, 2022, doi: 10.1021/acs.iecr.2c01845.
- [66] A. C. F. Ribeiro *et al.*, “Diffusion coefficients of paracetamol in aqueous solutions,” *J. Chem. Thermodyn.*, vol. 54, pp. 97–99, 2012, doi: 10.1016/j.jct.2012.03.014.
- [67] K. Maiese, “New Insights for nicotinamide: Metabolic disease, autophagy, and mTOR,” *Front. Biosci. - Landmark*, vol. 25, no. 11, pp. 1925–1973, 2020, doi: 10.2741/4886.
- [68] E. Seong, H. Seon, and B. Song, “Nicotinamide is an inhibitor of SIRT1 in vitro , but can be a stimulator in cells,” *Cell. Mol. Life Sci.*, vol. 74, no. 18, pp. 3347–3362, 2017, doi: 10.1007/s00018-017-2527-8.
- [69] M. & C. e R. S. of C. J. O’Neil, Maryadele, *The Merck index : an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*, 15th ed. 2013.

- [70] A. Fick, *Poggendorff's Annalen der Physik*. 1855.
- [71] K. R. Harris, C. K. N. Pua, and P. J. Dunlop, "Mutual and tracer diffusion coefficients and frictional coefficients for the systems benzene-chlorobenzene, benzene-n-hexane, and benzene-n-heptane at 25°," *J. Phys. Chem.*, vol. 74, no. 19, pp. 3518–3529, 1970, doi: 10.1021/j100713a015.
- [72] R. Mills, "The intradiffusion and derived frictional coefficients for benzene and cyclohexane in their mixtures at 25°," *J. Phys. Chem.*, vol. 69, no. 9, pp. 3116–3119, 1965, doi: 10.1021/j100893a051.
- [73] J. G. A. and R. Mills, "A Study of Diffusion in the Ternary System, Labeled Urea-Urea-Water, at 25° by Measurements of the Intradiffusion Coefficients of Urea," *J. Phys. Chem.*, vol. 69, no. 9, pp. 3120–3126, 1965.
- [74] P. Nolekeln, C. Chemistry, and T. Chemistry, "32. H u k r," 1935.
- [75] A. Araújo de Souza and A. Laverde, "Aplicação da espectroscopia de ressonância magnética nuclear para estudos de difusão molecular em líquidos: A técnica dosy," *Quim. Nova*, vol. 25, no. 6 A, pp. 1022–1026, 2002, doi: 10.1590/s0100-40422002000600020.
- [76] E. O. Stejskal and J. E. Tanner, "Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient," *J. Chem. Phys.*, vol. 42, no. 1, pp. 288–292, 1965, doi: 10.1063/1.1695690.
- [77] L. P. R. Sartorio, and V. Vitagliano, "Diffusion Properties of Cyclodextrins in Aqueous Solution at 25 °C," vol. 19, no. 1, 1990.
- [78] K. C. Pratt, D. H. Slater, and W. A. Wakeman, "Chem. En," *Chem. Eng. Sci.*, p. 1901,28, 1973.
- [79] K. C. Pratt and W. A. Wakeham, "The mutual diffusion coefficient of ethanol–water mixtures: determination by a rapid, new method," *Proc. R. Soc. London. A. Math. Phys. Sci.*, vol. 336, no. 1606, pp. 393–406, 1974, doi: 10.1098/rspa.1974.0026.
- [80] G. Taylor and P. R. S. L. A, "Dispersion of soluble matter in solvent flowing slowly through a tube," *Proc. R. Soc. London. Ser. A. Math. Phys. Sci.*, vol. 219, no. 1137, pp. 186–203, 1953, doi: 10.1098/rspa.1953.0139.
- [81] R. Aris and P. R. S. L. A, "On the dispersion of a solute in a fluid flowing through a tube," *Proc. R. Soc. London. Ser. A. Math. Phys. Sci.*, vol. 235, no. 1200, pp. 67–77, 1956, doi: 10.1098/rspa.1956.0065.
- [82] A. Alizadeh, C. A. Nieto de Castro, and W. A. Wakeham, "The theory of the

- Taylor dispersion technique for liquid diffusivity measurements,” *Int. J. Thermophys.*, vol. 1, no. 3, pp. 243–284, 1980, doi: 10.1007/BF00517126.
- [83] M. L. Matos Lopes, C. A. Nieto de Castro, and C. M. Padrel de Oliveira, “Fluid Phase Equilibria, 36 (1987) 195-205,” vol. 36, pp. 195–205, 1987.
- [84] G. L. Hao, Ling and Derek, “Binary Mutual Diffusion Coefficients of Aqueous Alcohols. Methanol to 1-Heptanol,” *J. Chem. Eng.*, vol. 41, no. 2, pp. 210–213, 1996, doi: <https://doi.org/10.1021/je950222q>.
- [85] P. Lian, R. C. Johnston, J. M. Parks, and J. C. Smith, “Quantum Chemical Calculation of p K_as of Environmentally Relevant Functional Groups: Carboxylic Acids, Amines, and Thiols in Aqueous Solution,” *J. Phys. Chem. A*, vol. 122, no. 17, pp. 4366–4374, 2018, doi: 10.1021/acs.jpca.8b01751.
- [86] K. C. Pratt and W. A. Wakeham, “The mutual diffusion coefficient for binary mixtures of water and the isomers of propanol,” *Proc. R. Soc. London. A. Math. Phys. Sci.*, vol. 342, no. 1630, pp. 401–419, 1975, doi: 10.1098/rspa.1975.0031.
- [87] S. Rehfeldt and J. Stichlmair, “Measurement and prediction of multicomponent diffusion coefficients in four ternary liquid systems,” *Fluid Phase Equilib.*, vol. 290, no. 1–2, pp. 1–14, 2010, doi: 10.1016/j.fluid.2009.12.009.
- [88] P. J. Linstrom and W. G. Mallard, “The NIST Chemistry WebBook: A chemical data resource on the Internet,” *J. Chem. Eng. Data*, vol. 46, no. 5, pp. 1059–1063, 2001, doi: 10.1021/je000236i.
- [89] B. H. M.J. Abraham, D. van der Spoel, E. Lindahl, *and the GROMACS development team, GROMACS User Manual version 5.1.4*. 2016.
- [90] M. P. Allen and D. J. Tildesley, *Computer Simulation of Liquids*. Oxford: The Ipswich Book Co Ltd, 2017.
- [91] D. M. Ceperley, “Microscopic simulations in physics,” *Rev. Mod. Phys.*, vol. 71, no. SUPPL. 2, 1999, doi: 10.1103/revmodphys.71.s438.
- [92] J. Bernholc, “Computational materials science: The era of applied quantum mechanics,” *Phys. Today*, vol. 52, no. 9, pp. 30–35, 1999, doi: 10.1063/1.882840.
- [93] N. Metropolis, A. W. Rosenbluth, M. N. Rosenbluth, A. H. Teller, and E. Teller, “Equation of state calculations by fast computing machines,” *J. Chem. Phys.*, vol. 21, no. 6, pp. 1087–1092, 1953, doi: 10.1063/1.1699114.
- [94] M. J. Abraham, D. van der Spoel, E. Lindahl, and B. Hess, *GROMACS User Manual version 5.1.4*. 2016.
- [95] S. Nosé, “A molecular dynamics method for simulations in the canonical

- ensemble,” *Mol. Phys.*, vol. 100, no. 1, pp. 191–198, 2002, doi: 10.1080/00268970110089108.
- [96] G. Pranami and M. H. Lamm, “Estimating Error in Diffusion Coefficients Derived from Molecular Dynamics Simulations,” *J. Chem. Theory Comput.*, vol. 11, no. 10, pp. 4586–4592, 2015, doi: 10.1021/acs.jctc.5b00574.
- [97] S. L. Roux and V. Petkov, “Model Box Periodic Boundary Conditions - P.B.C”, [Online]. Available: <http://isaacs.sourceforge.net/phys/pbc.html>
- [98] S. W. I. Siu, K. Pluhackova, and R. A. Böckmann, “Optimization of the OPLS-AA force field for long hydrocarbons,” *J. Chem. Theory Comput.*, vol. 8, no. 4, pp. 1459–1470, 2012, doi: 10.1021/ct200908r.
- [99] W. L. Jorgensen, D. S. Maxwell, and J. Tirado-Rives, “Development and testing of the OPLS all-atom force field on conformational energetics and properties of organic liquids,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 118, no. 45, pp. 11225–11236, 1996, doi: 10.1021/ja9621760.
- [100] “Lennard-Jones Potential.,” *Chemistry LibreTexts*.
http://chemwiki.ucdavis.edu/Physical_Chemistry/Quantum_Mechanics/Atomic_Theory/Intermolecular_Forces/Lennard-Jones_Potential
- [101] C. M. Breneman and K. B. Wiberg, “Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. The need for high sampling density in formamide conformational analysis,” *J. Comput. Chem.*, vol. 11, no. 3, pp. 361–373, 1990, doi: 10.1002/jcc.540110311.
- [102] J. N. C. Lopes and A. A. H. Pádua, “Molecular force field for ionic liquids composed of triflate or bistriflylimide anions,” *J. Phys. Chem. B*, vol. 108, no. 43, pp. 16893–16898, 2004, doi: 10.1021/jp0476545.
- [103] J. L. F. Abascal and C. Vega, “A general purpose model for the condensed phases of water: TIP4P/2005,” *J. Chem. Phys.*, vol. 123, no. 23, pp. 1–12, 2005, doi: 10.1063/1.2121687.
- [104] D. Van Der Spoel, E. Lindahl, B. Hess, G. Groenhof, A. E. Mark, and H. J. C. Berendsen, “GROMACS: Fast, flexible, and free,” *J. Comput. Chem.*, vol. 26, no. 16, pp. 1701–1718, 2005, doi: 10.1002/jcc.20291.
- [105] S. Pronk *et al.*, “GROMACS 4.5: A high-throughput and highly parallel open source molecular simulation toolkit,” *Bioinformatics*, vol. 29, no. 7, pp. 845–854, 2013, doi: 10.1093/bioinformatics/btt055.
- [106] S. Nosé, “A molecular dynamics method for simulations in the canonical

- ensemble,” *Mol. Phys. An Int. J. Interface Between Chem. Phys.*, vol. 52, no. 2, pp. 255–268, 1984, doi: <http://dx.doi.org/10.1080/00268978400101201>.
- [107] W. G. Hoover, “1985_Hoover_Phys. Rev. A_Canonical Dynamics—Equilibrium Phase-Space Distributions.pdf,” *Phys. Rev. A*, vol. 31, no. 3, pp. 1695–1697, 1985, doi: [10.1103/PhysRevA.31.1695](https://doi.org/10.1103/PhysRevA.31.1695).
- [108] J. Ho, “Are thermodynamic cycles necessary for continuum solvent calculation of pKas and reduction potentials?,” *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 17, no. 4, pp. 2859–2868, 2015, doi: [10.1039/c4cp04538f](https://doi.org/10.1039/c4cp04538f).
- [109] J. Ho and M. Z. Ertem, “Calculating Free Energy Changes in Continuum Solvation Models,” *J. Phys. Chem. B*, vol. 120, no. 7, pp. 1319–1329, 2016, doi: [10.1021/acs.jpcc.6b00164](https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.6b00164).
- [110] Y. Zhao and D. G. Truhlar, “The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function,” *Theor. Chem. Acc.*, vol. 120, no. 1–3, pp. 215–241, 2008, doi: [10.1007/s00214-007-0310-x](https://doi.org/10.1007/s00214-007-0310-x).
- [111] A. V. Marenich, C. J. Cramer, and D. G. Truhlar, “Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions,” *J. Phys. Chem. B*, vol. 113, no. 18, pp. 6378–6396, 2009, doi: [10.1021/jp810292n](https://doi.org/10.1021/jp810292n).
- [112] A. V. Marenich, C. J. Cramer, and D. G. Truhlar, “Performance of SM6, SM8, and SMD on the SAMPL1 test set for the prediction of small-molecule solvation free energies,” *J. Phys. Chem. B*, vol. 113, no. 14, pp. 4538–4543, 2009, doi: [10.1021/jp809094y](https://doi.org/10.1021/jp809094y).
- [113] Y. Zhao and D. G. Truhlar, “Applications and validations of the Minnesota density functionals,” *Chem. Phys. Lett.*, vol. 502, no. 1–3, pp. 1–13, 2011, doi: [10.1016/j.cplett.2010.11.060](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2010.11.060).
- [114] N. L. Haworth, Q. Wang, and M. L. Coote, “Modeling Flexible Molecules in Solution: A pKa Case Study,” *J. Phys. Chem. A*, vol. 121, no. 27, pp. 5217–5225, 2017, doi: [10.1021/acs.jpca.7b04133](https://doi.org/10.1021/acs.jpca.7b04133).
- [115] M. A. Nedyalkova, S. Madurga, M. Tobiszewski, and V. Simeonov, “Calculating the Partition Coefficients of Organic Solvents in Octanol/Water and Octanol/Air,” *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 59, no. 5, pp. 2257–2263, 2019, doi: [10.1021/acs.jcim.9b00212](https://doi.org/10.1021/acs.jcim.9b00212).

- [116] M. R. Jones, B. R. Brooks, and A. K. Wilson, "Partition coefficients for the SAMPL5 challenge using transfer free energies," *J. Comput. Aided. Mol. Des.*, vol. 30, no. 11, pp. 1129–1138, 2016, doi: 10.1007/s10822-016-9964-6.
- [117] A. S. Sharipov, B. I. Loukhovitski, C. J. Tsai, and A. M. Starik, "Theoretical evaluation of diffusion coefficients of $(\text{Al}_2\text{O}_3)_n$ clusters in different bath gases," *Eur. Phys. J. D*, vol. 68, no. 4, 2014, doi: 10.1140/epjd/e2014-40831-2.
- [118] S. R. S. Sastri, S. Mohanty, and K. K. Rao, "Liquid Volume at Normal Boiling Point," *Can. J. Chem. Eng.*, vol. 74, no. 1, pp. 170–172, 1996, doi: 10.1002/cjce.5450740122.
- [119] F. Rossi, R. Cucciniello, A. Intiso, A. Proto, O. Motta, and N. Marchettini, "Determination of the Trichloroethylene Diffusion Coefficient in Water," vol. 61, no. 10, pp. 3511–3515, 2015, doi: 10.1002/aic.
- [120] K. Miyabe and R. Isogai, "Estimation of molecular diffusivity in liquid phase systems by the Wilke-Chang equation," *J. Chromatogr. A*, vol. 1218, no. 38, pp. 6639–6645, 2011, doi: 10.1016/j.chroma.2011.07.018.