



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ CENTRO DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE FÍSICA GRADUAÇÃO EM FÍSICA**

LICIANE LOURENÇO FERREIRA

**PROPRIEDADES ESTRUTURAIS, ELETRÔNICAS E ÓPTICAS DE CRISTAIS
FARMACÊUTICOS MONOCLÍNICOS: UM ESTUDO DFT DO ÁCIDO SALICÍLICO,
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO, ACETAMINOFENO E IBUPROFENO**

FORTALEZA

2026

LICIANE LOURENÇO FERREIRA

PROPRIEDADES ESTRUTURAIS, ELETRÔNICAS E ÓPTICAS DE CRISTAIS
FARMACÊUTICOS MONOCLÍNICOS: UM ESTUDO DFT DO ÁCIDO SALICÍLICO,
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO, ACETAMINOFENO E IBUPROFENO

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentada ao Programa de Graduação
em Física da Universidade Federal do
Ceará, como requisito parcial à obtenção
do título de Bacharel em Física.

Orientador: Prof. Dr. Valder Nogueira
Freire

FORTALEZA

2026

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

F441p Ferreira, Liciane Lourenço.

Propriedades estruturais, eletrônicas e ópticas de cristais farmacêuticos monocínicos :
um estudo DFT do ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, acetaminofeno e ibuprofeno /
Liciane Lourenço Ferreira. – 2026.

58 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Centro
de Ciências, Curso de Física, Fortaleza, 2026.

Orientação: Prof. Dr. Valder Nogueira Freire.

1. DFT. 2. Cristais. 3. Anti-inflamatórios. I. Título.

CDD 530

LICIANE LOURENÇO FERREIRA

PROPRIEDADES ESTRUTURAIS ELETÔNICAS E ÓPTICAS DE CRISTAIS
FARMACÊUTICOS MONOCLÍNICOS: UM ESTUDO DFT DO ÁCIDO SALICÍLICO,
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO, ACETAMINOFENO E IBUPROFENO

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentada ao Programa de Graduação
em Física da Universidade Federal do
Ceará, como requisito parcial à obtenção
do título de Bacharel em Física.

Aprovada em 21/01/2026.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Valder Nogueira Freire (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Andrey Chaves.
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Ewerton Caetano dos Santos Wagner
Instituto Federal do Ceará (IFCE)

Prof. Dr. José Ramos Gonçalves
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Paulo de Tarso Cavalcante Freire
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dedico este trabalho, de maneira especial, à memória de meu querido pai, José Augusto Ferreira, na certeza de que, onde quer que esteja, partilha comigo o orgulho por esta conquista (in memoriam).

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me concedido vida, saúde, força e perseverança para seguir adiante mesmo diante das dificuldades, sustentando-me ao longo de toda a trajetória acadêmica.

À minha irmã Márcia Régia, que acreditou em mim desde o início, mesmo quando os caminhos pareciam incertos, e continuou acreditando até o fim, sem hesitar. Foi apoio constante, palavra de incentivo, presença silenciosa e, muitas vezes, o empurrão necessário para que eu não abandonasse esse sonho. Quando eu fraquejei e quando pensei em desistir, ela insistiu por mim. Cada etapa vencida carrega um pouco da sua força, da sua confiança e do seu cuidado. Nada disso seria possível sem a sua presença firme, sua paciência e sua crença inabalável em mim. Este Trabalho de Conclusão de Curso é também resultado do amor de uma irmã que nunca me deixou cair.

À minha família, que foi base essencial da minha trajetória. Em especial, à minha mãe, Aparecida, pelo apoio financeiro, pela dedicação e pelos esforços constantes que tornaram possível a continuidade dos meus estudos, mesmo diante de desafios. Estendo também meu agradecimento à minha irmã Regina Célia, pelo carinho, incentivo e presença ao longo dessa caminhada, e ao meu sobrinho Cauã Hermon, cuja existência trouxe leveza, motivação e força nos momentos mais difíceis.

À memória do meu pai, José Augusto, que, mesmo ausente, permanece presente por meio dos valores, ensinamentos e da força que sempre me transmitiu. Sua influência foi fundamental para a formação de quem sou e para que eu pudesse concluir este ciclo.

À Ana Lúcia Simplício, pelo cuidado, atenção e acolhimento que me acompanharam em diferentes momentos da minha trajetória acadêmica, fortalecendo-me e fazendo com que eu me sentisse verdadeiramente integrada ao ambiente universitário. Sou profundamente grata pela indicação para ser orientanda do professor Valder.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Valder Nogueira Freire, pelo cuidado, paciência e generosidade na orientação, pela constante disponibilidade e pelos ensinamentos e valiosas contribuições acadêmicas que ultrapassaram este Trabalho de Conclusão de Curso, mostrando-me caminhos, fortalecendo escolhas e

influenciando de forma decisiva a trajetória acadêmica que desejo seguir.

Aos amigos do laboratório, que se tornaram parte fundamental da minha trajetória acadêmica e pessoal. Em especial, a José Avelar, que foi quem primeiro me ensinou no laboratório, acolhendo-me quando eu ainda não sabia o que fazer, compartilhando conhecimentos com paciência e contribuindo de forma decisiva para minha formação inicial nesse espaço. Destaco também Vanessa Amorim, pela contribuição essencial na minha adaptação e convivência inicial no laboratório, sendo uma grande amiga no início dessa etapa, sempre com apoio, acolhimento e incentivo; José Barbosa e Adriano Oliveira, pelo apoio constante, pela amizade sincera e pela presença nos momentos mais difíceis, tornando-se verdadeiros irmãos ao longo dessa caminhada.

Aos professores do curso de Física – Bacharelado da Universidade Federal do Ceará, pelos conhecimentos transmitidos, pela dedicação ao ensino e pela contribuição significativa para a minha formação acadêmica e científica.

Este trabalho não representa apenas um percurso acadêmico, mas uma história de resistência, fé e amor compartilhados.

Tudo posso naquele que me fortalece.

RESUMO

As propriedades do estado sólido dos compostos farmacêuticos desempenham um papel fundamental na sua eficácia terapêutica, influenciando a solubilidade, a biodisponibilidade e a estabilidade. Neste estudo, investigamos as formas cristalinas monoclinicas de quatro medicamentos anti-inflamatórios amplamente utilizados — ácido salicílico, ácido acetilsalicílico (aspirina), acetaminofeno (paracetamol) e ibuprofeno — utilizando a Teoria Funcional da Densidade (DFT). Empregando a funcional PBE com correção de dispersão de Tkatchenko- Scheffler, realizamos otimizações geométricas das células unitárias, alcançando parâmetros de rede dentro de 1-2% dos valores experimentais. Cálculos de DFT dependente do tempo (TD-DFT) revelaram espectros de absorção UV-Vis moleculares consistentes com os dados experimentais, elucidando transições eletrônicas importantes. Análises da estrutura de bandas de Kohn-Sham usando a funcional HLE17 identificaram intervalos de banda indiretos variando de 2,99 eV (ácido salicílico) a 4,02 eV (ibuprofeno), com transições quase diretas sugerindo atividade óptica potencial. Para o cristal de ácido acetilsalicílico, o espectro de absorção óptica calculado reproduz as principais características experimentais após uma mudança rígida de energia, destacando a eficácia e as limitações da abordagem DFT-PBE+TS para descrever suas propriedades ópticas. Os cálculos de absorção óptica e função dielétrica para luz polarizada ao longo das direções cristalinas (100), (010) e (001) destacaram respostas anisotrópicas ligadas ao empacotamento cristalino e às redes de ligações de hidrogênio. Essas descobertas fornecem uma compreensão abrangente da interação entre estrutura molecular, rede cristalina e propriedades optoeletrônicas, oferecendo insights e fornecendo uma base teórica para o projeto racional de formulações farmacêuticas com desempenho aprimorado.

Palavras-chave: DFT; cristais; anti-inflamatórios; propriedades optoeletrônicas.

ABSTRACT

The solid-state properties of pharmaceutical compounds play a critical role in their therapeutic efficacy, influencing solubility, bioavailability, and stability. In this study, we investigate the monoclinic crystalline forms of four widely used anti-inflammatory drugs—salicylic acid, acetylsalicylic acid (aspirin), acetaminophen (paracetamol), and ibuprofen—using Density Functional Theory (DFT). Employing the PBE functional with Tkatchenko-Scheffler dispersion correction, we performed geometry optimizations of the unit cells, achieving lattice parameters within 1-2% of experimental values. Time-Dependent DFT (TD-DFT) calculations revealed molecular UV-Vis absorption spectra consistent with experimental data, elucidating key electronic transitions. Kohn-Sham band structure analyses using the HLE17 functional identified indirect band gaps ranging from 2.99 eV (salicylic acid) to 4.02 eV (ibuprofen), with near-direct transitions suggesting potential optical activity. For the acetylsalicylic acid crystal, the calculated optical absorption spectrum reproduces the main experimental features after a rigid energy shift, highlighting the effectiveness and limitations of the DFT-PBE+TS approach for describing its optical properties. Optical absorption and dielectric function calculations for light polarized along (100), (010), and (001) crystal directions highlighted anisotropic responses tied to crystal packing and hydrogen-bonding networks. These findings provide a comprehensive understanding of the interplay between molecular structure, crystal lattice, and optoelectronic properties, offering insights and providing a theoretical foundation for the rational design of pharmaceutical formulations with enhanced performance.

Keywords: DFT; crystals; anti-inflammatory drugs; optoelectronic properties.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DFT	Teoria funcional da densidade
DOS	Densidade de estados
FBZ	Primeira zona de Brillouin
GGA	Aproximação de gradiente generalizado
GW	Relação função de Green x potencial de Coulomb
HOMO	Maior orbital molecular ocupada
LUMO	Menor orbital molecular desocupada
PCM	Modelo contínuo polarizável
PBE	Perdew, Burke e Ernzerhof
POLY	Amostra policristalina
SCF	Campo auto consistente
TD-DFT	Teoria funcional da densidade dependente de tempo
TS	Tkatchenko–Scheffler
VdW	Van der Waals

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Moléculas quatro medicamentos anti-inflamatórios.	21
Figura 2	Células unitárias dos cristais monoclinicos do ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, acetaminofeno e ibuprofeno.	22
Figura 3	Orbitais de fronteira (HOMO e LUMO) obtidos para as quatro moléculas anti-inflamatórias utilizando o método TD-DFT.	27
Figura 4	Espectros de absorção óptica calculados usando simulações TD-DFT para as moléculas de ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, acetaminofeno e ibuprofeno. As transições eletrônicas correspondentes aos picos mais significativos são indicadas.	29
Figura 5	Primeiras zonas de Brillouin dos cristais do medicamento anti-inflamatório.	36
Figura 6	Estrutura de bandas de Kohn-Sham (esquerda) e densidade parcial de estados (PDOS, direita) para cristais salicílicos e acetilsalicílicos.	37
Figura 7	Estrutura de bandas de Kohn-Sham (esquerda) e densidade parcial de estados (PDOS, direita) para cristais acetaminofeno e ibuprofeno.	38
Figura 8	Espectros de absorção óptica do ácido acetilsalicílico.	45
Figura 9	Espectros de absorção óptica de cristais de medicamentos anti-inflamatórios.	47
Figura 10	Função dielétrica complexa $\varepsilon(\omega) = \varepsilon_1(\omega) + i\varepsilon_2(\omega)$ de cristais de medicamentos anti-inflamatórios.	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Parâmetros de rede a , b , c , V , β e seus desvios Δa , Δb , Δc , ΔV , $\Delta\beta$ dos valores experimentais para as células unitárias dos cristais anti- inflamatórios.	31
Tabela 2:	Parâmetros de ligação de hidrogênio dos quatro cristais anti- inflamatórios: dados experimentais em comparação com os resultados das simulações DFT.	33
Tabela 3	Massas efetivas dos portadores (em unidades da massa do elétron livre) dos cristais anti-inflamatórios.	43

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	METODOLOGIA	19
3	CARACTERÍSTICAS ESTRUTURAIS DAS MOLÉCULAS E CRISTAIS DOS MEDICAMENTOS ANTI-INFLAMATÓRIOS	21
4	RESULTADOS	26
4.1	Simulação molecular TD-DFT	26
4.2	Otimizações da geometria do cristal	29
4.3	Estruturas de bandas eletrônicas	34
4.4	Propriedades ópticas	43
5	CONCLUSÕES	52
	REFERÊNCIAS	54

1 INTRODUÇÃO

O ácido salicílico, o ácido acetilsalicílico (comumente conhecido como aspirina), o acetaminofeno (paracetamol) e o ibuprofeno são moléculas fundamentais na farmacologia e na medicina, celebradas por suas propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias [1,2]. Esses compostos, embora estruturalmente diversos, compartilham uma característica comum em sua ampla utilidade clínica, mas sua eficácia e formulação estão intimamente ligadas às suas propriedades no estado sólido, particularmente suas formas cristalinas. As características eletrônicas, ópticas e estruturais desses cristais influenciam atributos farmacêuticos críticos, como solubilidade, biodisponibilidade e estabilidade em condições ambientais variáveis. Os avanços nas técnicas computacionais, notadamente a Teoria Funcional da Densidade (DFT), permitiram a exploração detalhada dessas propriedades em nível atômico, oferecendo insights que complementam as abordagens experimentais [3–9].

O ácido salicílico, um ácido beta-hidroxi historicamente derivado da casca do salgueiro (*Salix alba*), tem sido usado há séculos como remédio para dor e inflamação, antes que sua produção sintética se tornasse comum [10,11]. Quimicamente, ele consiste em um anel de benzeno substituído por um grupo hidroxila e um grupo carboxila, permitindo a formação de dímeros de ligação de hidrogênio que dominam sua estrutura cristalina monocínica (grupo espacial $P2_1/c$) [3,12]. Esses dímeros, estabilizados por fortes interações intermoleculares, contribuem para sua solubilidade relativamente baixa em água (aproximadamente 2,2 g/L a 25 °C [13]) e sua estabilidade fotoquímica, que são fundamentais para seu papel como agente queratolítico tópico [14] e precursor metabólico do ácido acetilsalicílico [10]. Um estudo empregou RMN em estado sólido para confirmar o arranjo da rede cristalina [15], enquanto a espectroscopia vibracional elucidou a interação dinâmica entre as ligações de hidrogênio e os fônons da rede cristalina [8]. Compreender suas propriedades cristalinas é essencial, pois elas influenciam suas vias de degradação e interações com sistemas biológicos, particularmente em aplicações dermatológicas.

O ácido acetilsalicílico é o derivado acetilado do ácido salicílico, projetado para aumentar sua biodisponibilidade oral e reduzir a irritação gástrica em comparação com seu composto original. Sua ação farmacológica decorre da inibição irreversível das enzimas ciclooxigenases (COX-1 e COX-2), tornando-o um medicamento versátil para o alívio da dor, redução da febre e prevenção de eventos

cardiovasculares [16-19]. O ácido acetilsalicílico normalmente cristaliza em uma forma monoclinica (Forma I, grupo espacial $P2_1/c$) [3,20], mas um polimorfo metaestável (Forma II) foi identificado, distinguido por diferenças sutis nas ligações de hidrogênio e nas interações orbitais π [21–25]. A difração de nêutrons e a modelagem computacional esclareceram a proximidade energética desses polimorfos, revelando como o empacotamento influencia seu ponto de fusão (aproximadamente 135 °C) e solubilidade [21,26–29].

O acetaminofeno se diferencia dos AINEs tradicionais devido à sua atividade anti-inflamatória limitada, mas continua sendo um analgésico e antipirético fundamental, particularmente valorizado por seu perfil de segurança favorável em populações vulneráveis, como crianças e mulheres grávidas [30,31]. Estruturalmente, ele apresenta um anel fenólico com um substituinte acetamida, formando extensas redes de ligações de hidrogênio em suas fases cristalinas [32,33]. A forma I estável (monoclinica, $P2_1/n$) é o polimorfo comercialmente dominante [34,35], enquanto a forma II (ortorrômbica) exibe maior solubilidade, uma propriedade ligada ao seu empacotamento menos denso [33,36]. Estudos de difração de nêutrons e dinâmica molecular mapearam esses motivos de ligações de hidrogênio, correlacionando-os com sua solubilidade moderada (20,2 g/L a 20 °C) e estabilidade térmica [37,38].

O ibuprofeno, um derivado do ácido propiônico, é um AINE amplamente utilizado e eficaz contra uma variedade de condições inflamatórias, desde dor aguda até doenças crônicas como a artrite reumatoide, devido à sua inibição reversível da síntese de prostaglandinas [39]. Como mistura racêmica, ele adota uma estrutura cristalina monoclinica (grupo espacial $P2_1/c$), caracterizada por dímeros de ácido carboxílico que determinam sua baixa solubilidade aquosa (21 mg/L a 25 °C) e alta lipofilicidade [40]. Investigações recentes usando espectroscopia Raman e DFT examinaram sua flexibilidade conformacional e interações intermoleculares, revelando como o empacotamento de cristais influencia seu ponto de fusão (75–78 °C) e cinética de dissolução [41]. O comportamento do ibuprofeno no estado sólido é particularmente relevante no projeto de formulações, onde melhorias na solubilidade por meio de Co cristais ou formas amorfas são ativamente buscadas para melhorar sua administração terapêutica [42,43]. O estudo desses produtos farmacêuticos em estado sólido é importante, pois suas propriedades eletrônicas e ópticas sustentam sua estabilidade, comportamento de dissolução e interações com a luz e os

ambientes biológicos.

Nesse contexto, a Teoria Funcional da Densidade (DFT) fornece uma poderosa ferramenta computacional, oferecendo insights detalhados sobre cristais moleculares onde as técnicas experimentais podem ser limitadas [44–46]. Para tais sistemas, as interações de van der Waals (vdW) são essenciais para a coesão da rede, mas funcionais DFT padrão, como PBE, muitas vezes não conseguem capturar essas forças com precisão. As correções de dispersão resolvem essa limitação, melhorando a previsão dos parâmetros da rede, espectros vibracionais e energias coesivas, conforme demonstrado em estudos de referência de cristais moleculares [47–49]. Além disso, a DFT permite o cálculo de estruturas de bandas eletrônicas, absorção óptica e propriedades dielétricas, revelando características de bandgap e respostas anisotrópicas à luz polarizada — fatores ligados à estabilidade fotoquímica e potenciais aplicações optoeletrônicas [50–52].

Essas capacidades tornam a DFT uma abordagem indispensável para unir o entendimento em nível molecular com as propriedades farmacêuticas macroscópicas. Nosso grupo de pesquisa publicou vários estudos nos últimos anos aplicando com sucesso o formalismo DFT com correção de dispersão a cristais moleculares de aminoácidos [45,53–55], bases nucleicas [56] e produtos farmacêuticos [57–59] para determinar suas propriedades estruturais e optoeletrônicas.

Além disso, a investigação computacional de cristais moleculares se beneficia muito das metodologias comparadas na comunidade mais ampla da ciência dos materiais. Por exemplo, o estudo das propriedades optoeletrônicas e dielétricas em perovskitas de haleto tem visto um uso extensivo da Teoria Funcional da Densidade (DFT). Esses estudos empregaram com sucesso uma variedade de funcionais, desde a Aproximação Generalizada do Gradiente (GGA) padrão até potenciais Becke-Johnson modificados (GGA+mBJ) e funcionais híbridos como HSE06, para modelar com precisão suas estruturas eletrônicas e respostas ópticas [60–64]. Os insights obtidos a partir da pesquisa com perovskita de haleto — materiais também conhecidos por seu significativo comportamento óptico e excitônico anisotrópico — ressaltam a necessidade de abordagens teóricas robustas [65–74]. Especificamente, os desafios em capturar com precisão as interações não covalentes e as propriedades do estado excitado nesses sistemas destacaram a importância crítica de incorporar correções de dispersão na DFT e empregar a DFT dependente

do tempo (TD-DFT) para previsões confiáveis [75–77]. Portanto, a aplicação de uma estratégia computacional semelhante e rigorosa aos cristais moleculares anti-inflamatórios nos permite enquadrar sua análise nesse contexto mais amplo de materiais funcionais avançados, garantindo uma compreensão abrangente de suas propriedades eletrônicas e ópticas fundamentais.

Neste trabalho, empregamos simulações computacionais baseadas em DFT para investigar as formas cristalinas monoclinicas do ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, acetaminofeno e ibuprofeno. Nossa metodologia abrange: (1) cálculos DFT dependentes do tempo (TD-DFT) para calcular os espectros UV-Vis das moléculas cristalinas, elucidando suas transições eletrônicas; (2) otimização geométrica das células unitárias usando a função PBE com correção de dispersão, validada em relação aos dados cristalográficos experimentais; (3) cálculos da estrutura de bandas de Kohn-Sham para determinar as principais bandas proibidas e sua natureza (direta ou indireta); e (4) análises de absorção óptica e função dielétrica complexa para luz polarizada ao longo das direções cristalinas (001), (010) e (100), destacando respostas ópticas anisotrópicas. Essas simulações visam fornecer uma compreensão abrangente das propriedades eletrônicas e ópticas desses cristais farmacêuticos, promovendo seu projeto racional e otimização para aplicações terapêuticas.

2 METODOLOGIA

Os cálculos da teoria funcional da densidade (DFT) foram realizados utilizando o código CASTEP [50,52,78] para investigar as propriedades estruturais, eletrônicas e ópticas dos cristais de ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, acetaminofeno e ibuprofeno, considerando estruturas experimentais como entradas [3,27,35,79]. A aproximação do gradiente generalizado (GGA) de Perdew, Burke e Ernzerhof (PBE [80]) foi empregada para a funcional de troca-correlação, complementada pela correção de dispersão de Tkatchenko-Scheffler [81] para levar em conta as interações de van der Waals, que são particularmente relevantes em cristais moleculares [82-85]. Foi realizada uma otimização geométrica completa, permitindo o relaxamento de todos os parâmetros da célula unitária para garantir uma representação precisa das estruturas cristalinas em seu estado de equilíbrio. Os critérios de convergência para otimização geométrica foram escolhidos para garantir a precisão numérica, com um limite de variação de energia total de 5×10^{-6} eV/átomo, uma força atômica máxima de 0,01 eV/Å, uma tensão máxima de 0,02 GPa e um critério de deslocamento atômico de 5×10^{-4} Å. O algoritmo Broyden–Fletcher–Goldfarb–Shanno (BFGS) foi utilizado para minimização de energia devido à sua eficiência no tratamento de relaxamentos estruturais de sistemas moleculares [86].

Cálculos de campo auto consistente (SCF) foram realizados usando um conjunto de ondas planas com um corte de energia cinética de 830 eV, garantindo precisão suficiente na representação dos orbitais de Kohn-Sham, mantendo a eficiência computacional. Pseudopotenciais conservadores de norma [87] foram aplicados para descrever os elétrons do núcleo, enquanto as configurações dos elétrons de valência foram tratadas explicitamente como H (1s), C ($2s^2 2p^2$), N ($2s^2 2p^3$) e O ($2s^2 2p^4$). O ciclo SCF foi considerado convergente quando a variação total de energia entre duas iterações sucessivas ficou abaixo de 5×10^{-7} eV, com uma janela de três iterações consecutivas para garantir a estabilidade. As grades FFT foram adaptadas para cada cristal para otimizar a eficiência computacional, mantendo a precisão na integração do espaço recíproco: $48 \times 108 \times 108$ para o ácido salicílico, $108 \times 64 \times 108$ para o ácido acetilsalicílico, $72 \times 90 \times 120$ para o acetaminofeno e $144 \times 75 \times 100$ para o ibuprofeno. A grade de pontos k de Monkhorst-Pack [88,89] também foi adaptada a cada sistema com base nas dimensões da célula unitária e considerações de simetria, garantindo uma amostragem adequada da zona de Brillouin: $3 \times 1 \times 1$

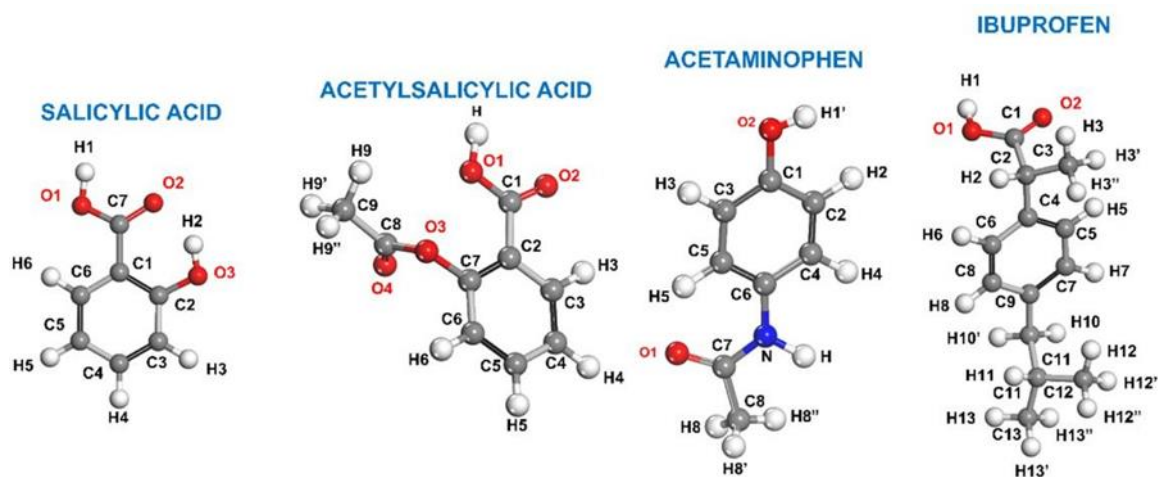
para o ácido salicílico, $1 \times 2 \times 1$ para o ácido acetilsalicílico, $2 \times 2 \times 1$ para o paracetamol e $1 \times 2 \times 1$ para o ibuprofeno.

Os cálculos da estrutura de bandas foram realizados com um critério de convergência SCF adicional, exigindo uma variação de energia inferior a 10^{-5} eV entre etapas sucessivas para garantir a precisão na determinação da estrutura eletrônica. As propriedades ópticas foram avaliadas através do cálculo dos espectros de absorção e da função dielétrica complexa, considerando apenas as transições eletrônicas. Os cálculos foram realizados para três polarizações distintas da luz incidente ao longo das direções cristalográficas (100), (010) e (001), bem como para uma amostra policristalina para aproximar a resposta média em um meio isotrópico. Esses cálculos fornecem informações sobre o comportamento opticamente anisotrópico dos cristais.

3 CARACTERÍSTICAS ESTRUTURAIS DAS MOLÉCULAS E CRISTAIS DOS MEDICAMENTOS ANTI-INFLAMATÓRIOS

As estruturas das quatro moléculas investigadas, juntamente com suas respectivas nomenclaturas atômicas, são mostradas na Figura 1, enquanto a Figura 2 apresenta as células unitárias de seus cristais monoclinicos. O ácido salicílico (ácido 2-hidroxibenzóico) é constituído por um núcleo de benzeno substituído na posição C1 por um grupo carboxilo (-COOH) e na posição C2 por um grupo hidroxilo (-OH), formando uma estrutura de ácido orto-hidroxibenzóico com conformação plana que exhibe pequenas distorções devido a efeitos eletrônicos e interações intermoleculares. A ligação de hidrogênio intramolecular O–H...O entre os grupos hidroxila e carboxila estabiliza a estrutura, reforçando a coplanaridade desses grupos funcionais com o anel benzeno e contribui para a força ácida da molécula. O anel benzeno mantém uma geometria hexagonal quase ideal.

Figura 1: Moléculas dos quatro medicamentos anti-inflamatórios em estudo com suas respectivas etiquetas de átomos.

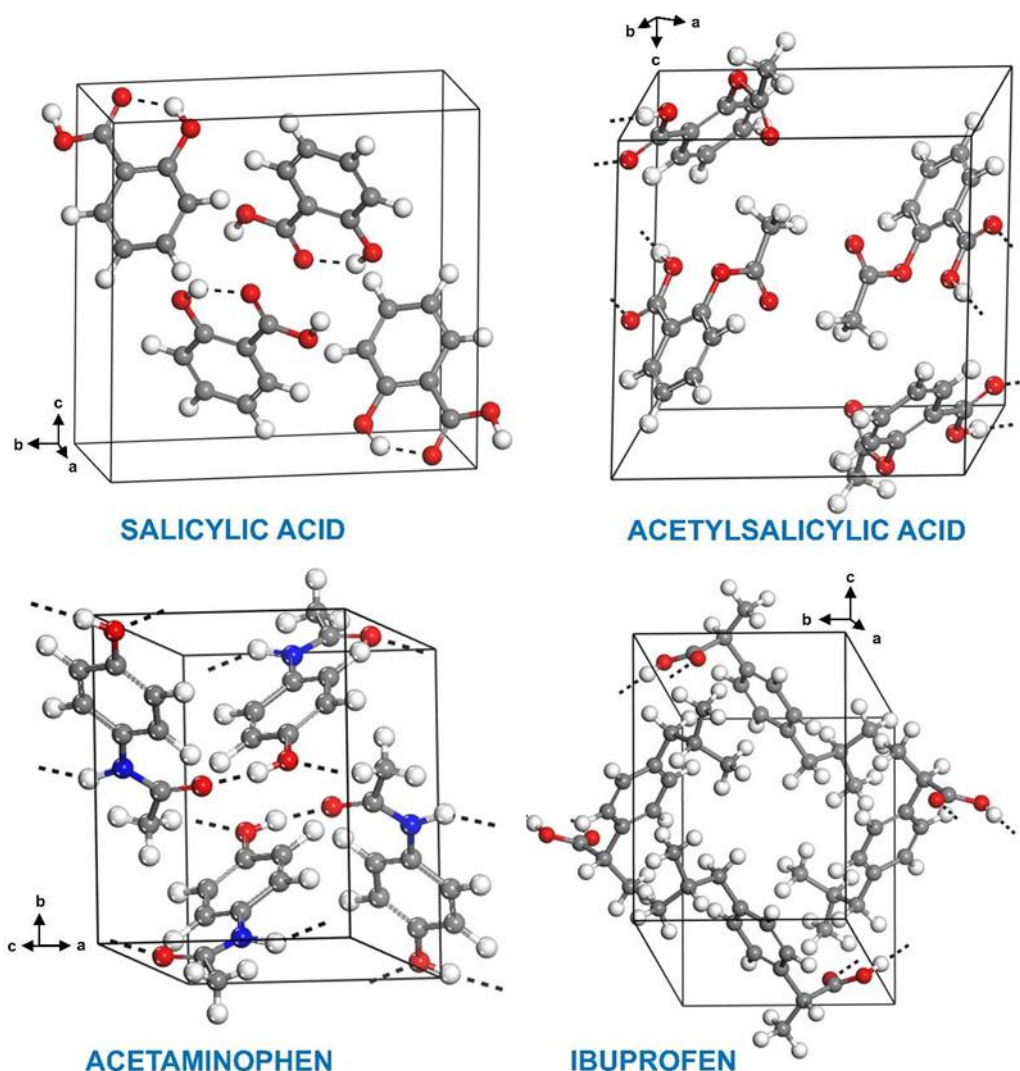


Fonte: Próprio autor

A célula unitária monoclinica do ácido salicílico, determinada por difração de raios X [3,90,91], revela dois arranjos diméricos, principalmente devido à formação de ligações de hidrogênio O–H...O, complementadas por interações C–H...O e π ... π mais fracas, estabilizando a rede cristalina geral. O grupo espacial é $P2_1/c$, com parâmetros da célula unitária $a = 4,88 \text{ \AA}$, $b = 11,20 \text{ \AA}$, $c = 11,42 \text{ \AA}$ e $\beta = 92,62^\circ$. A geometria molecular no cristal também é influenciada por efeitos de ressonância,

resultando em caráter parcial de dupla ligação nas ligações C–C e C–O, com comprimentos medidos que se desviam ligeiramente das ligações simples e duplas ideais. O mapeamento da densidade eletrônica mostra um desvio pequeno, mas significativo, da simetria esférica, com aumentos localizados da densidade eletrônica ao longo das ligações covalentes, sugerindo deslocalização de carga. A análise da vibração térmica indica movimento atômico anisotrópico, particularmente nos átomos de oxigênio, perpendiculares às ligações C–O [90].

Figura 2: Células unitárias dos cristais monoclinicos do ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, acetaminofeno e ibuprofeno. As ligações de hidrogênio são representadas por linhas tracejadas



Fonte: Próprio autor

Em comparação com o ácido salicílico, a estrutura molecular do ácido acetilsalicílico (ácido 2-acetoxibenzoico) apresenta efeitos eletrônicos e estéricos distintos devido à substituição do grupo hidroxila (-OH) por um grupo acetoxi (-OCOCH₃) na posição C2. Enquanto a ligação de hidrogênio intramolecular O-H...O entre os grupos hidroxila e carboxila no ácido salicílico estabiliza uma conformação quase plana, o grupo éster no ácido acetilsalicílico introduz um impedimento estérico adicional, distorcendo ligeiramente a planaridade molecular. O grupo funcional carboxílico em ambas as moléculas exibe comprimentos de ligação C=O e C-O indicativos de deslocalização de ressonância. No entanto, no ácido acetilsalicílico, a ausência do próton hidroxila elimina a forte ligação de hidrogênio intramolecular, modificando o ambiente eletrônico ao redor do grupo carboxílico. O anel de benzeno permanece estruturalmente semelhante em ambas as moléculas, com comprimentos de ligação C-C característicos da deslocalização aromática. Embora ambas as moléculas formem dímeros com ligações de hidrogênio O-H...O em suas células unitárias cristalinas, o ácido acetilsalicílico exibe ligações de hidrogênio mais fracas e interações do grupo acetoxi mais volumoso com os orbitais π do anel aromático, bem como interações π ... π , levando a diferenças no empacotamento molecular e na estabilidade cristalina [20]. A estrutura cristalina do ácido acetilsalicílico, determinada por difração de nêutrons de cristal único em temperatura variável [27], revela um grupo espacial monoclinico $P2_1/c$ com quatro moléculas por célula unitária. A estrutura consiste em dímeros centrossimétricos, onde duas moléculas estão ligadas por meio de um motivo de dimerização de ácido carboxílico, formando duas ligações de hidrogênio. Ao contrário do ácido salicílico, o grupo acetoxi (-OCOCH₃) está orientado quase perpendicularmente ao anel benzeno, com um ângulo de torção C1-C2-O3-C8 de $\sim 81,8^\circ$ a 100 K, minimizando as interações estéricas.

A estrutura molecular do acetaminofeno (N-acetil-4-aminofenol, C₈H₉NO₂) consiste em um anel de benzeno substituído na posição C1 por um grupo hidroxila (-OH) e na posição C4 por um grupo acetamida (-NHCOCH₃), formando uma estrutura de 4-hidroxiacetanilida. A molécula adota uma conformação plana com pequenos desvios devido à ligação de hidrogênio intramolecular e efeitos estéricos. O grupo funcional acetamida exibe comprimentos de ligação C=O e C-N consistentes com deslocalização parcial de ressonância, levando a uma rotação restrita em torno da ligação C-N. O grupo hidroxila está envolvido em uma forte ligação de hidrogênio

intramolecular com o oxigênio amida adjacente, influenciando a distribuição eletrônica dentro da molécula. O anel de benzeno mantém um caráter aromático, com comprimentos de ligação C–C típicos de um sistema de elétrons π deslocalizados.

O mapeamento da densidade eletrônica destaca a distribuição anisotrópica de carga nos locais de oxigênio e nitrogênio, reforçando a capacidade da molécula de formar extensas ligações de hidrogênio intermoleculares no estado sólido. Na forma cristalina, as moléculas de acetaminofeno exibem ligações de hidrogênio O–H \cdots O e N–H \cdots O, criando uma rede tridimensional de interações moleculares que afetam significativamente suas propriedades físico-químicas, solubilidade e estabilidade [35]. Sua célula unitária monoclinica pertence ao grupo espacial $P2_1/n$.

O benzeno tem desvios do átomo de carbono do plano médio não excedendo 0,007 Å, refletindo sua estabilidade estrutural, enquanto o grupo acetamida (hidroxi) forma um ângulo diedro de 20,5° (17,2°) com o anel de benzeno. Intermolecularmente, cada molécula se liga a seis vizinhas por meio de duas ligações de hidrogênio: O–H \cdots O=C e N–H \cdots O–H, organizando-se em folhas pregueadas paralelas ao plano (101) dentro da rede monoclinica. Essas folhas se empilham ao longo da direção [010] por meio de interações de van der Waals e formam dímeros “cabeça a cauda” entre as folhas, com uma separação do centroide N1 ao anel de benzeno de 3,33 Å. As cadeias ligadas por hidrogênio ao longo de [100] alinham-se com propriedades anisotrópicas como sublimação e dissolução, enfatizando a influência do grupo espacial $P2_1/n$ e da célula unitária monoclinica no arranjo molecular e no empacotamento cristalino deste composto farmacêutico.

Por último, o ibuprofeno ($C_{13}H_{18}O_2$, ácido α -metil-4-(isobutil) fenilacético) é formado a partir de um anel fenil substituído na posição para por um grupo isobutil ($-CH_2CH(CH_3)_2$) e na posição α por um grupo carboxílico ($-COOH$), criando uma estrutura de ácido 2-(4-isobutilfenil)propiônico. Sua molécula adota uma conformação não plana, principalmente devido aos efeitos estéricos dos grupos isobutil e carboxílico volumosos. O anel fenil permanece quase plano, com comprimentos de ligação C–C refletindo densidade de elétrons π deslocalizada [41,92]. A presença do grupo α -metil assimétrico resulta em propriedades quirais, com o ibuprofeno existindo como enantiômeros (S) e (R), onde a forma (S) é biologicamente ativa como um medicamento anti-inflamatório não esteroide (AINE). No estado sólido, ele tem uma célula unitária monoclinica com grupo espacial $P2_1/c$. A ligação de hidrogênio

intermolecular $O-H\cdots O$ entre os grupos carboxílicos estabiliza o empacotamento do cristal, complementado pelas interações de van der Waals entre as cadeias alquílicas.

Estudos cristalográficos [79,93,94] revelam que o anel benzeno mantém a planaridade. O grupo carbóxico do ácido propiônico facilita a ligação de hidrogênio no estado sólido, formando frequentemente dímeros centrossimétricos, como comumente observado em compostos contendo ácido carboxílico. O grupo isobutil, com sua estrutura alifática ramificada, se estende para fora, contribuindo para interações hidrofóbicas e influenciando o empacotamento molecular dentro da rede cristalina, normalmente alinhando moléculas em cadeias ou camadas estabilizadas por forças de van der Waals.

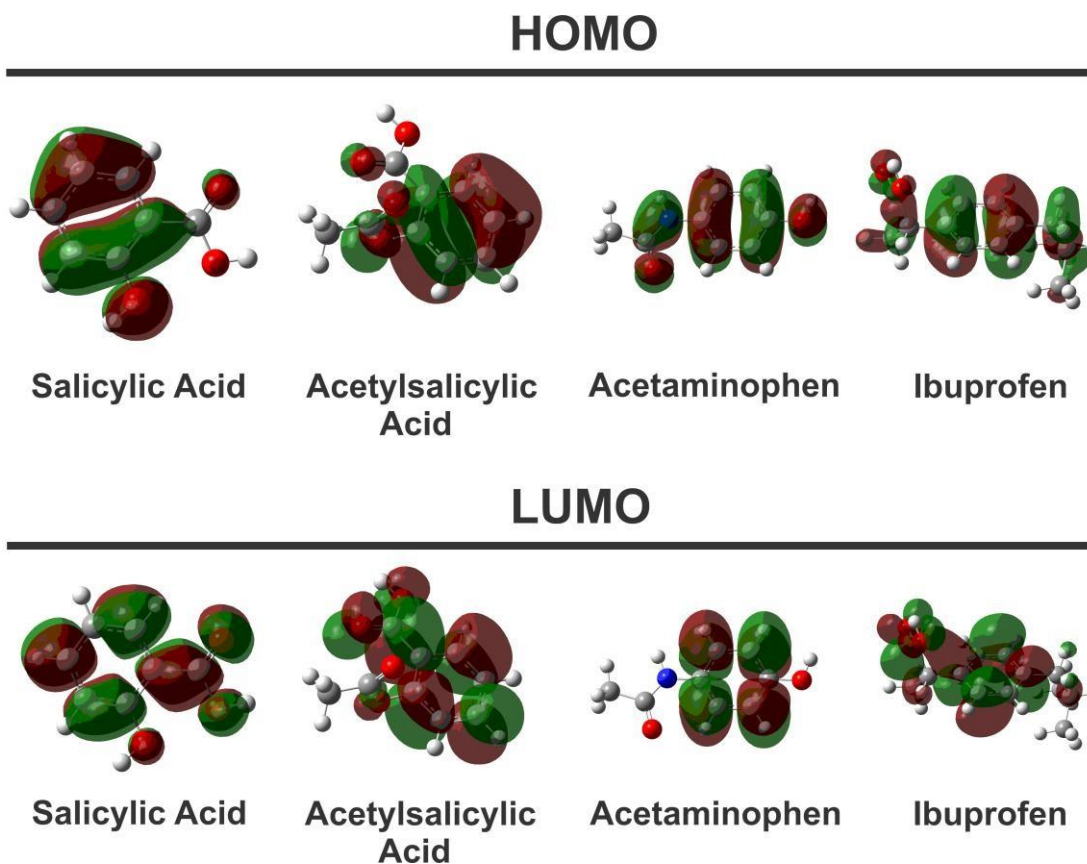
4 RESULTADOS

4.1 Simulação molecular TD-DFT

Foram realizadas otimizações da geometria molecular para cada molécula anti-inflamatória utilizando Gaussian 16 [95]. A funcional híbrida HSE06 [96] foi empregada em combinação com o conjunto de bases Pople 6-311++G(2d,2p) para cálculos da Teoria Funcional da Densidade (DFT) e da DFT Dependente do Tempo (TD-DFT). As otimizações geométricas foram realizadas utilizando um limiar de convergência de 2×10^{-6} Ha/Å para a força máxima, com um valor RMS de 10^{-6} Ha/Å, e um deslocamento máximo de 6×10^{-6} Å com um RMS de 4×10^{-6} Å. A configuração de energia mínima foi confirmada por cálculos de frequência vibracional, garantindo a ausência de frequências imaginárias. Para levar em conta os efeitos do solvente, foi aplicado o Modelo de Continuum Polarizável (PCM [97]). A água ($\epsilon=78,39$) foi escolhida como solvente implícito para todas as moléculas. Essa seleção fornece um ambiente padronizado e altamente polar, permitindo uma comparação consistente das propriedades eletrônicas intrínsecas entre os diferentes sistemas. Além disso, essa escolha facilita a comparação com uma ampla gama de espectros UV-Vis experimentais relatados na literatura, que são frequentemente medidos em soluções aquosas [98–102]. Observamos que o uso de solventes diferentes, específicos para cada formulação, provavelmente levaria a mudanças solvatocromismo nos máximos de absorção [103,104]. No entanto, uma investigação detalhada desses efeitos dependentes do solvente foi considerada fora do escopo deste estudo fundamental, mas representa um caminho interessante para pesquisas futuras mais orientadas para a aplicação.

Os cálculos do campo auto consistente (SCF) foram realizados com um critério de convergência de 10^{-10} Ha. Após a otimização da geometria, os cálculos da estrutura eletrônica foram realizados dentro da estrutura TD-DFT. Os espectros de absorção foram analisados utilizando o programa auxiliar GaussSum [105], identificando os orbitais moleculares que contribuíram de forma mais significativa para os picos de absorção UV-Vis observados.

Figura 3: Orbitais de fronteira (HOMO e LUMO) obtidos para as quatro moléculas anti-inflamatórias utilizando o método TD-DFT



Fonte: Bruno P. Silva, 2025

Os orbitais moleculares de fronteira (FMOs), nomeadamente o Orbital Molecular Ocupado Mais Alto (HOMO) e o Orbital Molecular Desocupado Mais Baixo (LUMO), foram calculados para os quatro medicamentos anti-inflamatórios e estão representados na Figura 3. Para todos os compostos estudados — ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno e acetaminofeno — os FMOs são predominantemente de caráter π , deslocalizados sobre seus respectivos sistemas de anéis aromáticos. Consequentemente, a transição eletrônica de menor energia é caracterizada como uma excitação $\pi \rightarrow \pi^*$. Essa transição envolve a promoção de um elétron do orbital π de ligação (HOMO) para o orbital π^* de antiligação correspondente (LUMO), o que é fundamental para as propriedades de absorção de UV dessas moléculas.

A distribuição espacial dos FMOs ressalta a influência eletrônica diferenciada exercida por cada substituinte. No ácido salicílico, o HOMO exhibe deslocalização sobre o anel fenil, as funcionalidades hidroxila e carboxila, enquanto o LUMO está predominantemente localizado no anel fenil e no grupo carboxila, com

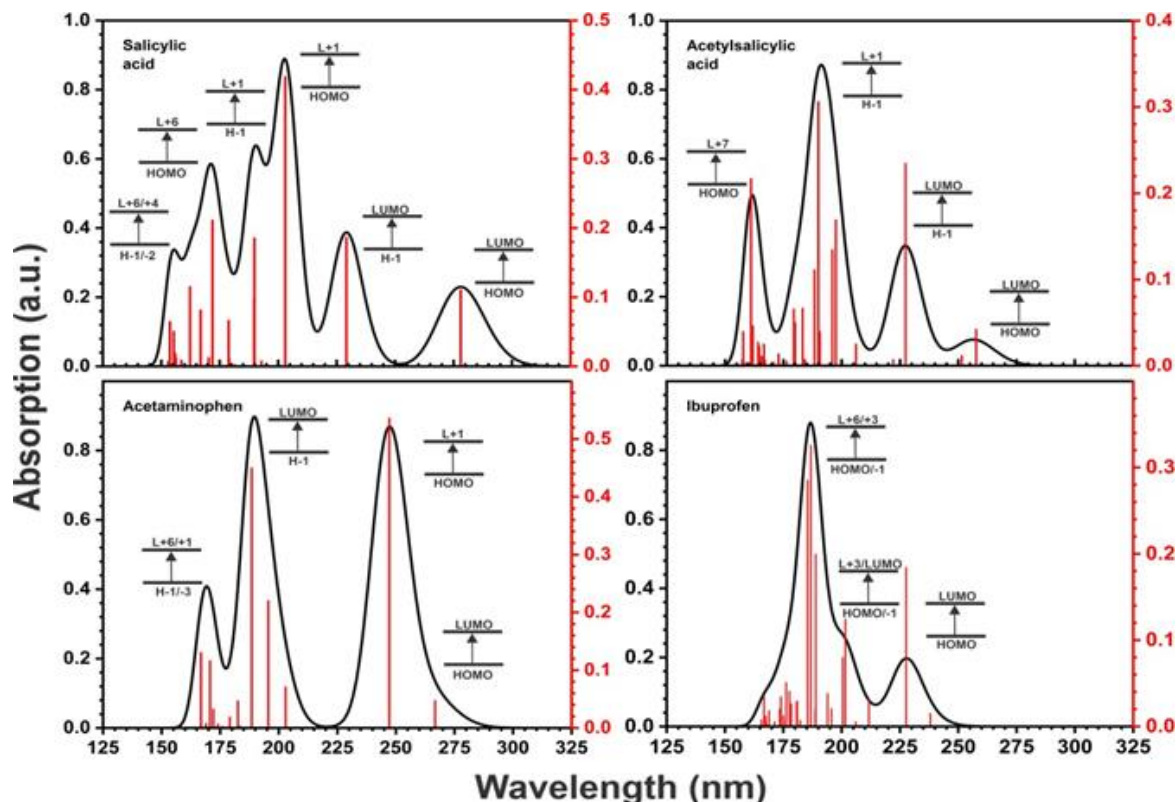
contribuição insignificante do oxigênio hidroxila. No ácido acetilsalicílico, observa-se um padrão de deslocalização comparável, abrangendo o anel aromático juntamente com as partes carboxila e éster. No acetaminofeno, o HOMO é amplamente deslocalizado pela estrutura conjugada, incorporando o anel fenil, bem como os heteroátomos dos substituintes amida e hidroxila. Em contrapartida, os FMOs do ibuprofeno permanecem amplamente confinados ao fragmento aromático: enquanto o HOMO se estende por toda a estrutura molecular, o LUMO evita sistematicamente a cadeia alifática saturada, evidenciando um acoplamento eletrônico pronunciado da cadeia lateral do sistema π -conjugado.

A Figura 4 apresenta os espectros de absorção e as principais transições eletrônicas das moléculas de ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno e acetaminofeno em solução aquosa. Para o ácido salicílico, nossos resultados concordam com o estudo de Farouq e Selim [106], que relatou um pico de absorção em torno de 300 nm. Trivedi et al. [107] também observaram esse pico em 302,4 nm, juntamente com dois picos de absorção adicionais em 234,4 nm e 206,8 nm. Em nossos cálculos TD-DFT no nível HSE06/6-311++G(2d,2p), o primeiro pico aparece em 278 nm, correspondendo à transição HOMO \rightarrow LUMO, enquanto os outros dois estão localizados em 229,18 nm (H-1 \rightarrow LUMO) e 203,04 nm (HOMO \rightarrow L+1), consistente com as descobertas de Trivedi et al.

O espectro UV-Vis do ácido acetilsalicílico apresenta boa concordância com os dados experimentais relatados na literatura [108,109], que identificam dois picos de absorção em torno de 220 nm e 300 nm. Nossos resultados teóricos indicam que as transições eletrônicas mais significativas nessa região espectral ocorrem em 229,17 nm (H-1 \rightarrow LUMO) e 278,07 nm (HOMO \rightarrow LUMO). O espectro UV-Vis do acetaminofeno é consistente com trabalhos experimentais anteriores [110], que relataram dois picos de absorção. No entanto, devido aos valores de largura total na metade máxima (FWHM) usados em nossos cálculos, esses picos se sobrepõem, resultando em uma característica de absorção combinada localizada em 247,20 nm (HOMO \rightarrow L+1) e 266,75 nm (HOMO \rightarrow LUMO). Finalmente, para o ibuprofeno, Marbán et al. [111] relataram dois picos de absorção: um pico forte na região de 190–200 nm e um pico menos intenso na faixa de 220–330 nm. Nossos cálculos sugerem que as transições primárias responsáveis pelo primeiro pico são HOMO \rightarrow L+3 e H-1 \rightarrow LUMO, enquanto que para o segundo pico, a contribuição dominante vem da

transição HOMO → LUMO

Figura 4: Espectros de absorção óptica calculados usando simulações TD-DFT para as moléculas de ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, acetaminofeno e ibuprofeno. As transições eletrônicas correspondentes aos picos mais significativos são indicadas.



Fonte: Bruno P. Silva, 2025

4.2 Otimizações da geometria do cristal

A Tabela 1 mostra os parâmetros da célula unitária para os quatro cristais de medicamentos anti-inflamatórios avaliados usando a função GGA-PBE aprimorada pela correção de dispersão Tkatchenko-Scheffler (TS) na energia de corte da onda plana de 830 eV (dados estruturais adicionais estão disponíveis nas Informações de Apoio). Os parâmetros teóricos da rede (a , b , c), volumes da célula unitária (V) e ângulos monoclinicos (β) foram comparados com medições experimentais, com desvios (Δa , Δb , Δc , ΔV , $\Delta \beta$) calculados para avaliar o desempenho do método. No geral, a abordagem computacional produz parâmetros de rede e volumes de célula unitária que se alinham estreitamente com os valores experimentais, com desvios

normalmente entre 1 e 2%. Esse nível de concordância é louvável para simulações DFT de cristais moleculares, onde equilibrar com precisão as interações de ligação de hidrogênio e dispersão representa um desafio significativo. No entanto, discrepâncias específicas, particularmente no eixo c , nos volumes das células unitárias e nos ângulos β , revelam limitações na capacidade da funcional GGA-PBE de capturar totalmente a natureza anisotrópica das forças intermoleculares, mesmo com a correção de dispersão TS.

Para o ácido salicílico, os parâmetros experimentais da rede são $a = 4,88$ Å, $b = 11,20$ Å, $c = 11,23$ Å, $V = 613,61$ Å³, e $\beta = 92,62^\circ$, enquanto os resultados GGA+TS são $a = 4,87$ Å, $b = 11,20$ Å, $c = 11,42$ Å, $V = 622,76$ Å³ e $\beta = 91,143^\circ$. Os desvios são mínimos para a e b ($\Delta a = -0,01$ Å, $\Delta b = -0,00$ Å), mas mais pronunciados para c ($\Delta c = +0,19$ Å), resultando em um aumento de volume de $9,14$ Å³ e um desvio β de $-1,19^\circ$. A superestimativa do eixo c e a subestimativa de β indicam que a funcional GGA-PBE, com correção TS, pode resultar em uma superestimativa da expansão da rede ao longo de direções influenciadas por interações intercamadas mais fracas. Isso pode decorrer de uma descrição incompleta das forças anisotrópicas de van der Waals, que competem com as ligações de hidrogênio e as interações $\pi - \pi$ na estabilização da estrutura do ácido salicílico.

No ácido acetilsalicílico, por outro lado, os valores experimentais da rede são $a = 11,23$ Å, $b = 6,54$ Å, $c = 11,23$ Å, $V = 821,22$ Å³ e $\beta = 95,889^\circ$. em comparação com os valores teóricos de $a = 11,28$ Å, $b = 6,51$ Å, $c = 11,37$ Å, $V = 828,96$ Å³ e $\beta = 97,16^\circ$. Os desvios ($\Delta a = +0,05$ Å, $\Delta b = -0,03$ Å, $\Delta c = +0,14$ Å, $\Delta V = +7,74$ Å³, $\Delta\beta = +1,27^\circ$) indicam uma ligeira expansão anisotrópica, com a e c superestimados e b subestimado. O aumento em β sugere uma compensação excessiva das interações de dispersão ao longo do eixo b , onde a ligação de hidrogênio é crítica. Essa discrepância ressalta a dificuldade em equilibrar os efeitos de dispersão e ligação de hidrogênio, já que a correção TS pode aumentar excessivamente as contribuições de van der Waals nas direções onde as ligações de hidrogênio dominam.

Tabela 1: Parâmetros de rede a , b , c , V , β e seus desvios Δa , Δb , Δc , ΔV , $\Delta\beta$ dos valores experimentais para as células unitárias dos cristais anti-inflamatórios.

ÁCIDO SALICÍLICO										
	a (Å)	Δa (Å)	b (Å)	Δb (Å)	c (Å)	Δc (Å)	V (Å ³)	ΔV (Å ³)	β (°)	$\Delta\beta$ (°)
Exp [3]	4.88		11.20		11.23		613.61		92.62	
GGA+TS	4.87	-0.01	11.20	0.00	11.42	+0.19	622.76	+9.14	91.43	-1.19
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO										
Exp[27]	11.23		6.54		11.23		821.22		95.89	
GGA+TS	11.28	0.05	6.51	-0.03	11.37	0.14	828.96	7.74	97.16	1.27
ACETAMINOFENO										
Exp[35]	7.09		9.26		11.66		759.09		97.67	
GGA+TS	7.04	-0.05	9.14	-0.12	11.67	0.01	742.24	-16.85	98.63	0.96
IBUPROFENO										
Exp [79]	14.40		7.82		10.51		1165.60		99.70	
GGA+TS	14.54	0.14	7.74	-0.08	10.34	-0.17	1143.73	-21.87	100.68	0.98

No caso do acetaminofeno, os parâmetros experimentais da rede são $a = 7,09$ Å, $b = 9,26$ Å, $c = 11,66$ Å, $V = 759,09$ Å³, e $\beta = 97,67^\circ$, enquanto os valores calculados são $a = 7,04$ Å, $b = 9,14$ Å, $c = 11,67$ Å, $V = 742,24$ Å³ e $\beta = 98,63^\circ$. Os desvios ($\Delta a = -0,06$ Å, $\Delta b = -0,12$ Å, $\Delta c = +0,01$ Å, $\Delta V = -16,85$ Å³, $\Delta\beta = +0,96^\circ$) destacam uma subestimação de volume de $16,85$ Å³, o maior valor relativo entre os quatro compostos ($> 2,2\%$). Isso provavelmente decorre de uma representação limitada da rede de ligações de hidrogênio, que é fundamental na estrutura cristalina do acetaminofeno. A ligeira superestimativa de β sugere que o método GGA+TS pode exagerar a distorção monoclinica, possivelmente devido a uma correção excessiva das forças de dispersão ao longo do eixo c , onde as interações intermoleculares são menos proeminentes.

O ibuprofeno apresenta valores experimentais de $a = 14,40$ Å, $b = 7,82$ Å, $c = 10,51$ Å, $V = 1165,60$ Å³, e $\beta = 99,70^\circ$, contra valores teóricos de $a = 14,54$ Å, $b = 7,74$ Å, $c = 10,34$ Å, $V = 1143,73$ Å³ e $\beta = 100,68^\circ$. Os desvios ($\Delta a = +0,15$ Å, $\Delta b = -0,08$ Å, $\Delta c = -0,17$ Å, $\Delta V = -21,87$ Å³, $\Delta\beta = +0,98^\circ$) revelam a maior subestimação de

volume de 21,87 Å³ (-1,88%), atribuível à complexa interação entre forças de dispersão e ligações de hidrogênio fracas. A funcional GGA-PBE com correção TS parece ter dificuldade com essas interações, causando uma contração ao longo do eixo c e uma expansão ao longo do eixo a. O β superestimado indica ainda uma correção excessiva dos efeitos de dispersão, amplificando o ângulo monoclinico. Todas as discrepâncias observadas podem ser atribuídas a limitações computacionais. Sabe-se que a funcional GGA-PBE tem um desempenho inferior na descrição das interações de dispersão e, embora a correção TS atenuie isso, ela pode não abordar totalmente a anisotropia das forças de van der Waals em cristais moleculares. A energia de corte de 830 eV garante a convergência, mas erros sutis podem persistir devido à otimização insuficiente do conjunto de bases ou da amostragem do ponto k.

Além disso, o método TS pode não capturar adequadamente sistemas com ligações de hidrogênio complexas, como visto no acetaminofeno e no ibuprofeno. Para aumentar a precisão, podem ser empregadas funções híbridas, que lidam melhor com os efeitos de troca-correlação (mas com um custo computacional muito mais alto), ou correções de dispersão mais avançadas, como o método de dispersão de muitos corpos (MBD), que leva em conta as interações coletivas de van der Waals. Cálculos dependentes da temperatura ou correções de energia de ponto zero também podem abordar os efeitos da expansão térmica, embora estes sejam provavelmente menores, dado o contexto experimental.

Tabela 2: Parâmetros de ligação de hidrogênio dos quatro cristais anti-inflamatórios: dados experimentais em comparação com os resultados das simulações DFT.

Salicylic Acid								
	D-H bond length (Å)		H...A distance (Å)		D...A distance (Å)		D-H...A angle (degrees)	
Atoms involved	O1-H6	O2-H5	H6...O3	H5...O3	O2...O3	O1...O3	O1-H6...O3	O2-H5...O3
Exp	1.02504	0.963984	1.62667	1.78525	2.61914	2.64912	174.805	142.852
DFT	1.02404	0.996205	1.56243	1.67946	2.57949	2.58480	175.794	148.098

Acetylsalicylic Acid								
	D-H bond length (Å)		H...A distance (Å)		D...A distance (Å)		D-H...A angle (degrees)	
Atoms involved	O1-H8		H8...O2		O1...O2		O1-H8...O2	
Exp	1.00944		1.62656		2.63549		177.696	
DFT	1.02865		1.55239		2.57885		175.182	

Acetaminophen								
	D-H bond length (Å)		H...A distance (Å)		D...A distance (Å)		D-H...A angle (degrees)	
Atoms involved	O1-H1	N1-H6	H1...O2	H6...O1	O1...O2	N1...O1	O1-H1...O2	N1-H6...O1
Exp	0.922323	0.924647	1.75237	2.01379	2.65606	2.91338	165.758	163.867
DFT	1.00390	1.02974	1.62877	1.89417	2.60487	2.90124	162.838	165.051

Ibuprofen								
	D-H bond length (Å)		H...A distance (Å)		D...A distance (Å)		D-H...A angle (degrees)	
Atoms involved	O1-H1		H1...O2		O1...O2		O1-H1...O2	
Exp	0.963064		1.66346		2.62650		179.493	
DFT	1.02648		1.55822		2.58432		177.986	

Um resumo dos dados estruturais calculados para as ligações de hidrogênio nos cristais anti-inflamatórios é apresentado na Tabela 2. As distâncias calculadas entre o doador (D) e o aceitador (A) (D...A) são geralmente consistentes com os valores experimentais, e os ângulos de ligação calculados (D-H...A) reproduzem com sucesso a linearidade das interações observadas. Por exemplo, a forte interação do dímero de ácido carboxílico no ácido acetilsalicílico é calculada como tendo uma distância D...A de 2,579 Å e um ângulo de 175,2°, em comparação com os valores experimentais de 2,635 Å e 177,7°, respectivamente. Essa forte correlação valida nosso modelo computacional e confirma que esses descritores

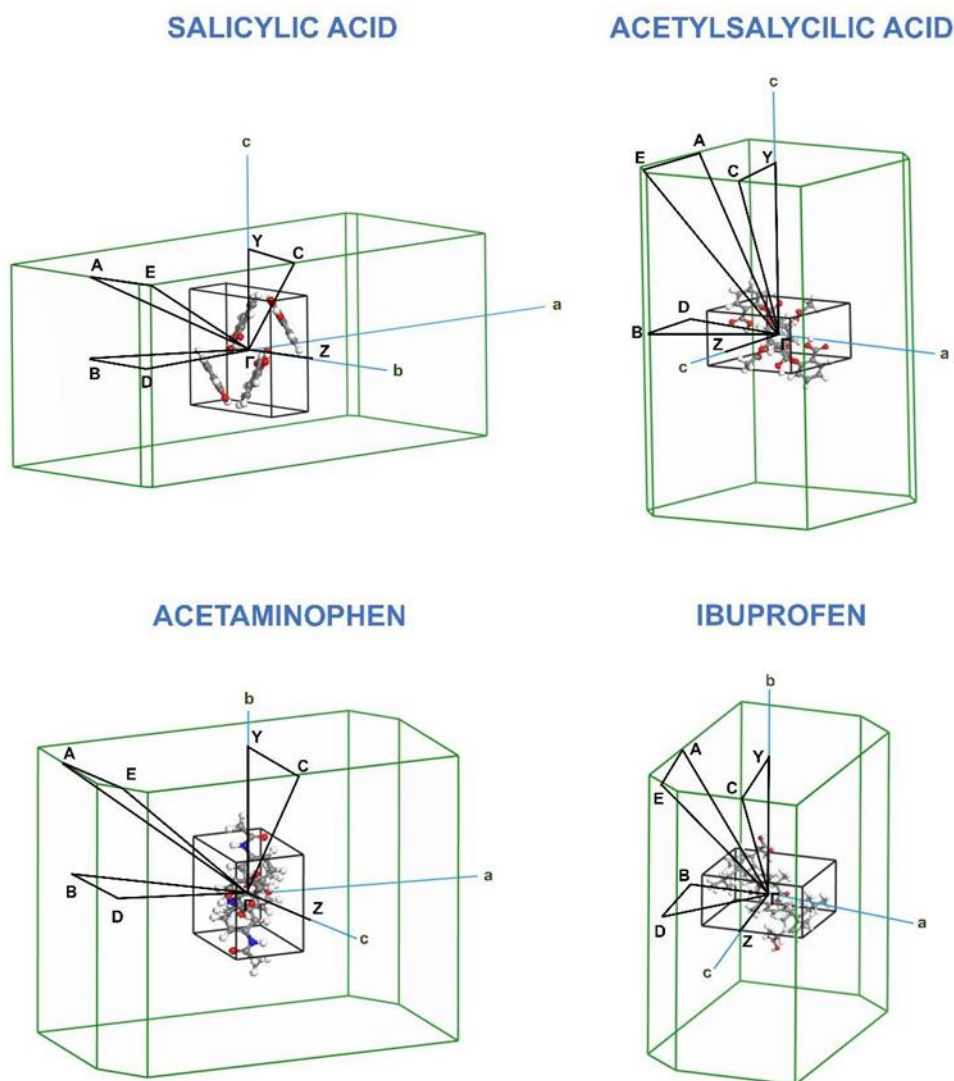
geométricos fornecem uma base confiável para analisar o papel das ligações de hidrogênio nesses sistemas.

Essa análise geométrica também destaca a presença de ligações H fortes e altamente direcionais que determinam o empacotamento cristalino nesses materiais. As ligações H intramoleculares robustas no ácido salicílico e os dímeros clássicos de ácido carboxílico centrossimétricos no ácido acetilsalicílico e no ibuprofeno são caracterizados por distâncias D...A curtas (todas $\sim 2,6$ Å) e ângulos quase lineares ($>174^\circ$). O acetaminofeno apresenta uma rede tridimensional mais complexa de interações O-H...O e N-H...O que conectam as moléculas no cristal. A prevalência dessas forças intermoleculares altamente ordenadas e direcionais é fundamental para a formação da rede cristalina. Portanto, uma caracterização precisa de sua geometria é fundamental para compreender as origens das propriedades anisotrópicas macroscópicas, apoiando diretamente nossa interpretação do papel das ligações H na anisotropia óptica observada.

4.3 Estruturas de bandas eletrônicas

A Figura 5 mostra as primeiras zonas de Brillouin para os cristais dos medicamentos anti-inflamatórios. Cada diagrama apresenta a célula unitária recíproca, destacando pontos de alta simetria e os caminhos selecionados para cálculos da estrutura da banda eletrônica. Os pontos de alta simetria e suas respectivas coordenadas fracionárias no espaço recíproco são A (-0,5, 0,5, 0,0), B (-0,5, 0,0, 0,0), C (0,0, 0,5, 0,5), D (-0,5, 0,0, 0,5), E (-0,5, 0,5, 0,5), Y (0,0, 0,5, 0,0) e Z (0,0, 0,0, 0,5), e definem as direções principais ao longo das quais a dispersão da banda eletrônica pode ser analisada. A forma e a orientação de cada zona de Brillouin variam de acordo com a estrutura cristalográfica específica de cada molécula, influenciando as propriedades eletrônicas e potenciais anisotropias no transporte de carga. Os caminhos k selecionados conectam esses pontos de alta simetria para capturar as características mais relevantes das estruturas de banda.

Figura 5: Primeiras zonas de Brillouin dos cristais do medicamento anti-inflamatório.



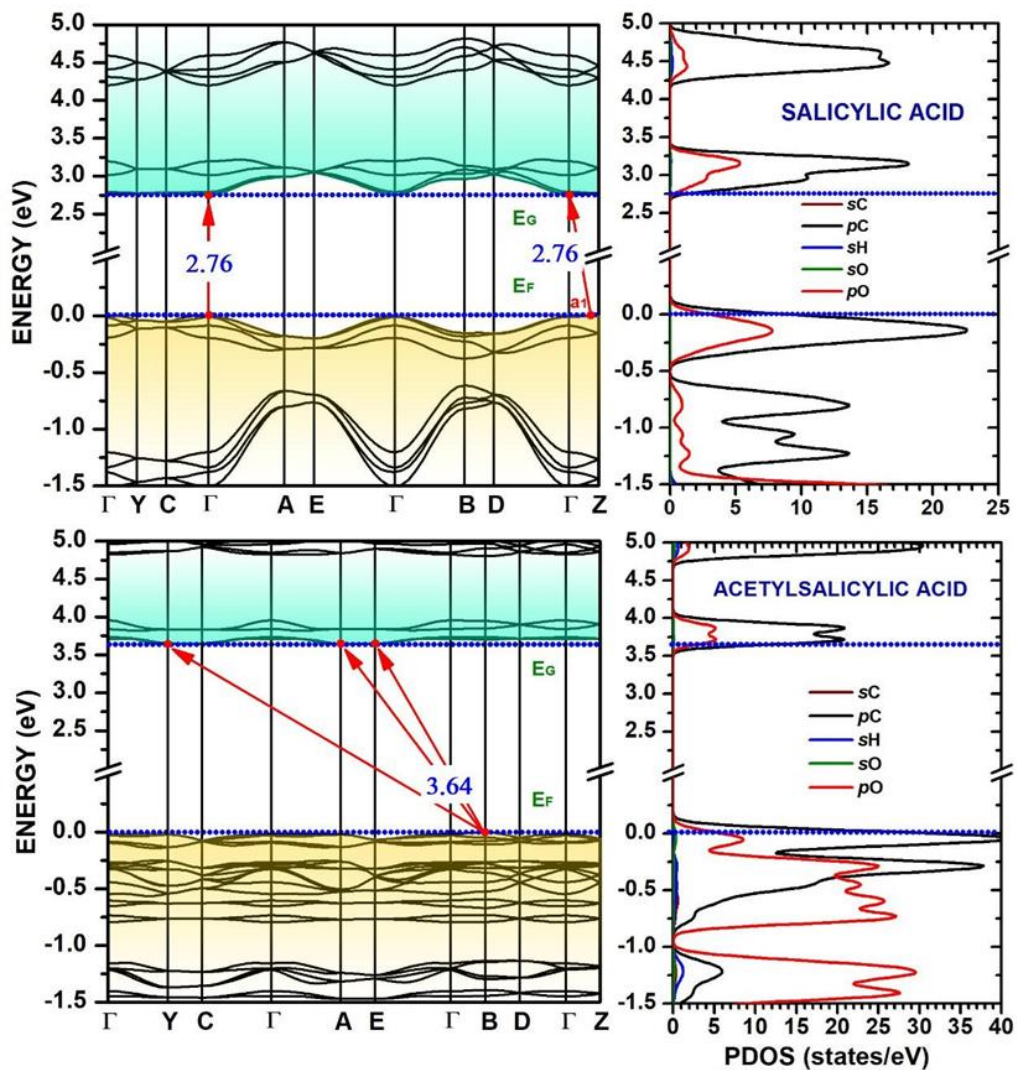
Fonte : Próprio autor

As Figuras 6 e 7 apresentam as estruturas de bandas eletrônicas de Kohn-Sham calculadas e as densidades parciais de estados (PDOS) dos sistemas em estudo. As bandas de energia plotadas são referenciadas ao nível de Fermi $E_F=0$ eV, com os estados ocupados sombreados em marrom e os estados desocupados em azul. As bandas fundamentais calculadas são indicadas com setas vermelhas. O ácido salicílico tem uma banda proibida indireta de 2,76 eV, com o máximo da banda de valência (VBM) localizado ao longo da direção Γ -Z e o mínimo da banda de condução (CBM) em Γ . Ele também apresenta uma banda proibida direta $\Gamma \rightarrow \Gamma$ quase idêntica, sugerindo que as transições ópticas neste ponto podem ser significativas.

As bandas de condução do ácido salicílico são notavelmente planas ao longo do caminho Γ -Y-C- Γ , enquanto apresentam maior dispersão ao longo dos caminhos restantes na zona de Brillouin, revelando propriedades de transporte

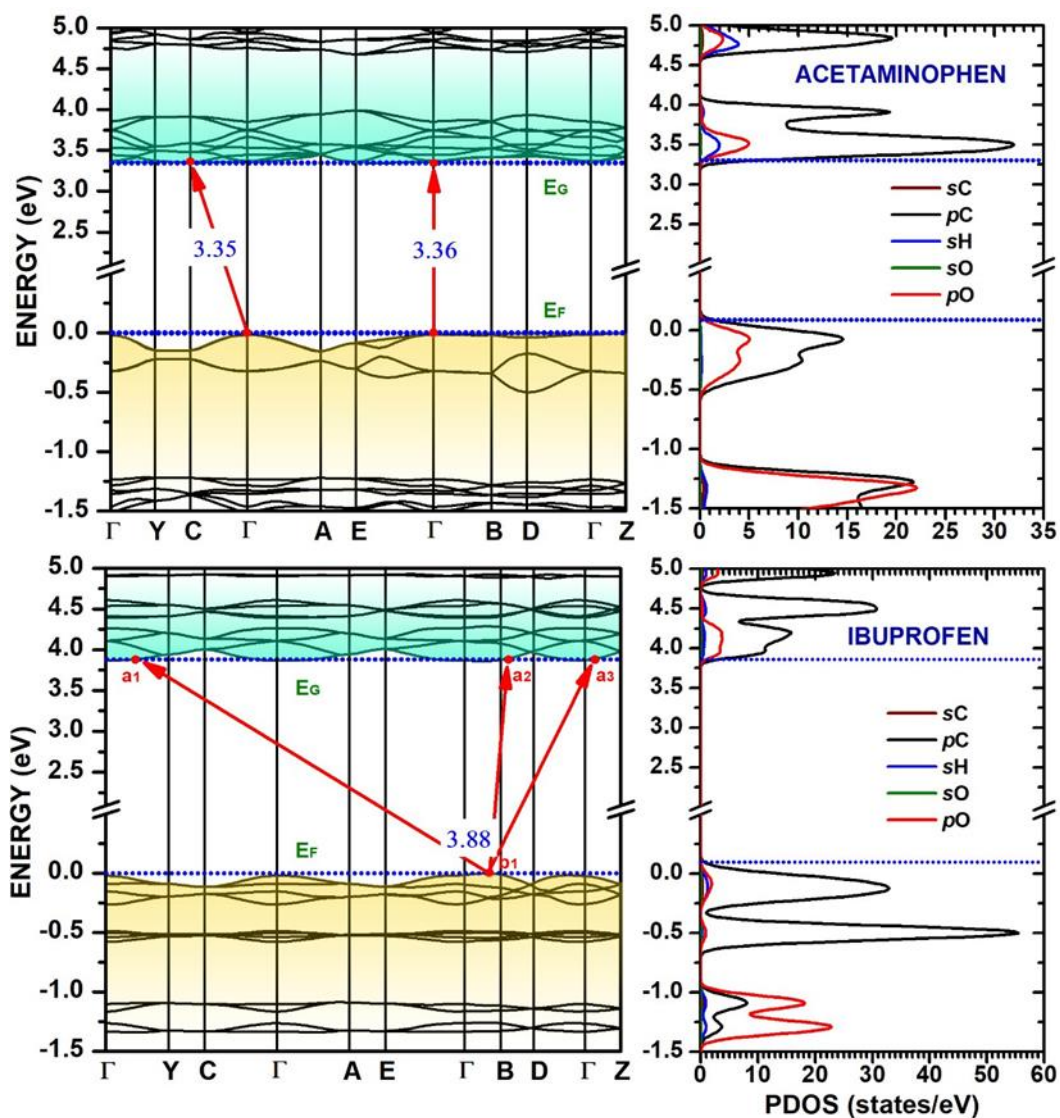
eletrônico anisotrópicas. O ácido acetilsalicílico, por outro lado, tem um intervalo de banda indireto de 3,64 eV, com as bandas de valência e de condução exibindo uma planicidade notável em toda a zona de Brillouin. Isso sugere estados eletrônicos localizados para elétrons e buracos, levando potencialmente a uma baixa mobilidade do portador de carga.

Figura 6: Estrutura de bandas de Kohn-Sham (esquerda) e densidade parcial de estados (PDOS, direita) para cristais salicílicos e acetilsalicílicos. O nível de Fermi (E_F) é definido como 0 eV. As setas vermelhas indicam as bandas proibidas mais importantes (E_g). O painel PDOS decompõe o DOS total em contribuições dos orbitais s e p do carbono (sC, pC), hidrogênio (sH) e oxigênio (sO, pO), mostrando o domínio do orbital p próximo às bordas da banda.



Fonte : Próprio autor

Figura 7: O acetaminofeno apresenta um intervalo de banda indireto de aproximadamente 3,35 eV, onde o VBM está localizado em Γ e o CBM fica ao longo do Γ -E. Notavelmente, ele também apresenta um intervalo de banda direto Γ - Γ que é muito próximo em valor ao intervalo indireto, o que implica que as transições ópticas em Γ poderiam desempenhar um papel significativo em suas propriedades eletrônicas. Além disso, a banda de valência do acetaminofeno é particularmente plana ao longo do caminho Γ -B-D- Γ -Z. O ibuprofeno exibe o maior intervalo de banda entre os quatro compostos, com um intervalo indireto.



Fonte: Próprio autor

O acetaminofeno apresenta um intervalo de banda indireto de aproximadamente 3,35 eV, onde o VBM está localizado em Γ e o CBM fica ao longo do Γ -E. Notavelmente, ele também apresenta um intervalo de banda direto Γ - Γ que é muito próximo em valor ao intervalo indireto, o que implica que as transições ópticas em Γ poderiam desempenhar um papel significativo em suas propriedades eletrônicas.

Além disso, a banda de valência do acetaminofeno é particularmente plana ao longo do caminho Γ -B-D- Γ -Z. O ibuprofeno exibe o maior intervalo de banda entre os quatro compostos, com um intervalo indireto de 3,86 eV entre o VBM em B e o CBM ao longo da direção B- Γ . Assim como o acetaminofeno, ele também possui uma lacuna direta em Γ que é muito próxima em energia da lacuna indireta, potencialmente afetando suas propriedades de absorção óptica. Em contraste com os outros compostos, as bandas de valência e condução do ibuprofeno apresentam maior dispersão ao longo de várias direções na zona de Brillouin.

É sabido que a Teoria Funcional da Densidade (DFT) padrão, particularmente com funcionais semilocais como GGA-PBE, subestima sistematicamente as bandas proibidas devido ao seu tratamento inadequado das interações de troca e à falta de correções de quase-partículas. Estimativas mais precisas podem ser obtidas a partir de métodos além da DFT, como a teoria de perturbação de muitos corpos (GW) ou funcionais híbridos (por exemplo, HSE06), mas essas abordagens são computacionalmente caras, especialmente para sistemas com grandes células unitárias, como os cristais moleculares investigados aqui. Para obter previsões melhoradas de intervalos de banda a um custo computacional moderado, empregamos o funcional meta-GGA HLE17. O HLE17 demonstrou produzir valores de intervalo de banda próximos aos de funcionais híbridos, como o HSE06, exigindo um esforço computacional substancialmente menor [112-114]. Ele representa um refinamento do funcional GGA HLE16, reconhecido por suas estimativas confiáveis de intervalo de banda [115].

Embora as funcionais híbridas (por exemplo, HSE06 ou PBE0) normalmente forneçam uma descrição mais rigorosa dos efeitos de troca-correlação não locais (que podem ser relevantes em cristais moleculares), a funcional HLE17 oferece um equilíbrio prático entre precisão e eficiência. As funcionais híbridas provavelmente produziriam band gaps ligeiramente maiores e uma dispersão de banda mais precisa, bem como uma base aprimorada para cálculos da função dielétrica. No entanto, considerando o tamanho das células unitárias neste estudo, a HLE17 oferece um compromisso adequado entre precisão e viabilidade computacional para a presente análise comparativa.

Nossos cálculos mostram que as bandas proibidas para o ácido salicílico, o ácido acetilsalicílico, o acetaminofeno e o ibuprofeno aumentaram de 2,76, 3,64, 3,37 e 3,86 eV (no nível GGA-PBE) para 2,99, 3,76, 3,56 e 4,02 eV com a funcional HLE17, respectivamente. Como a dispersão geral da banda não foi significativamente alterada pela escolha da funcional, as implicações físicas permanecem semelhantes. A presença de bandas proibidas quase diretas no ácido salicílico, acetaminofeno e ibuprofeno sugere que esses materiais podem apresentar absorção óptica significativa na região UV. A pronunciada planicidade das bandas de valência e condução no ácido acetilsalicílico e no acetaminofeno implica baixas mobilidades de portadores, o que poderia limitar seu desempenho em aplicações de transporte de carga, mas pode aumentar as energias de ligação do éxciton. Por outro lado, a maior dispersão observada nas bandas do ibuprofeno sugere um transporte de portadores comparativamente melhorado, o que pode ser relevante para aplicações eletrônicas.

Nossos cálculos mostram que as bandas proibidas para o ácido salicílico, o ácido acetilsalicílico, o acetaminofeno e o ibuprofeno aumentaram de 2,76, 3,64, 3,37 e 3,86 eV (no nível GGA-PBE) para 2,99, 3,76, 3,56 e 4,02 eV com a funcional HLE17, respectivamente. Como a dispersão geral da banda não foi significativamente alterada pela escolha da funcional, as implicações físicas permanecem semelhantes. A presença de bandas proibidas quase diretas no ácido salicílico, acetaminofeno e ibuprofeno sugere que esses materiais podem apresentar absorção óptica significativa na região UV. A pronunciada planicidade das bandas de valência e condução no ácido acetilsalicílico e no acetaminofeno implica baixas mobilidades de portadores, o que poderia limitar seu desempenho em aplicações de transporte de carga, mas pode aumentar as energias de ligação do éxciton. Por outro lado, a maior dispersão observada nas bandas do ibuprofeno sugere um transporte de portadores comparativamente melhorado, o que pode ser relevante para aplicações eletrônicas.

As densidades parciais dos estados (PDOS) calculadas perto da lacuna principal para os quatro cristais de medicamentos anti-inflamatórios são mostradas nos painéis do lado direito das Figuras 6 e 7. A análise das contribuições orbitais revela que o máximo da banda de valência (VBM) é composto principalmente por estados hibridizados dos orbitais 2p do carbono (pC) e do oxigênio (pO). No entanto, a estrutura específica do VBM difere significativamente entre os compostos. Por exemplo, o ácido salicílico apresenta um único pico DOS acentuado localizado entre

-0,5 e 0 eV, originário dos estados p do carbono e, em menor grau, dos estados p do oxigênio. Em contraste, o ácido acetilsalicílico exibe uma estrutura mais complexa com múltiplos picos distribuídos entre -1,0 eV e 0 eV para essas mesmas contribuições atômicas e orbitais. Para o ibuprofeno, o topo da banda de valência é dominado de forma esmagadora pelas contribuições dos orbitais 2p dos átomos de carbono, com uma contribuição notavelmente menor dos orbitais 2p do oxigênio em comparação com os outros cristais analisados.

O mínimo da banda de condução (CBM), correspondente aos orbitais moleculares desocupados mais baixos (LUMO), é consistentemente dominado pelos estados de carbono 2p (pC) em todos os quatro materiais, sugerindo que, após a excitação eletrônica, a densidade eletrônica se localizaria principalmente nas estruturas de carbono. As curvas do estado de condução para o ácido salicílico e o ácido acetilsalicílico são qualitativamente semelhantes, desconsiderando a diferença em suas bandas proibidas. Uma característica única é observada no acetaminofeno, que mostra contribuições mais significativas dos orbitais de hidrogênio 1s próximos à parte inferior da banda de condução. Essas variações nas distribuições específicas dos estados podem ser atribuídas à estrutura molecular distinta e aos grupos funcionais em cada cristal, que devem influenciar suas propriedades ópticas e condutividade eletrônica.

A massa efetiva dos portadores de carga em um ponto crítico (extremo da banda) k_0 da n -ésima banda ao longo de uma direção definida pelo vetor unitário \hat{d} é aproximada usando a relação de dispersão parabólica:

$$E_n(\mathbf{k}_0 + \epsilon \hat{d}) = E_n(\mathbf{k}_0) + \frac{\hbar^2}{2m_{k_0,d}^*} (\epsilon \hat{d})^2 \quad (1)$$

Onde ϵ é suficientemente pequeno para validar a aproximação parabólica. Consequentemente, a massa efetiva $m_{k_0,d}^*$ é inversamente proporcional à curvatura da banda de energia em k_0 . As massas efetivas calculadas para elétrons e buracos nos cristais do medicamento anti-inflamatório estão resumidas na Tabela 3, relatadas em unidades da massa do elétron livre (m_0) e avaliadas ao longo de direções de alta simetria dentro da primeira zona de Brillouin.

Os resultados revelam uma anisotropia pronunciada nas propriedades de transporte de carga em todos os sistemas. No ácido salicílico, as massas efetivas dos

elétrons são moderadamente anisotrópicas, variando de $4,04 m_0$ ($\Gamma \rightarrow Y$) a $5,21 m_0$ ($\Gamma \rightarrow C$). Em contrapartida, as massas efetivas dos buracos exibem uma dependência direcional mais forte. Um buraco notavelmente pesado é encontrado ao longo da direção $\Gamma \rightarrow Y$ ($m_h = 14,32 m_0$), enquanto a direção $\Gamma \rightarrow D$ apresenta o portador de carga mais leve neste cristal ($m_h = 1,78 m_0$).

O ácido acetilsalicílico apresenta a anisotropia mais extrema, particularmente para os elétrons da banda de condução. Uma massa efetiva de elétrons excepcionalmente grande de $m_e = 151,55 m_0$ é calculada ao longo do caminho $Y \rightarrow C$, o que sugere uma banda de condução quase plana e, conseqüentemente, uma mobilidade de elétrons extremamente baixa nessa direção. Isso contrasta fortemente com a massa de elétrons muito mais leve de $2,80 m_0$ ao longo da direção $Y \rightarrow \Gamma$. As massas efetivas dos buracos também são anisotrópicas, embora menos extremas, com valores entre $2,56 m_0$ ($B \rightarrow Y$) e $12,76 m_0$ ($B \rightarrow \Gamma$). No caso do acetaminofeno, ambos os tipos de portadores apresentam anisotropia significativa. Um buraco muito pesado é observado ao longo da direção $\Gamma \rightarrow E$, com uma massa efetiva de $51,5 m_0$. As massas dos elétrons também são altamente variáveis, atingindo um pico de $27,25 m_0$ ao longo da direção $\Gamma \rightarrow C$. É digno de nota que a direção $\Gamma \rightarrow B$ parece ser uma via preferencial para o transporte de carga, exibindo a menor massa efetiva tanto para elétrons ($m_e = 3,73 m_0$) quanto para buracos ($m_h = 2,49 m_0$).

Por fim, o ibuprofeno é caracterizado por uma anisotropia significativa em suas massas efetivas de elétrons, que variam de um valor relativamente pequeno de $2,81 m_0$ ($\Gamma \rightarrow Z$) a um valor grande de $42,23 m_0$ ($B \rightarrow \Gamma$). Por outro lado, os buracos no ibuprofeno são comparativamente mais leves e mais isotrópicos, com massas efetivas que variam em uma faixa mais estreita, de $3,13 m_0$ ($B \rightarrow D$) a $10,19 m_0$ ($\Gamma \rightarrow A$). No geral, a análise das massas efetivas indica que o transporte de carga nesses cristais anti-inflamatórios é altamente dependente da direção cristalográfica.

É essencial interpretar com cautela as massas efetivas excepcionalmente grandes (por exemplo, $m_e = 151,55 m_0$ para o ácido acetilsalicílico e $m_h = 51,5 m_0$ para o acetaminofeno) relatadas na Tabela 3. Esses valores são um resultado matemático direto do método de ajuste parabólico aplicado a bandas extremamente planas, como visto nas Figuras 6 e 7. Fisicamente, eles significam estados eletrônicos altamente localizados e velocidade de grupo próxima de zero ao longo dessas direções

específicas do cristal. Massas efetivas superiores a $20 m_0$ geralmente indicam baixa mobilidade, enquanto valores acima de $50 m_0$ tornam as contribuições dos portadores para o transporte macroscópico efetivamente insignificantes. Isso sugere que o modelo convencional de transporte de banda é inadequado para esses portadores. Em vez disso, o transporte de carga nessas direções seria dominado por um mecanismo de salto ativado termicamente (transporte de polaron) entre orbitais moleculares localizados, resultando em mobilidade de portadores muito baixa. Nossos resultados, portanto, identificam corretamente essas vias como eletronicamente “isolantes” do ponto de vista do transporte de banda e destacam o papel crítico do empacotamento de cristais e das interações intermoleculares no controle das propriedades eletrônicas anisotrópicas em sólidos farmacêuticos orgânicos.

Tabela 3: Massas efetivas dos portadores (em unidades da massa do elétron livre) dos cristais anti-inflamatórios.

SALICYLIC ACID						
Massa efetiva	$\Gamma \rightarrow \mathbf{A}$	$\Gamma \rightarrow \mathbf{B}$	$\Gamma \rightarrow \mathbf{Y}$	$\Gamma \rightarrow \mathbf{C}$	$\Gamma \rightarrow \mathbf{E}$	$\Gamma \rightarrow \mathbf{D}$
m_e	4.86	4.83	4.04	5.21	4.21	4.11
m_h	2.23	1.92	14.32	9.04	2.13	1.78

ACETYLSALICYLIC ACID					
	$\mathbf{Y} \rightarrow \mathbf{C}$	$\mathbf{Y} \rightarrow \Gamma$	$\mathbf{A} \rightarrow \mathbf{E}$	$\mathbf{A} \rightarrow \Gamma$	$\mathbf{E} \rightarrow \Gamma$
m_e	151.55	2.80	76.75	3.39	5.17
	$\mathbf{B} \rightarrow \mathbf{A}$	$\mathbf{B} \rightarrow \mathbf{D}$	$\mathbf{B} \rightarrow \mathbf{Y}$	$\mathbf{B} \rightarrow \mathbf{E}$	$\mathbf{B} \rightarrow \Gamma$
m_h	9.93	5.34	2.56	10.19	12.76

ACETAMINOPHEN						
	$\Gamma \rightarrow \mathbf{A}$	$\Gamma \rightarrow \mathbf{B}$	$\Gamma \rightarrow \mathbf{Y}$	$\Gamma \rightarrow \mathbf{C}$	$\Gamma \rightarrow \mathbf{E}$	$\Gamma \rightarrow \mathbf{D}$
m_e	8.77	3.73	27.25	11.39	14.72	3.98
m_h	5.49	2.49	5.18	3.85	51.5	24.52

IBUPROFEN					
	$\mathbf{B} \rightarrow \mathbf{D}$	$\mathbf{B} \rightarrow \Gamma$	$\Gamma \rightarrow \mathbf{Y}$	$\Gamma \rightarrow \mathbf{A}$	$\Gamma \rightarrow \mathbf{Z}$
m_e	3.02	42.23	14.25	17.96	2.81
m_h	3.13	5.03	5.02	10.19	4.00

4.4 Propriedades ópticas

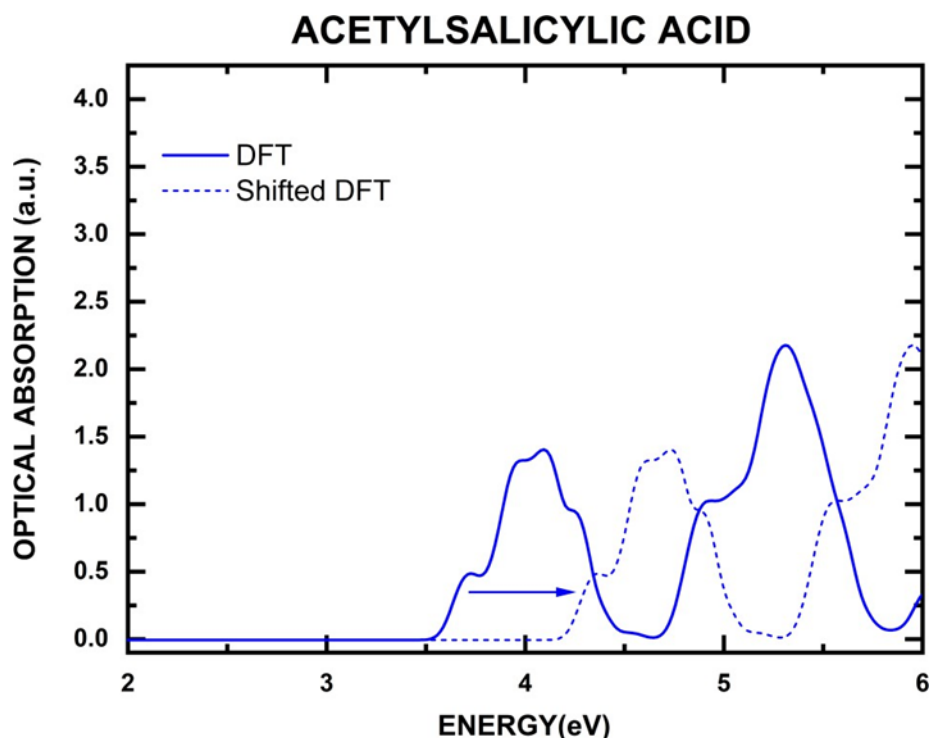
Antes de discutir nossos resultados, é importante observar que a abordagem atual baseada em DFT negligencia as interações excitônicas, que desempenham um papel crucial na resposta óptica dos cristais moleculares. A Figura 8 mostra o espectro teórico obtido neste trabalho usando DFT com correções de dispersão de Tkatchenko-Scheffler (linha sólida azul). Os dados experimentais, relatados por Muthuselvi et al. [116], servem como uma referência confiável para avaliar as previsões teóricas. O espectro calculado reproduz as principais características experimentais, incluindo múltiplos picos de absorção na faixa de 4–6 eV. No entanto, o início da absorção teórica aparece perto de 3,5 eV, cerca de 0,6 eV abaixo do início experimental em 4,1 eV. Essa subestimação sistemática reflete as limitações bem conhecidas das funcionais DFT semilocais, que descrevem as excitações eletrônicas em termos de partículas independentes de Kohn-Sham e negligenciam as correlações elétron-buraco.

Em sólidos moleculares, onde a triagem dielétrica é fraca, a fotoexcitação cria um par elétron-buraco correlacionado que permanece fortemente ligado pela atração de Coulomb, formando um éxciton. A energia de ligação correspondente (E_b) reduz o limiar de absorção, produzindo uma lacuna óptica ($E_g^{OPT} = E_g^{QP} - E_b$) menor do que a lacuna de quase-partículas (E_g^{QP}) calculada dentro da DFT. Essa ligação de éxciton pode atingir várias centenas de meV em materiais de baixa dielétrica, modificando substancialmente tanto o início da absorção quanto a intensidade espectral. Conseqüentemente, uma descrição quantitativa das transições ópticas requer métodos além da DFT que levem explicitamente em conta as interações elétron-buraco, como o formalismo da Equação de Bethe-Salpeter (BSE) [117], que prevê consistentemente gaps ópticos menores e perfis espectrais mais precisos para cristais moleculares.

Além dos efeitos excitônicos, o acoplamento vibrônico e as vibrações térmicas da rede também têm um impacto significativo nas propriedades ópticas dos sólidos moleculares. Nossos cálculos são baseados em geometrias estáticas de 0 K que negligenciam as contribuições dos fônons para as transições eletrônicas. Em sistemas reais, no entanto, os núcleos não são estacionários: em temperaturas finitas, os fônons modulam dinamicamente a estrutura eletrônica e interagem com as

excitações eletrônicas. Esse acoplamento elétron-fônon leva a várias consequências observáveis experimentalmente, incluindo o alargamento térmico dos picos de absorção, a redistribuição da intensidade espectral e o surgimento de uma cauda de absorção sub-gap conhecida como cauda de Urbach. Esta última surge de transições assistidas por fônons que permitem ao sistema absorver fótons com energias ligeiramente abaixo do gap eletrônico direto. Os efeitos vibro-ônicos também podem alterar as posições dos picos e alterar as intensidades dos osciladores, produzindo características espectrais mais suaves e complexas, normalmente observadas em experimentos. Capturar esses efeitos com precisão exigiria dinâmica molecular em temperatura finita acoplada à amostragem da estrutura eletrônica ou tratamentos perturbativos das interações elétron-fônon dentro da função de resposta óptica. Portanto, as características mais nítidas e ligeiramente deslocadas para o azul em nossos espectros calculados, em comparação com os dados experimentais, são consistentes com a negligência dos efeitos excitônicos e vibrônicos na presente estrutura baseada em DFT.

Figura 8: Espectros de absorção óptica do ácido acetilsalicílico. A curva DFT deslocada (linha azul tracejada) é obtida através da translação do espectro DFT para corresponder ao início experimental da absorção óptica (seta azul) com a curva experimental relatada no trabalho de C. Muthuselvi [116].



Fonte: Próprio autor

Para facilitar uma comparação mais significativa das formas espectrais, o espectro teórico foi rigidamente deslocado em +0,6 eV, conforme indicado pela linha azul tracejada na Figura 6. Após essa correção de energia, obtém-se uma concordância muito maior entre os resultados teóricos e experimentais. O espectro DFT deslocado reproduz com precisão a posição do pico de absorção experimental principal observado perto de 4,8 eV e captura as características secundárias em energias mais altas. Além disso, as intensidades relativas dos picos de absorção após o deslocamento estão em concordância razoável com os dados experimentais, embora algumas discrepâncias permaneçam, provavelmente atribuíveis à negligência dos efeitos excitônicos e das interações de muitos corpos nos cálculos DFT.

Os espectros de absorção óptica dos quatro compostos farmacêuticos monoclinicos foram calculados para luz incidente polarizada ao longo de três direções cristalográficas principais (001, 010 e 100), bem como para uma amostra policristalina simulada (POLY), conforme mostrado na Figura 9. Os resultados fornecem insights sobre as propriedades ópticas anisotrópicas desses materiais e destacam as principais diferenças em suas estruturas eletrônicas.

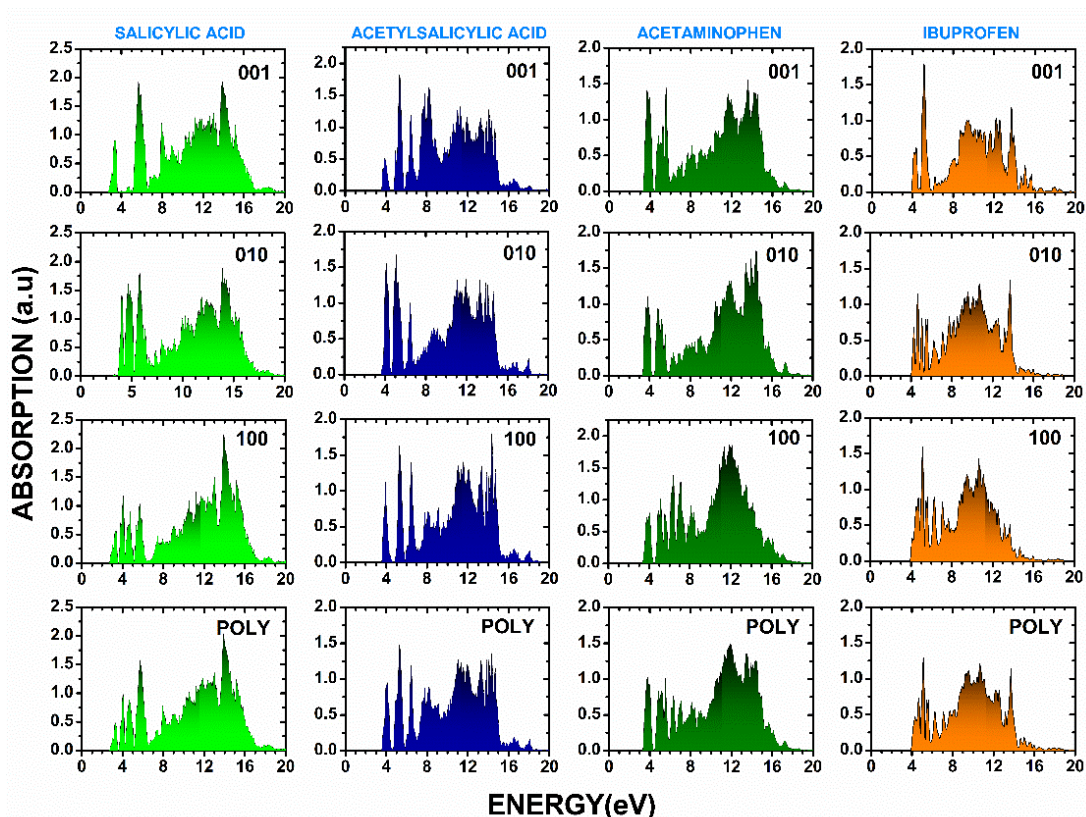
Para o ácido salicílico, o início da absorção ocorre a aproximadamente 2,7 eV para a polarização 100, com picos de absorção fortes a 3,3, 4,1, 4,8 e 5,7 eV. Ao longo da direção 010, o início muda ligeiramente para 2,8 eV, com um pico de baixa intensidade em 3,4 eV e picos intensos em 4,1, 4,6 e 5,8 eV. O espectro para a polarização 001 exibe um pico proeminente em 3,4 eV, seguido por uma banda de absorção mais ampla que se estende de 5,2 eV a 6,5 eV, com um pico bem definido em 5,7 eV. O espectro policristalino tem um início de absorção em 2,8 eV e segue de perto as características espectrais observadas na direção 100 até 7 eV. Em comparação com o ácido salicílico, os espectros do ácido acetilsalicílico exibem um grau mais alto de anisotropia, com um início de absorção em aproximadamente 3,5 eV no caso 001, com picos de absorção fortes em 3,8, 5,3 e 6,4 eV. A polarização 010 mostra um início ligeiramente mais alto em 3,6 eV, com picos intensos em 4,1, 5,1 e 6,5 eV. Da mesma forma, o espectro ao longo de 100 também tem um início em 3,6 eV, com picos dominantes em 3,9, 5,3 e 6,5 eV. O espectro policristalino exibe um início de absorção em 3,5 eV, calculando a média das principais características de absorção em todos os casos de polarização.

O acetaminofeno apresenta um início de absorção de aproximadamente

3,3 eV tanto para a luz incidente polarizada 001 quanto para a 010. O espectro 001 exhibe picos fortes em 3,7 e 5,5 eV, enquanto o espectro 010 exhibe picos intensos em 3,8 e 4,8 eV. O início da absorção ao longo do plano (100) é ligeiramente inferior, a 3,2 eV, com picos significativos a 4,0, 5,1 e 5,6 eV. O espectro policristalino tem um início a 3,3 eV, muito semelhante à resposta média das orientações do cristal único. Notavelmente, os espectros 001 e 010 são mais semelhantes entre si do que ao espectro 100, particularmente na faixa de baixa energia.

O ibuprofeno apresenta o início de absorção mais elevado entre os quatro compostos, com um valor de aproximadamente 3,9 eV para as polarizações 001 e 100 e 4,0 eV para o caso 010. O espectro 001 apresenta picos a 4,4 e 5,1 eV, enquanto o espectro 010 apresenta uma série de picos intensos e próximos entre si a 4,3, 4,6, 5,1, 5,4 e 6,2 eV. A configuração 100 mostra absorção intensa a 4,7, 5,1, 5,6 e 6,3 eV.

Figura 9 - Espectros de absorção óptica de cristais de medicamentos anti-inflamatórios, considerando a luz incidente polarizada nas direções 001, 010 e 100 dos cristais, bem como a luz incidente em uma amostra policristalina (POLY).



Fonte: Próprio autor

O espectro policristalino tem um início de absorção em 3,9 eV, com características semelhantes às das polarizações 010 e 100 para energias até 7 eV. Acima de 7 eV, os espectros 001 e 010 apresentam maior semelhança entre si do que com o espectro 100.

Uma análise comparativa desses dados de absorção destaca uma anisotropia significativa na resposta óptica dos quatro cristais. Em geral, os espectros de absorção para luz polarizada ao longo das direções dos cristais 010 e 100 mostram estruturas finas mais pronunciadas, enquanto os espectros orientados para 001 tendem a exibir características mais amplas. Esse comportamento anisotrópico sugere que as transições eletrônicas nesses materiais são altamente dependentes da direção. Os espectros policristalinos, embora suavizem essas dependências direcionais, ainda preservam as características essenciais de absorção. As características de absorção entre 3 e 7 eV, que dominam todas as curvas espectrais, podem ser atribuídas a transições eletrônicas Inter bandas influenciadas pelas estruturas moleculares dos compostos. A anisotropia observada sugere aplicações potenciais em dispositivos optoeletrônicos, onde a absorção dependente da polarização poderia ser explorada. Uma validação experimental adicional desses resultados computacionais seria benéfica para confirmar as propriedades ópticas previstas e explorar possíveis aplicações tecnológicas.

A função dielétrica complexa, $\varepsilon(\omega)$, descreve a resposta de um material a um campo eletromagnético externo. Ela é definida como $\varepsilon(\omega) = \varepsilon_1(\omega) + i\varepsilon_2(\omega)$, onde $\varepsilon_1(\omega)$ representa a parte real e $\varepsilon_2(\omega)$ representa a parte imaginária. A parte real, $\varepsilon_1(\omega)$, fornece informações sobre as propriedades dispersivas do material, enquanto a parte imaginária, $\varepsilon_2(\omega)$, está diretamente relacionada à absorção óptica através das transições eletrônicas do material. O coeficiente de absorção calculado anteriormente, $\alpha(\omega)$, está ligado a $\varepsilon(\omega)$ através da relação $\alpha(\omega) = \left(\frac{\omega}{c}\right) \text{Im}\sqrt{\varepsilon(\omega)}$. Valores elevados de $\varepsilon_2(\omega)$ indicam fortes transições eletrônicas dentro da faixa de energia determinada, levando a características de absorção pronunciadas.

As partes real e imaginária da função dielétrica estão inter-relacionadas através das relações de Kramers-Kronig, que expressam o princípio da causalidade na teoria da resposta linear. Essas relações afirmam que a parte real da função dielétrica pode ser obtida a partir da parte imaginária e, inversamente, $\varepsilon_2(\omega)$ pode ser derivada de $\varepsilon_1(\omega)$. O sinal de $\varepsilon_1(\omega)$ tem implicações físicas importantes. Um valor

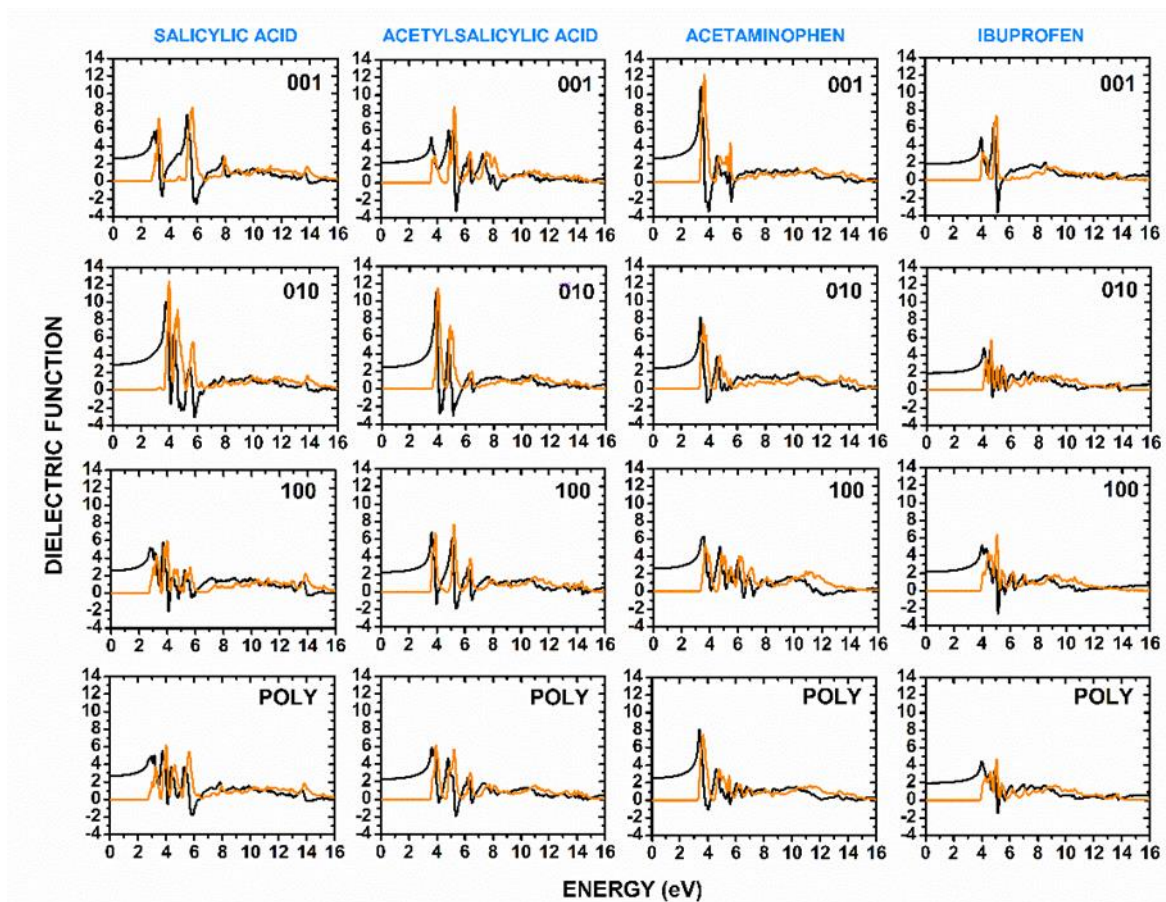
positivo indica que o material suporta a propagação de ondas eletromagnéticas e exibe dispersão normal. Valores negativos correspondem a faixas de frequência nas quais o material se comporta como um metal, impedindo a propagação da onda e levando à reflexão ou absorção. Esses valores negativos geralmente ocorrem perto de fortes transições eletrônicas ou ressonâncias plasmônicas, significando uma região onde o material exibe propriedades ópticas semelhantes às do metal. Em cristais moleculares, esse comportamento é normalmente associado a excitações de transferência de carga e fortes interações elétron-fônon.

A Figura 10 representa $\varepsilon_1(\omega)$ (curvas pretas) e $\varepsilon_2(\omega)$ (curvas laranja) para cada cristal anti-inflamatório em estudo, considerando a luz polarizada incidente paralela às direções dos cristais (001), (010) e (100), bem como a luz incidente em uma amostra policristalina (POLY), seguindo a mesma abordagem usada nos cálculos de absorção óptica. Como a parte imaginária, $\varepsilon_2(\omega)$, está mais diretamente relacionada à absorção óptica discutida anteriormente, focamos aqui em fornecer uma descrição detalhada da parte real, $\varepsilon_1(\omega)$. Para o ácido salicílico, a parte real da função dielétrica exibe forte anisotropia em diferentes direções de polarização. Na polarização 001, $\varepsilon_1(0) = 2,6$, com máximos em 2,9 eV (5,6), 5,3 eV (7,4) e 7,8 eV (2,9), enquanto valores negativos aparecem entre 3,3 e 3,6 eV. Em contraste, a polarização 010 tem uma constante dielétrica estática mais alta, $\varepsilon_1(0) = 2,9$, e apresenta picos fortes em 3,8 eV (10) e 4,4 eV (6,6), seguidos por regiões negativas entre 4,0 e 6,5 eV. O plano de polarização 100 é caracterizado por um $\varepsilon_1(0)$ ligeiramente inferior e valores negativos entre 4,0 e 6,0 eV, enquanto a amostra policristalina exibe variações mais suaves, com o máximo mais proeminente a 3,7 eV.

Pode-se inferir que a resposta dielétrica é mais forte ao longo da polarização 010 e mais fraca ao longo da direção 100. Essa observação se correlaciona diretamente com a orientação do cromóforo primário dessa molécula, o grupo fenol. Os dados cristalográficos revelam que o plano do grupo fenol está mais alinhado com o vetor de polarização 010. Consequentemente, um campo elétrico oscilando ao longo desse eixo é maximamente eficaz na indução das transições eletrônicas polarizáveis $\pi \rightarrow \pi^*$ dentro do sistema aromático, levando ao pico intenso observado em $\varepsilon_1(\omega)$. Por outro lado, as ligações de hidrogênio O1–H6 \cdots O3 e O2–H5 \cdots O3 que formam o motivo dímero do cristal estão mais alinhadas com a direção 100. Portanto, as transições associadas ao anel aromático são claramente

dominantes nessa faixa de energia.

Figura 10: Função dielétrica complexa $\epsilon(\omega)=\epsilon_1(\omega)+i\epsilon_2(\omega)$ de cristais de medicamentos anti-inflamatórios, considerando a luz incidente polarizada ao longo das direções cristalinas 001, 010 e 100, bem como a luz incidente em uma amostra policristalina (POLY). As curvas pretas correspondem à parte real $\epsilon_1(\omega)$, enquanto as curvas laranja representam $\epsilon_2(\omega)$. Os gráficos destacam a forte anisotropia dielétrica, com respostas diferentes para a luz polarizada ao longo das três direções principais do cristal.



Fonte: Próprio autor.

O ácido acetilsalicílico apresenta um comportamento anisotrópico semelhante, mas ligeiramente mais fraco. Para polarização 001, $\epsilon_1(0) = 2,3$, com picos em 3,6 eV (5,2), 4,9 eV (5,9) e 7,3 eV (3,3). Valores negativos ocorrem entre 5,3 e 8,5 eV. A polarização 010 apresenta um pico significativo em 3,9 eV (10,9), enquanto as regiões negativas se estendem entre 4,1 e 5,7 eV. A polarização 100 segue um padrão comparável, mas com magnitudes ligeiramente menores. A amostra policristalina suaviza as diferenças entre as polarizações, mas ainda mantém um pico em 3,6 eV (5,9) e uma região negativa entre 5,2 e 5,7 eV. Essas observações se

correlacionam diretamente com a orientação do anel de benzeno. Os dados cristalográficos revelam que o plano do grupo fenol está mais alinhado com o vetor de polarização 010. Conseqüentemente, um campo elétrico oscilando ao longo desse eixo é maximamente eficaz na indução das transições eletrônicas polarizáveis $\pi \rightarrow \pi^*$ dentro do sistema aromático, levando aos picos intensos observados em $\epsilon_1(\omega)$. Além disso, as ligações de hidrogênio O1–H1...O8 que formam o motivo dímero do cristal também estão mais alinhadas com a direção 010, reforçando as transições associadas ao anel de benzeno.

No caso do acetaminofeno, a anisotropia é novamente evidente. A polarização 001 exhibe um pico forte em 3,4 eV (10,9) e uma região negativa significativa entre 3,7 e 5,8 eV. A polarização 010 tem um valor estático mais baixo de $\epsilon_1(0) = 2,3$ e apresenta picos em 3,4 eV (8,1) e 4,6 eV (3,7), enquanto a região negativa é limitada a 3,8–4,1 eV. A polarização 100, em contraste, é caracterizada por uma ampla distribuição de picos e mínimos, com valores negativos ocorrendo perto dos mínimos locais. A amostra policristalina segue uma tendência semelhante ao comportamento médio das orientações do cristal único, mantendo valores negativos em torno de 3,8–4,2 eV. O acetaminofeno apresenta um caso único em que a anisotropia dielétrica é governada pela transferência de carga intramolecular. O pico de intensidade mais alto em $\epsilon_1(\omega)$ é observado ao longo da direção 001, embora o plano fenólico e a ligação de hidrogênio O1–H1...O2 estejam alinhados principalmente com os eixos 010 e 100, respectivamente. A chave para esse comportamento está na transição HOMO–LUMO, que envolve uma transferência significativa de carga do grupo hidroxila doador de elétrons para o grupo amida aceitador de elétrons. O momento dipolar de transição para essa excitação específica está orientado ao longo desse vetor intramolecular fenol-amida. Dentro do cristal, esse vetor está preferencialmente alinhado com o eixo cristalográfico 001. Portanto, a luz polarizada ao longo de 001 impulsiona de forma mais eficaz essa transição de transferência de carga, levando ao pico dominante na função dielétrica. Alguma contribuição da ligação de hidrogênio N1–H6...O1 também ajuda a reforçar esse comportamento, pois essa ligação está mais alinhada ao longo de 001.

Para o ibuprofeno, a função dielétrica exhibe a constante dielétrica estática mais baixa entre os materiais estudados. A polarização 001 tem $\epsilon_1(0) = 1,9$ e um pico em 4,9 eV (6,4), com uma região negativa entre 5,1 e 5,5 eV. As polarizações 010 e

100 seguem tendências semelhantes, com seus picos mais notáveis em torno de 4,0–4,9 eV. A resposta policristalina é relativamente suave, mas valores negativos persistem entre 5,1 e 5,3 eV. Essa anisotropia é um reflexo claro de seu empacotamento molecular. No cristal de ibuprofeno, tanto o plano do grupo fenil quanto as ligações de hidrogênio O1–H1···O2 do dímero de ácido carboxílico estão mais alinhados com a direção 100. Um campo elétrico orientado ao longo desse eixo pode, portanto, polarizar efetivamente todos os componentes cromóforos primários da molécula. As respostas mais fracas nas outras duas direções correspondem ao seu alinhamento menos favorável com essas características moleculares. Embora a resposta do ibuprofeno reflita diretamente sua orientação estrutural, a magnitude geral de $\epsilon_1(\omega)$ permanece a mais baixa dos quatro compostos, uma característica atribuída ao “efeito de diluição” de seu grande grupo isobutil não polar, que aumenta o volume da célula unitária e reduz a densidade das partes polarizáveis.

Comparando os quatro materiais, fica evidente que o acetaminofeno e o ácido acetilsalicílico apresentam as respostas dielétricas mais fortes, particularmente ao longo da direção 010, onde os picos atingem valores tão altos quanto $\epsilon_1(\omega) = 10,9$. Valores negativos estão presentes em todos os materiais, mas são mais proeminentes no ácido salicílico e no ácido acetilsalicílico. As amostras policristalinas tendem a equilibrar as variações acentuadas observadas nas orientações dos cristais únicos, produzindo uma resposta mais uniforme em todo o espectro de energia.

5 CONCLUSÕES

Neste trabalho, empregamos com sucesso a Teoria Funcional da Densidade (DFT) com correções de dispersão para elucidar as propriedades estruturais, eletrônicas e ópticas das formas cristalinas monoclinicas do ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, acetaminofeno e ibuprofeno, quatro medicamentos fundamentais com relevância clínica significativa. Nossas otimizações geométricas, conduzidas usando a função GGA-PBE aumentada pela correção de dispersão Tkatchenko-Scheffler (TS), produziram parâmetros de rede e volumes de célula unitária em estreita concordância com os dados cristalográficos experimentais, com desvios tipicamente dentro de 1-2%.

Esses resultados ressaltam a eficácia da correção TS em capturar as interações de van der Waals críticas para cristais moleculares, embora pequenas discrepâncias, como a subestimação do volume da célula unitária do acetaminofeno em 2,2% e do ibuprofeno em 1,88%, destaquem as limitações das funcionais semilocais na resolução completa das forças intermoleculares anisotrópicas. Estudos futuros poderiam se beneficiar de funcionais híbridos ou métodos avançados de dispersão, como a dispersão de muitos corpos (MBD), para refinar ainda mais essas previsões, embora com um custo computacional mais alto.

As simulações TD-DFT reproduziram com precisão os picos de absorção molecular UV-Vis, por exemplo, as transições HOMO \rightarrow LUMO do ácido salicílico e do ácido acetilsalicílico a 278 nm (4,46 eV), alinhando-se bem com a literatura experimental. Os cálculos da estrutura da banda eletrônica usando a funcional meta-GGA HLE17 para os sistemas de estado sólido revelaram gaps de banda indiretos de 2,99 eV para o ácido salicílico, 3,76 eV para o ácido acetilsalicílico, 3,56 eV para o acetaminofeno e 4,02 eV para o ibuprofeno, consistentes com sua natureza isolante como cristais moleculares. Notavelmente, a presença de intervalos quase diretos, particularmente no ácido salicílico, acetaminofeno e ibuprofeno, sugere que as transições ópticas no ponto Γ podem contribuir significativamente para o seu comportamento optoeletrônico.

Essas propriedades eletrônicas estão intimamente ligadas às conformações moleculares e aos motivos de ligação de hidrogênio dentro dos cristais, como evidenciado pela planicidade das bandas no ácido acetilsalicílico (indicando estados localizados) em comparação com a maior dispersão no ibuprofeno (sugerindo

maior mobilidade de carga).

A comparação entre os espectros de absorção óptica experimental e teórico do ácido acetilsalicílico confirma que os cálculos DFT dentro da estrutura GGA-PBE+TS podem capturar de forma confiável as principais características da resposta óptica, apesar da subestimação sistemática do início da absorção. Esses resultados enfatizam a importância de aplicar correções energéticas apropriadas e apontam os benefícios potenciais do emprego de abordagens de muitos corpos para previsões mais precisas das propriedades ópticas em cristais moleculares. As análises das propriedades ópticas revelaram ainda uma anisotropia pronunciada nos espectros de absorção e funções dielétricas complexas ao longo das direções cristalográficas (100), (010) e (001), refletindo a dependência direcional das forças intermoleculares devido às ligações de hidrogênio, interações envolvendo os estados π do anel aromático e forças de van der Waals. Por exemplo, o cristal de ácido salicílico exibe uma absorção mais forte abaixo de 5 eV ao longo do plano (010), que está alinhado com as direções das ligações de hidrogênio intramoleculares dentro das respectivas células unitárias, enquanto que para o cristal acetilsalicílico um comportamento semelhante parece ser modulado pelas interações C-H... π e C=O... π . Essas características ópticas anisotrópicas têm implicações para a estabilidade fotoquímica desses compostos sob condições ambientais variáveis, uma consideração fundamental no armazenamento e entrega de produtos farmacêuticos.

Coletivamente, nossas descobertas conectam a compreensão em nível molecular dessas drogas com seu comportamento macroscópico no estado sólido. Isso fornece uma base para otimizar suas formas cristalinas e formulação. Especificamente, as propriedades calculadas sugerem várias percepções relevantes para a aplicação. As amplas bandas proibidas indiretas confirmam sua natureza como isolantes robustos, tornando-os adequados como camadas dielétricas potenciais em eletrônicos orgânicos, embora sua baixa mobilidade de carga seja uma limitação. Mais relevante para a farmacêutica, sua forte absorção óptica, particularmente nas regiões UV-C e UV-B (Fig. 9), fornece uma base quantitativa para sua conhecida instabilidade fotoquímica. Isso ressalta a necessidade de embalagens com bloqueio de UV para essas formulações em estado sólido.

REFERÊNCIAS

- [1] RAINSFORD, KD. Anti-inflamatórios no século XXI. Em: HARRIS, RE *et al.* (orgs.). *Inflamação na patogênese de doenças crônicas: a controvérsia COX-2*. [S. l.]: Springer, 2007. p. 3–27. Disponível em: https://doi.org/10.1007/1-4020-5688-5_1. Acesso em: 21 jan. 2025.
- [2] VANE, JR; BOTTING, RM. Anti-inflamatórios e seu mecanismo de ação. *Inflammation Research*, v. 47, p. 78–87, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s000110050284>. Acesso em: 10 jul. 2024.
- [3] MUNSHI, P.; GURU ROW, TN Interações intra e intermoleculares em pequenas moléculas bioativas: características cooperativas da análise experimental e teórica da densidade de carga. *Acta Crystallographica Section B*, v. 62, p. 612–626, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1107/S0108768106017393>. Acesso em: 10 jul. 2024.
- [4] MAHESHWARI, S.; CHOWDHURY, A.; SATHYAMURTHY, N.; MISHRA, H.; TRIPATHI, HB; PANDA, M.; CHANDRASEKHAR, J. Transferência intramolecular de prótons no estado fundamental e excitado do ácido salicílico: uma investigação ab initio da estrutura eletrônica. *The Journal of Physical Chemistry A*, v. 103, p. 6257–6262, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jp9911999>. Acesso em: 23 jan. 2025.
- [5] KWON, Y. Estudo teórico sobre o ácido salicílico e seus análogos: ligação de hidrogênio intramolecular. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, v. 532, p. 227–237, 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0166-1280\(00\)00555-8](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(00)00555-8). Acesso em: 21 jan. 2025.
- [6] YE, Y.; TANG, G.; HAN, Y.; CULNANE, LF; ZHAO, J.; ZHANG, Y. Estudos DFT sobre os espectros vibracionais e eletrônicos do ácido acetilsalicílico. *Optics and Spectroscopy*, v. 120, p. 680–689, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1134/S0030400X1605026X>. Acesso em: 21 jan. 2025.
- [7] MAHESHWARY, S.; LOURDERAJ, U.; SATHYAMURTHY, N. Investigação químico-quântica ab initio dos estados fundamental e excitado do dímero do ácido salicílico. *The Journal of Physical Chemistry A*, v. 110, p. 12662–12669, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jp063523n>. Acesso em: 21 jan. 2025.
- [8] SAITO, S.; INERBAEV, TM; MIZUSEKI, H.; IGARASHI, N.; KAWAZOE, Y. Modos vibracionais de terahertz do ácido salicílico cristalino por modelo numérico usando a teoria do funcional da densidade periódica. *Japanese Journal of Applied Physics*, v. 45, p. 4170, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1143/JJAP.45.4170>. Acesso em: 10 jul. 2024.
- [9] SPEPI, A.; DUCE, C.; PEDONE, A.; PRESTI, D.; RIVERA, J.-G.; IERARDI, V.; TINÉ, MR. Caracterização experimental e DFT de nanotubos de haloisita carregados com ácido salicílico. *The Journal of Physical Chemistry C*, v. 120, p. 26759–26769, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.6b06964>. Acesso em: 10 jul. 2024.

- [10] MAHDI, JG; MAHDI, AJ; BOWEN, ID. A análise histórica da descoberta da aspirina, sua relação com o salgueiro e seu potencial antiproliferativo e anticancerígeno. *Cell Proliferation*, v. 39, p. 147–155, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.2006.00377.x>. Acesso em: 23 jan. 2025.
- [11] RANDJELOVIĆ, P.; VELJKOVIĆ, S.; STOJILJKOVIĆ, N.; SOKOLOVIĆ, D.; ILIĆ, I.; LAKETIĆ, D.; RANDJELOVIĆ, D.; RANDJELOVIĆ, N. As propriedades biológicas benéficas do ácido salicílico. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*, v. 259–265, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/afmnai-2015-0026>. Acesso em: 23 jan. 2025.
- [12] MONTIS, R.; HURSTHOUSE, MB. Comportamento supramolecular surpreendentemente complexo nas estruturas cristalinas de uma família de ácidos salicílicos mono-substituídos. *CrystEngComm*, v. 14, p. 5242, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/c2ce25336d>. Acesso em: 10 jul. 2024.
- [13] SHALMASHI, A.; ELIASSI, A. Solubilidade do ácido salicílico em água, etanol, tetracloreto de carbono, acetato de etila e xileno. *Journal of Chemical & Engineering Data*, v. 53, p. 199–200, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jc7004962>. Acesso em: 21 jan. 2025.
- [14] WOHLRAB, J. Influência dos ceratolíticos na farmacocinética cutânea dos glicocorticóides. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, v. 554–561, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ddg.14439>. Acesso em: 10 jul. 2024.
- [15] KONG, X.; SHAN, M.; TERSKIKH, V.; HUNG, I.; GAN, Z.; WU, G. RMN de ¹⁷O no estado sólido de compostos farmacêuticos: ácido salicílico e aspirina. *The Journal of Physical Chemistry B*, v. 117, p. 9643–9654, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jp405233f>. Acesso em: 21 jan. 2025.
- [16] BARROSO-NETO, IL; MARQUES, JPC; DA COSTA, RF; CAETANO, EWS; CAVADA, BS; GOTTFRIED, C.; FREIRE, VN. Inativação da ciclooxigenase-1 ovina por bromoaspirina e aspirina: uma descrição de química quântica. *The Journal of Physical Chemistry B*, v. 116, p. 3270–3279, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jp206397z>. Acesso em: 10 jul. 2024.
- [17] VANE, JR; BOTTING, RM Mecanismo de ação de medicamentos semelhantes à aspirina. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, v. 26, p. 2–10, 1997. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0049-0172\(97\)80046-7](https://doi.org/10.1016/S0049-0172(97)80046-7). Acesso em: 21 jan. 2025.
- [18] VANE, JR; BOTTING, RM. O mecanismo de ação da aspirina. *Thrombosis Research*, v. 110, p. 255–258, 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(03\)00379-7](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(03)00379-7). Acesso em: 10 jul. 2024.
- [19] GREEN, GA. Compreendendo os AINEs: da aspirina à COX-2. *Clinical Cornerstone*, v. 3, p. 50–59, 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1098-3597\(01\)90069-9](https://doi.org/10.1016/S1098-3597(01)90069-9). Acesso em: 10 jul. 2024.

- [20] ALKHIMOVA, LE; BABASHKINA, MG; SAFIN, DA Análise computacional de aspirina. *Jornal de Estrutura Molecular*, v. 1251, p. 131975, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131975>. Acesso em: 23 jan. 2025.
- [21] BOND, AD; SOLANKO, KA; PARSONS, S.; REDDER, S.; BOESE, R. Monocristais da forma II da aspirina: cristalização e estabilidade. *CrystEngComm*, v. 13, p. 399–401, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/C0CE00588F>. Acesso em: 10 jul. 2024.
- [22] BOND, AD; BOESE, R.; DESIRAJU, GR. Sobre o polimorfismo da aspirina. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 46, p. 615–617, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/anie.200602378>. Acesso em: 10 jul. 2024.
- [23] CHAN, EJ; WELBERRY, TR; HEERDEGEN, AP; GOOSSENS, DJ Estudo de dispersão difusa das formas de aspirina (I) e (II). *Acta Crystallographica Seção B*, v. 66, p. 696–707, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1107/S0108768110037055>. Acesso em: 23 jan. 2025.
- [24] BAUER, JD; HAUSSÜHL, E.; WINKLER, B.; ARBECK, D.; MILMAN, V.; ROBERTSON, S. Propriedades elásticas, expansão térmica e polimorfismo do ácido acetilsalicílico. *Crystal Growth & Design*, v. 10, p. 3132–3140, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/cg100241c>. Acesso em: 23 jan. 2025.
- [25] VARUGHESE, S.; KIRAN, MSRN; SOLANKO, KA; BOND, AD; RAMAMURTY, U.; DESIRAJU, GR. Anisotropia de interação e instabilidade de cisalhamento de polimorfos de aspirina estabelecidas por nanoindentação. *Chemical Science*, v. 2, p. 2236, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/c1sc00430a>. Acesso em: 21 jan. 2025.
- [26] VAKSLER, Y.; IDRISSE, A.; URZHUNTSEVA, VV; SHISHKINA, SV. Modelagem químico-quântica das propriedades mecânicas de modificações polimórficas da aspirina. *Crystal Growth & Design*, v. 21, p. 2176–2186, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.0c01613>. Acesso em: 10 jul. 2024.
- [27] WILSON, CC. Comportamento interessante do próton em estruturas moleculares: difração de nêutrons em temperatura variável e estudo *ab initio* do ácido acetilsalicílico. *New Journal of Chemistry*, v. 26, p. 1733–1739, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/b203775k>. Acesso em: 21 jan. 2025.
- [28] BOND, AD; BOESE, R.; DESIRAJU, GR Sobre o polimorfismo da aspirina. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 46, p. 615–617, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/anie.200602378>. Acesso em: 10 jul. 2024.
- [29] BOND, AD; BOESE, R.; DESIRAJU, GR Sobre o polimorfismo da aspirina: aspirina cristalina como intercrescimentos de dois domínios "polimórficos". *Angewandte Chemie International Edition*, v. 46, p. 618–622, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/anie.200603373>. Acesso em: 21 jan. 2025.

- [30] TODA, K. O paracetamol é seguro na gravidez? *Scandinavian Journal of Pain* , v. 17, p. 445–446, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2017.09.007>. Acesso em: 23 jan. 2025.
- [31] PIERCE, CA; VOSS, B. Eficácia e segurança do ibuprofeno e do paracetamol em crianças e adultos: uma meta-análise e revisão qualitativa. *Annals of Pharmacotherapy* , v. 44, p. 489–506, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1345/aph.1M332>. Acesso em: 21 jan. 2025.
- [32] PETERSON, ML; MORISSETTE, SL; MCNULTY, C.; GOLDSWEIG, A.; SHAW, P.; LEQUESNE, M.; MONAGLE, J.; ENCINA, N.; MARCHIONNA, J.; JOHNSON, A.; GONZALEZ-ZUGASTI, J.; LEMMO, AV; ELLIS, SJ; CIMA, MJ; ALMARSSON, Ö. Estudos iterativos de polimorfismo de alto rendimento em acetaminofeno e uma estrutura derivada experimentalmente para a forma III. *Journal of the American Chemical Society* , v. 124, p. 10958–10959, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ja020751w>. Acesso em: 23 jan. 2025.
- [33] NICHOLS, G.; FRAMPTON, CS. Caracterização físico-química do polimorfo ortorrômbico do paracetamol cristalizado a partir de solução. *Journal of Pharmaceutical Sciences* , v. 87, p. 684–693, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/js970483d>. Acesso em: 21 jan. 2025.
- [34] ANITHA, R.; GUNASEKARAN, M.; KUMAR, SS; ATHIMOOLAM, S.; SRIDHAR, B. Difração de raios X de monocristal, cálculo vibracional e químico quântico do fármaco paracetamol: uma nova forma de síntese. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* , v. 150, p. 488–498, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2015.05.091>. Acesso em: 23 jan. 2025.
- [35] NAUMOV, D. YU.; VASILCHENKO, MA; HOWARD, JAK. A forma monoclinica do paracetamol a 150 K. *Acta Crystallographica Section C* , v. 54, p. 653–655, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1107/S0108270197018386>. Acesso em: 21 jan. 2025.
- [36] DEROLLEZ, P.; DUDOGNON, E.; AFFOUARD, F.; DANÈDE, F.; CORREIA, NT; DESCAMPS, M. Determinação ab initio da estrutura da fase II do ibuprofeno racêmico por difração de raios X em pó. *Acta Crystallographica Section B* , v. 66, p. 76–80, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1107/S0108768109047363>. Acesso em: 21 jan. 2025.
- [37] WILSON, CC Estudo da estrutura cristalina do paracetamol (p-hidroxiacetanilida) em função da temperatura variável por difração de nêutrons em monocristal. *Zeitschrift für Kristallographie – Crystalline Materials* , v. 215, p. 693–701, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1524/zkri.2000.215.11.693>. Acesso em: 10 jul. 2024.
- [38] GAO, Y.; OLSEN, KW. Dinâmica molecular da dissolução de cristais de fármacos: simulação da forma I do acetaminofeno em água. *Molecular Pharmaceutics* , v. 10, p. 905–917, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/mp4000212>. Acesso em: 21 jan. 2025.

- [39] BUSHRA, R.; ASLAM, N. Uma visão geral da farmacologia clínica do ibuprofeno. *Oman Medical Journal* , v. 155–161, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.5001/omj.2010.49>. Acesso em: 21 jan. 2025.
- [40] FRIULI, V.; BRUNI, G.; MUSITELLI, G.; CONTE, U.; MAGGI, L. Influência do meio de dissolução e da presença de álcool no desempenho in vitro de produtos farmacêuticos contendo um fármaco insolúvel. *Journal of Pharmaceutical Sciences* , v. 107, p. 507–511, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.06.001>. Acesso em: 21 jan. 2025.
- [41] VUEBA, ML; PINA, ME; BATISTA DE CARVALHO, LAE. Estabilidade conformacional do ibuprofeno: avaliada por cálculos DFT e espectroscopia vibracional óptica. *Journal of Pharmaceutical Sciences* , v. 97, p. 845–859, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jps.21007>. Acesso em: 10 jul. 2024.
- [42] KSHIRSAGAR, SM; CHATALE, BC; AMIN, PD. Avaliação comparativa de cocristais de ibuprofeno preparados por evaporação de solvente e tecnologia de extrusão a quente. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* , v. 67, p. 103003, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.103003> .
- [43] MANDATI, P.; NYAVANANDI, D.; NARALA, S.; ALZHRANI, A.; VEMULA, SK; REPKA, MA. Avaliação comparativa de partículas de dispersão sólida cocrystalina e amorfa desenvolvidas por extrusão a quente com modelagem por deposição fundida para aprimoramento da dissolução e estabilidade do ibuprofeno. *AAPS PharmSciTech* , v. 24, art. 203, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1208/s12249-023-02666-w>. Acesso em: 10 jul. 2024.
- [44] SCHATSCHNEIDER, B.; MONACO, S.; TKATCHENKO, A.; LIANG, J.-J. Compreendendo a estrutura e as propriedades eletrônicas de cristais moleculares sob pressão: aplicação da DFT com correção de dispersão a oligoacenos. *The Journal of Physical Chemistry A* , v. 117, p. 8323–8331, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jp406573n>. Acesso em: 21 jan. 2025.