

Estudio computacional de las interacciones moleculares entre el ácido itacónico y compuestos antimaláricos: un paso importante para el diseño racional de sistemas de liberación controlada de fármacos.

L. Sanchez¹, E. Cortes², N. Rangel³, V. Flores⁴, M. Flores⁵, F. Jimenez¹ y E. Márquez^{6*}

¹Departamento de Ingeniería Química, Universidad del Atlántico, Barranquilla, Colombia.

²Grupo de investigación en Ciencias Naturales y Exactas, departamento de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de la Costa, Barranquilla, Colombia.

³Tecnológico Nacional de México/I.T. Aguascalientes, México

⁴Laboratorio de Síntesis Asimétrica y Bioenergética (LSAyB), Ingeniería Química, Unidad Académica de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Zacatecas, Campus XXI Km 6 Carr. Zac-Gdl Edificio 6, 98160 México.

⁵Grupo de Investigación en Físicoquímica Orgánica y Química computacional, Departamento de Química, Universidad de Oriente, Cumaná, Venezuela.

⁶Grupo de investigación en Química y Biología, departamento de química y Biología, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

Computational Study Of Itaconic Acid-Antimalarial Compounds Molecular Interactions: An Important Key For Rational Design Of Controlled Drugs-Delivery Systems

Estudi computacional de les interaccions moleculars entre l'àcid itacònic i compostos antimalàrics: un pas important per al disseny racional de sistemes d'alliberament controlat de fàrmacs

RECEIVED: 30 DECEMBER 2018; REVISED: 11 FEBRUARY 2018; ACCEPTED: 16 FEBRUARY 2019

SUMMARY

The molecular interactions between four widely used antimalarial i.e, chloroquine, primaquine, quinine and amodiaquine, with an itaconic acid dimer as a hydrogel model, have been studied by the mean of the Density Functional Theory calculation in both, vacuum and water environment, using B3LYP/++6-31G(d,p) basis set and PCM model of solvent. Chloroquine, primaquine, and quinine show a suitable interaction with the itaconic acid dimer, with binding energy into the range of -17 to -6.7 kcal/mol. These values of binding energies suggest the formation of stable and exothermic complexes in the range of physisorption energy. By contrast, the positive value of binding energy for amodiaquine indicates a little chance to be absorbed into the hydrogel polymer. The NBO calculation and the second order perturbation theory indicate a strong charge-transference from chloroquine and primaquine to itaconic acid dimer. In addition, these

results suppose the interactions are mainly polar in nature where the hydrogen bond plays a pivotal role in complex stabilization. On the other hand, the CPCM calculations suggest the chloroquine and primaquine complex are stables, with suitable values of both, LogP and dipole momentum implying the swelling of these complex in water and the eventual drugs controlled-delivery from the polymeric matrix.

Keywords: DFT, hydrogel, antimalarial, controlled drugs delivery, binding energy.

RESUMEN

Las interacciones moleculares entre cuatro anti-maláricos: cloroquina, primaquina, quinina y amodiaquina, con un dímero del ácido itacónico, fueron

*Corresponding author: ebrazon@uninorte.edu.co

estudiadas a través de la teoría del funcional de la densidad usando B3LYP/++6-31G(d,p) y el modelo CPCM para el solvente. Cloroquina, primaquina y quinina presentan interacción apreciable con el dímero del ácido itacónico, con energías de interacción en el rango de -17 hasta -6,7 kcal/mol, de naturaleza exotérmica, a través de un proceso de fisisorción. El valor positivo de la energía de interacción para la amodiaquina sugiere una menor probabilidad de que este sea adsorbido por un dímero de ácido itacónico. Los cálculos NBO y la aplicación de la teoría de perturbación de segundo orden indican transferencia de carga desde los compuestos cloroquina y primaquina. Adicionalmente, los resultados sugieren que las interacciones principales son de naturaleza polar, donde los enlaces de hidrógenos juegan un rol principal. Los resultados encontrados a través del método CPCM indican que los complejos entre el dímero de ácido itacónico con cloroquina y primaquina son bastante estables en disolución acuosa; además presentan valores adecuados de LogP y momento dipolar, indicando alta la interacción con el solvente que permitiría el hinchamiento y la liberación controlada de estos fármacos.

Palabras clave: DFT, hidrogel, antimaláricos, liberación controlada de fármacos, energía de interacción

RESUM

Les interaccions moleculars entre quatre antimalàrics: cloroquina, primaquina, quinina i amodiaquina, amb un dímer de l'àcid itacònic, van ser estudiades a través de la teoria del funcional de la densitat usant B3LYP /++ 6-31G (d, p) i el model CPCM per al solvent. Cloroquina, primaquina i quinina presenten interacció apreciable amb el dímer de l'àcid itacònic, amb energies d'interacció en el rang de -17 fins a -6,7 kcal/mol, de naturalesa exotèrmica, a través d'un procés de fisisorció. El valor positiu de l'energia d'interacció per a la amodiaquina suggereix una menor probabilitat que aquest sigui adsorbit per un dímer d'àcid itacònic. Els càlculs NBO i l'aplicació de la teoria de perturbació de segon ordre indiquen transferència de càrrega des dels compostos cloroquina i primaquina. Adicionalment, els resultats suggereixen que les interaccions principals són de naturalesa polar, on els enllaços d'hidrògens juguen un paper principal. Els resultats trobats mitjançant el mètode CPCM indiquen que els complexos entre el dímer d'àcid itacònic amb cloroquina i primaquina són bastant estables en dissolució aquosa; a més presenten valors adequats de LOGP i moment dipolar, indicant una interacció elevada amb el solvent, el que permetria l'inflament i l'alliberament controlat d'aquests fàrmacs.

Paraules clau: DFT; hidrogel; antimalàrics; alliberament controlat de fàrmacs; energia d'interacció.

1. INTRODUCCIÓN

El paludismo sigue siendo un grave problema de salud pública en muchos países. A nivel mundial, 3.200 millones de personas están expuestas a su transmisión en 91 países. Se calcula que en 2016 se reportaron 216 millones de casos de paludismo en todo el mundo; por otra parte, en las zonas donde la transmisión del paludismo es elevada, los niños menores de cinco años son especialmente vulnerables a contraer la infección, enfermar y fallecer, por lo que se ha vuelto prioritario aplicar un método adecuado para reducir y mitigar esta enfermedad ^{1,2}

Entre los problemas fundamentales de los medicamentos antimaláricos se destacan los altos niveles de toxicidad. La metabolización de los fármacos en el hígado es, quizás, una de los procesos más importantes ya que, a medida que transcurre el tratamiento, la afectación en este órgano es grave porque lo que resta de medicamento en el cuerpo es enviado a otros órganos haciendo de éste un problema mayor ³. Otro de los problemas exhibidos por los compuestos antimaláricos es la aparición de cepas multiresistentes; por ejemplo, la cloroquina una droga usada ampliamente en el tratamiento de todos los tipos de infección malárica con menos efectos secundarios, comenzó a hacerse inefectiva en varias partes del mundo, fundamentalmente en África, por lo cual la comunidad científica se ha abocado al desarrollo de nuevos fármacos, así como la búsqueda de nuevos métodos para su dosificación ⁴.

Debido al costo económico para desarrollar nuevos fármacos, así como los periodos de tiempos necesarios para su desarrollo, muchos autores proponen nuevos procesos no convencionales para la dosificación como la ruta adecuada para tratar cualquier enfermedad ⁵. La tasa de economía de este proceso puede permitir el mejoramiento de la administración de antipalúdicos en el organismo en las cantidades deseadas. Se han formulado varios sistemas de administración de medicamentos los cuales incluyen liposomas, pro liposomas, micro esferas, nano partículas e hidrogeles ⁵⁻⁸

El término hidrogel se utiliza para denominar a un tipo de material de base polimérica caracterizado por su extraordinaria capacidad para absorber agua y diferentes fluidos ⁹. La demanda de hidrogeles se ha incrementado considerablemente debido a su gran versatilidad en aplicaciones, sobre todo en el área de la biomedicina, demostrando buenas características de biocompatibilidad con el organismo humano. Esta compatibilidad se debe a su alto contenido en agua, su consistencia blanda y elástica y su baja tensión interfacial propiedades que los hacen semejantes a los tejidos vivos ¹⁰⁻¹⁴. Además, los hidrogeles permiten modular la cinética de liberación de ciertos principios activos por lo que pueden diseñarse para liberar fármacos de forma específica, predeterminada, predecible y por periodos de tiempos programados ¹⁵⁻¹⁷.

Varios estudios se han realizado para los pacientes con malaria en los que las observaciones sugieren que la lucha contra el paludismo puede realizarse

a través de la ruta transdérmica con un parche de una matriz polimérica o hidrogel¹⁸⁻²². Esta técnica evitaría el metabolismo hepático de primer paso, tendiendo la facilidad de administración y la posibilidad de retirada inmediata del tratamiento, logrando una disminución en la toxicidad ocasionada por los medicamentos. En este sentido, el problema fundamental sería la selección adecuada del hidrogel o polímero adecuado para la liberación controlada de un antimalárico específico.

El ácido itacónico es un monómero muy usado en la elaboración de hidrogeles, y se ha reportado que es inocuo, de bajo costo y presenta la ventaja de poseer un coeficiente de partición moderado, de tal manera que se puede adherir a la piel muy fácilmente^{23,24}. En la década pasada, se reportó que los hidrogeles de acrilamida y ácido itacónico exhibían alta capacidad de absorber agua, además de poseer alto grado de biocompatibilidad²⁵⁻²⁹.

El ácido itacónico (ácido propilendicarboxílico, figura 1) posee dos grupos ionizables, con diferentes valores de pKa, a través de los cuales puede formar interacciones dipolares con el agua u otros compuestos, lo que le daría un potencial uso en la química de polímeros, farmacia, así como en la agricultura^{24,30-34}

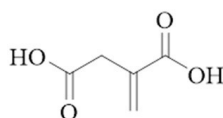


Figura 1. Estructura química del ácido propilendicarboxílico (ácido itacónico)

Se sabe que la compatibilidad entre un medicamento y un polímero es uno de los factores clave para determinar la eficacia de los sistemas de administración de polímeros³⁵. Se considera que la compatibilidad entre un polímero y un fármaco se refiere a la miscibilidad y/o interacción sin alteración en la estructura química del polímero o del fármaco³⁶⁻³⁹. En el caso de los compuestos antimaláricos, la estructuras de los más utilizados (cloroquina, primaquina, quinina y amodiaquina) presentan grupos funcionales de naturaleza polar, por lo cual este factor podría ser usado en el diseño de sistemas de hidrogeles compatibles que permitan liberar estos compuestos de manera controlada⁴⁰. No obstante, debido a la naturaleza de cada compuesto, es difícil diseñar un hidrogel adecuado para todas las drogas usadas como antimaláricos; como paso previo al diseño de un sistema de liberación controlada es necesario estimar la compatibilidad entre diferentes hidrogeles y el fármaco a utilizar.

Se han utilizado varias técnicas para evaluar la compatibilidad entre el polímero y un fármaco específico^{36,41-45}. Varios trabajos reportan diferentes métodos como calorimetría diferencial de barrido (DSC), difracción de rayos X. Sin embargo, en la práctica, estos métodos llevan asociados un intervalo de tiempo amplio y, en algunos casos, representa un gasto en reactivos y recurso humano considera-

ble⁴⁶. Por esta razón, la búsqueda de nuevos métodos que permitan conocer la compatibilidad y el diseño racional de sistemas de liberación controlada, a bajo costo es imperativa. En este sentido, la química computacional juega un rol fundamental en la estimación de este tipo de energía, y en la disminución de los costos de experimentos⁴⁷⁻⁵¹.

El objetivo principal de este trabajo es estimar la compatibilidad molecular entre un sistema hidrogel ácido itacónico y cuatro compuestos antimaláricos: Cloroquina (CQ), Amodiaquina (AQ), Primaquina (PQ) y Quinina (QN) a través de cálculos computacionales al nivel de teoría DFT, usando el conjunto B3LYP con la base 631++G(d,p) con el propósito de conocer el sistema más adecuado para la liberación racional de un fármaco específico. Para esto, se hará uso de varios descriptores moleculares como la energía de interacción, el funcional de Gibbs, la dureza molecular y el análisis de población electrónica.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Las estructuras de mínima energía para cuatro compuestos comerciales usados en el tratamiento de la malaria, Cloroquina (CQ), primaquina (PQ), amodiaquina (AQ) y quinina (QN) y sus complejos con dímeros de ácido itacónico (DAI) fueron calculadas usando la teoría del Funcional de la Densidad (DFT, por sus siglas en inglés) específicamente el método de intercambio-correlación de Becke, Lee y Yang-Parr con tres parámetros, combinados con el set de bases 6-31++G(d,p), usando el software Gaussian 16 para Linux⁵².

El gradiente analítico de Berny fue usado como algoritmo para la optimización. Los criterios de convergencia fueron: para la matriz densidad 10^{-9} unidades atómicas, el desplazamiento máximo 0.0018 Å, y el valor para la fuerza máxima fue de 0.00045 Hartree Bohr⁻¹.

La naturaleza de los puntos estacionarios, es decir, mínimos de energía (reactivos y productos) y puntos de ensilladuras fueron hallados a través de cálculos y diagonalización de la matriz hessiana, donde un mínimo de energía en la superficie de energía potencial es reconocido por tener todas las constantes de fuerzas vibracionales normales de signos positivos.

Los cálculos de frecuencias vibracionales, junto a las funciones de partición rotacional, vibracional y traslacional fueron usadas con el propósito de obtener los parámetros termodinámicos como la energía de punto cero (ZPVE), corrección térmica de la energía y entropías absolutas $[S(T)]$ ⁵³.

Para los cálculos realizados en el vacío todas las especies involucradas fueron consideradas como gases ideales, donde las frecuencias normales y momentos de inercia fueron estimados a partir de cálculos estándar de mecánica estadística a 298.15 K y 1 atm, previamente reportado.⁵⁴

Para el modelo de hidrogel, se usó la estructura de un dímero del ácido itacónico (DAI). Varios trabajos han demostrado que los oligómeros de un monóme-

ro específico reproducen cualitativamente los tipos de interacciones con un ligando en específico⁵⁵⁻⁵⁷. La compatibilidad entre el modelo de hidrogel y los antimaláricos fueron estimadas usando la energía de interacción ΔE_b , como parámetro principal; así, una energía de interacción menor que cero garantiza afinidad (compatibilidad) del hidrogel con los antimaláricos, mientras que un valor positivo indica lo contrario^{58,59}.

Con el propósito de tener una estimación más adecuada de este parámetro, la energía de interacción fue corregida a través del método de superposición de bases^{60,61} (BSSE, por sus siglas en inglés). De esta manera, la energía de interacción, ΔE_b , viene dada por la ecuación 1.

$$\Delta E_b = E_{Complex} - [E_{Model}^{DAI} + E_{droga}] + BSSE \quad (1)$$

Donde: $E_{complex}$, E_{Model} , and E_{droga} son las energías del complejo DAI-antimalárico, la energía del DAI y las energías de cada antimalárico usado, respectivamente; BSSE es la corrección por superposición de bases.

La naturaleza de la interacción molecular, así como la distribución de cargas entre el modelo hidrogel y los antimaláricos fue seguida a través del análisis de los orbitales naturales de enlace (NBO, por sus siglas en inglés).

De acuerdo a la teoría del funcional de la densidad conceptual, la interacción global entre los compuestos antimaláricos y el hidrogel puede ser descrita en términos de ΔN , el cual determina la dirección del flujo electrónico en la interacción⁶², el cual es calculado de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\Delta N = \frac{(\mu_B - \mu_A)}{(n_B + n_A)} \quad (2)$$

Donde μ es el potencial electrónico, η es la dureza global, A y B son las moléculasceptoras y dadoras de electrones, respectivamente. Un valor negativo de ΔN es indicativo de que el flujo electrónico ocurre espontáneamente desde A hasta B; la dirección inversa tendrá signo positivo.

Algunas propiedades QSAR como la energía de solvatación (ΔG_s) y el coeficiente de partición, $\log P$ también fueron calculadas. fue calculado usando el método de polarización continuo⁶³ (C-PCM) conjuntamente con el método B3LYP/6-31++G(d,p) a través del Software Gaussian 16 para linux, usando la ecuación 3.

$$\Delta G_{Solv} = E_{Complejo_{agua}} - E_{Complejo_{Gas}} \quad (3)$$

Por otra parte, para el cálculo de $\log P$ se usó el método Ghose-Crippen^{64,65}. Este método es independiente de la función de onda empleada, es decir, se obtendría valores similares independientemente si se usa un método ab-initio, DFT o semiempírico. Este método se basa en la parametrización de 110 átomos/enlaces, en los cuales están incluidos los átomos más comunes como C, H, O, N, S, y los halógenos. El $\log P$, también llamado coeficiente de parti-

ción, es una medida de la solubilidad de la sustancia en agua y en una fase lipídica. En este sentido, es un parámetro importantísimo en la liberación controlada de fármacos a partir de matrices poliméricas. Así, es necesario que el hidrogel sea soluble e interacte con el agua, con el propósito de comenzar a “hincharse” y liberar el fármaco a través de un proceso de difusión.

Las perturbaciones de segundo orden fueron determinadas a partir de cálculos NBO⁶⁶, usando la matriz de Fock⁶⁷. Estos cálculos permiten determinar las interacciones más importantes (Van der Waals, interacciones dipolo-dipolo). La energía de interacción entre dos átomos o enlaces se determinó a partir de la ecuación:

$$E_{ij}^{(2)} = -q_i \frac{(F_{ij})^2}{E_j - E_i} \quad (4)$$

Dónde: q_i es la carga electrónica del orbital ocupado de la especie donadora interactuante, E_j y E_i son las energías de los orbitales interactuantes (donadores y aceptores) y F_{ij} es el elemento fuera de la diagonal en la matriz de Fock.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Estructura de mínima energía y energía de interacción

Con el propósito de determinar las geometrías de mínima energía para los antimaláricos así como los diferentes complejos DAI-fármacos, se usó el algoritmo Newton-Raphson⁶⁸ sobre diferentes conformaciones; estas fueron optimizadas y verificadas a través de los cálculos de frecuencia. Las estructuras que generaron todas las constantes de fuerza positivas son mostradas en la figura 2. Las posibles interacciones tipo dipolo-dipolo presentes en los complejos, son resaltadas en la figura a través de líneas discontinuas; las distancias interatómicas son mostradas en la tabla 1. En todos los casos, las estructuras de mínima energía para estos complejos correspondían a aquellas donde existían interacciones importantes entre enlaces O-H con átomos de N, O y/o Cl con distancias interatómicas entre 0,9 y 2,27 Å, sugiriendo posibles interacciones de enlace de hidrógeno en los dos primeros casos. Es de destacar que, para el caso de AQ y CQ, se pudieron observar hasta 4 interacciones importantes, siendo las de menor longitud para el compuesto AQ.

Tabla 1. Parámetros geométricos para los complejos (DAI-CQ), (DAI-AQ), (DAI-PQ) y (DAI-QN) en una base de B3LYP/6-31++G (d, p).

COMPLEJO	LONGITUD DE ENLACE (Å)				
DAI-CQ	O ₂₇ -H ₂₈	O ₂₆ ...H ₆₂	O ₃ -H ₄	N ₆₆ ...H ₂₈	N ₁₇ ...H ₄
	1,024	2,710	0,999	1,704	1,794
DAI-AQ	O ₁₁ -H ₁₂	Cl ₁₇ ...H ₁₂	O ₃₀ -H ₃₁	O ₂₉ ...H ₅₀	N ₄₉ -H ₅₀
	0,972	2,610	0,975	2,227	1,015
DAI-PQ	O ₁₀ ...H ₆₉	O ₆₇ -H ₆₉	-	-	-
	1,944	0,973	-	-	-
DAI-QN	O ₆₀ -H ₆₁	O ₁₆ ...H ₆₁	-	-	-
	0,984	1,858	-	-	-

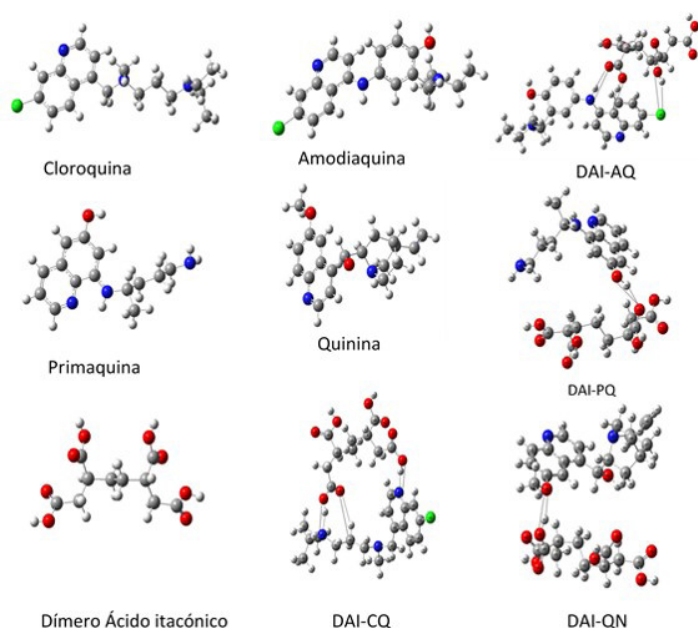


Fig. 2. Estructura de mínima energía para los compuestos individuales y los complejos animaláricos-hidrogel obtenidos al nivel de teoría B3LYP/6-31++G (d, p).

La tabla 2 muestra los valores de Energía para las interacciones intermoleculares, según la teoría de las perturbaciones de segundo orden ⁶⁹ Este método es muy útil para estudiar interacciones intra y/o intermoleculares; además, este método también permite estudiar la transferencia de carga o la interacción conjugativa en un sistema molecular; así, mientras mayor sea el valor para E^2 más intensa es la interacción entre el orbital donador de electrones y el orbital aceptor de electrones.

La tabla 2 muestra que la mayoría de las interacciones enlazantes más importantes ocurren entre pares de electrones libres de átomos electronegativos (donadores: LP Cl, N y O) y orbitales anti enlaces con carácter polar (BD^* O-H, BD^* C-O, BD^* N-H), es decir, la estabilización de los complejos hidrogel-fármaco está altamente influenciada por la formación de enlaces de hidrógeno entre ellos.

La tabla 2 muestra que, con la excepción del compuesto AQ, todos los complejos presentan una interacción LP- BD^* superior a 15 kcal/mol, lo cual sugiere la formación de enlaces de hidrógenos capaces de estabilizar el complejo formado. En el caso de la AQ, los valores son pequeños, sugiriendo una menor interacción entre este fármaco y el modelo de hidrogel.

La tabla 3 muestra la energía de optimización (energía mínima) para el dímero de ácido itacónico (ED), los antimaláricos (EF) y la energía del complejo respectivo, corregida con el método BSSE, al nivel de teoría B3LYP/ 6-31++G(d,p). Se puede observar que, con excepción de la AQ, todos los complejos formados son exotérmicos, sugiriendo una absorción favorable de los fármacos sobre la posible matriz del hidrogel. Por otra parte, los valores de la energía de interacción, entre -6 y -15 kcal/mol,

sugieren que los fármacos podrían absorberse sobre la matriz de hidrogel del ácido itacónico a través de un proceso de fisiorción. No obstante, para la AQ el valor es positivo y bajo, indicando poca interacción con el DAI.

De acuerdo con la tabla 3, el orden de interacción es: ΔE_b (DAI-QN) < ΔE_b (DAI-CQ) < ΔE_b (DAI-PQ) < ΔE_b (DAI-AQ) Sugiriendo una mayor interacción, probablemente tipo dipolo-dipolo, para QN, CQ, y PQ que para la AQ.

Tabla 2. Teoría del segundo orden de perturbación para los fármacos-dímero de ácido itacónico usando la matriz Fock obtenida en el cálculo de los orbitales naturales de enlace (NBO) en una base de B3LYP/6-31++G (d, p).

COMPLEJO	DONADOR (i)	ACEPTOR (j)	E_{ij}^2 (kcal/mol)
	LP(1) 26O	BD^* 60C-H62	0,17
	LP(2) 26O	BD^* 60C-H62	0,57
DAI-CQ	LP(1) 47N	BD^* 3O-H4	28,09
	LP(1) 66N	LP^* 28H	52,47
	LP(2) 47Cl	BD^* 11O-H12	1,83
DAI-AQ	LP(3) 47Cl	BD^* 11O-H12	1,67
	LP(1) 65N	BD^* 26O-H27	9,80
	LP(1) 65N	BD^* 24C-O25	5,20
	LP(1) 10O	BD^* 64H-66N	1,09
	LP(1) 10O	BD^* 67O-H69	1,51
	LP(2) 10O	BD^* 67O-H69	0,26
	LP(2) 11O	BD^* 64H-66N	15,93
DAI-PQ	LP(1) 26O	BD^* 64H-66N	0,30
	LP(1) 26O	BD^* 65H-66N	1,71
	LP(2) 29O	BD^* 64H-66N	1,50
	LP(2) 29O	BD^* 65H-66N	0,24
	LP(2) 29O	BD^* 67O-H69	1,35
DAI-QN	BD(1) 16O-17C	BD^* 60O-H61	0,14
	LP(1) 16O	BD^* 60O-H61	17,33
	LP(2) 16O	BD^* 60O-H61	11,43
	LP(1) 16O	BD^* 79O-H80	0,20

Tabla 3. Energías asociadas a estructuras moleculares para los fármacos (EF), modelo de hidrogel (EH), complejos (EC) y el cambio de la energía de unión (Δ al nivel de teoría de B3LYP/6-31++G (d,p).

COMPLEJO	EF (kcal/mol)	EH (kcal/mol)	*EC (kcal/mol)	ΔE_b (kcal/mol)
DAI-CQ	-832125,116	-622131,3583	-1454271,55	-15,08
DAI-AQ	-925653,637	-622131,3583	-1547779,264	5,731
DAI-PQ	-492270,731	-622131,3583	-1114408,805	-6,716
DAI-QN	-650453,107	-622131,3583	-1272601,66	-17,195

Corregida con BSSE

3.2. Orbitales moleculares fronteras

La figura 3 muestra los orbitales fronteras, HOMO (orbital molecular ocupado de mayor energía) y LUMO (orbital molecular no ocupado de menor energía), correspondientes a las estructuras de mínima energía de todos los compuestos estudiados en este trabajo.

Se puede observar que los orbitales fronteras de la CQ y QN presentan características similares a los del dímero del ácido itacónico; la función de onda de los orbitales HOMO y LUMO se encuentran en

regiones localizadas y distintas de la molécula. En contraste, para las moléculas AQ y PQ, el HOMO y LUMO se encuentran distribuidos en la misma región. Este resultado sugiere un reconocimiento molecular para la CQ y QN con el modelo de hidrogel, y, en consecuencia, sus energías de interacción, ΔE_b , son más fuertes en comparación con las obtenidas para AQ y PQ.

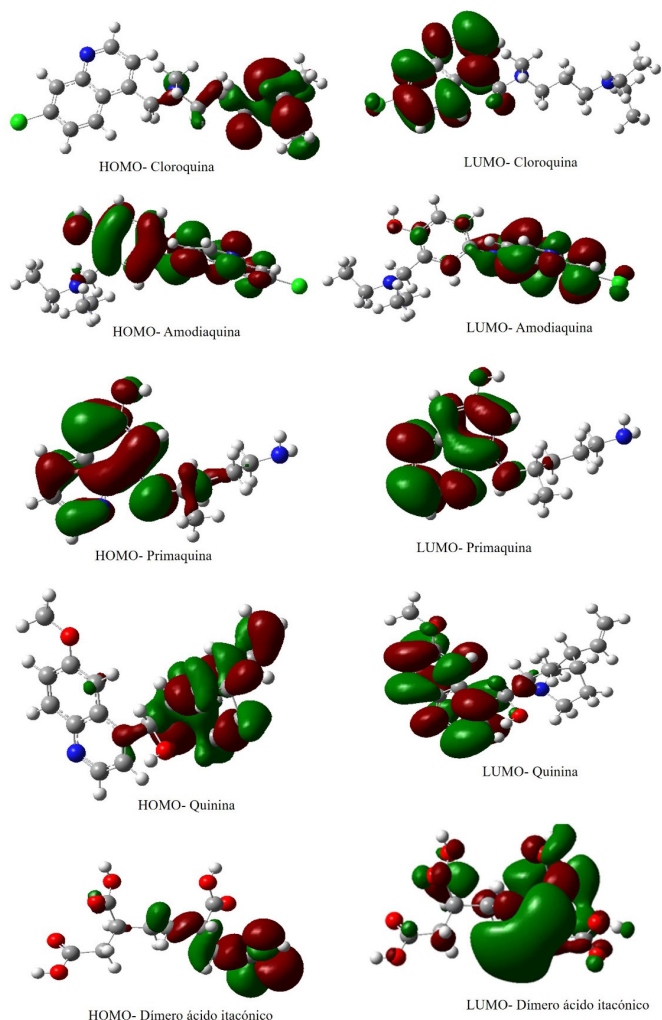


Fig. 3. Orbitales fronteras para los compuestos estudiados en este trabajo.

El reconocimiento molecular garantiza una absorción espontánea sobre la superficie del hidrogel, siendo una evidencia importante que fomenta el uso de este sistema como vehículo para la liberación controlada de los antimaláricos CQ y QN.

La tabla 4 muestra algunos descriptores moleculares derivados de la teoría del funcional de la densidad conceptual. Se puede observar que la diferencia de energía LUMO-HOMO, conocida como band gap, es más alta para el caso de los complejos de CQ y QN. Este resultado es reflejado en los valores de hardness global, donde dicho descriptor es más grande en valor absoluto para CQ y QN. Tomando en cuenta de que el hardness (η) es definido como la resistencia de una especie a distorsionar la nube electrónica en una interacción química⁶², es de su-

poner que valores grande de η indican alta estabilidad. En este sentido, los complejos formados por CQ y QN con los hidrogeles, son más estables que los correspondientes a PQ y AQ, respectivamente. El cambio en el valor de ΔN sugiere una moderada transferencia de electrones, evidenciando la formación de interacciones dipolo-dipolo, a través de enlaces de hidrógeno intermolecular.

Tabla 4. Descriptores moleculares de orbitales frontera, para los complejos modelos DAI-antimaláricos en B3LYP/6-31++G (d, p).

Descriptores	DAI-CQ	DAI-AQ	DAI-PQ	DAI-QN
HOMO (kcal/mol)	-153,884	-134,168	-119,402	-136,013
LUMO (kcal/mol)	-55,189	-45,727	-30,968	-43,957
LUMO-HOMO (kcal/mol)	98,695	88,441	88,435	92,056
Hardness global (η) (kcal/mol)	49,348	44,221	44,218	46,028
Potencial electrónico (μ)	-104,537	-89,948	-75,185	-89,958
ΔN (Hidrogel-fármaco) (kcal/mol)	-0,094	-0,114	-0,197	-0,096

3.3. Propiedades qsar

El estudio de las relaciones cuantitativas entre las estructuras y las propiedades moleculares (QSAR, por sus siglas en inglés) representan una herramienta extraordinaria para el modelado y la predicción de muchas propiedades fisicoquímicas; asimismo, ofrece una estimación rápida y de bajo costo, con alto nivel de predictibilidad. En este sentido, tomando en cuenta la importancia de estimar el comportamiento de los complejos hidrogel-fármaco en disolución, varias propiedades QSAR fueron calculadas a partir del Software Hyperchem.

Tabla 5. Propiedades QSAR de los complejos DAI-antimaláricos, en medio acuoso.

Descriptor	DAI-CQ	DAI-AQ	DAI-PQ	DAI-QN
LogP	-10,17	-3,81	-6,83	-7,53
ΔG_s (kcal/mol)	-1454293,06	-1547623,42	-1114431,23	-1272601,93
Momento Dipolar (Debye)	12,23	7,65	1,67	4,97
$\Delta G_{solvat} (E_{H_2O} - E_{Gas})$ (kcal/mol)	-21,50	155,80	-22,42	-0,31

La tabla 5 muestra los valores de tres propiedades fundamentales que tienen gran influencia en los sistemas de liberación controlada de fármacos como son: Lipofilidad (logP), energía libre de solvatación, y momento dipolar.

De acuerdo a la tabla 5, todos los complejos tienen valores de logP < 0, lo cual indica que podrían ser solubles en fluidos hidrofílicos, es decir, todos los complejos son hidrofílicos. Con excepción del complejo DAI-AQ, todos los complejos presentan momento dipolar > 5 y energía de solvatación negativa, garantizando la interacción adecuada entre las cadenas del hidrogel y el agua; de esta manera, el hidrogel comienza a hincharse y a liberar fármaco de manera controlada.

Para el caso del complejo DAI-AQ, el valor positivo de la energía de solvatación sugiere poca o nula interacción del complejo con el agua, los resultados sugieren poca interacción entre el agua y el complejo, por lo tanto, el proceso de hinchamiento y la posterior liberación del fármaco a través de un proceso de difusión, sería un proceso no espontáneo.

Los resultados obtenidos en este trabajo, sugieren el estudio experimental de hidrogeles basados en el ácido itacónico como vehículo para la liberación controlada de ciertos antimaláricos tales como CQ, PQ y QN; en contraste, la liberación controlada de AQ a partir de este sistema parece estar descartada debido a la poca interacción entre el complejo y las moléculas de agua.

4. CONCLUSIONES

Las posibles estructuras de mínima energía para complejos entre antimaláricos y un modelo de hidrogel basado en el ácido itacónico, fueron estudiadas al nivel de teoría B3LYP/6-31++G(d,p). Los resultados obtenidos para la energía de interacción, el análisis de los orbitales molecular, la teoría de perturbaciones de 2do orden y las propiedades QSAR, sugieren que este sistema podría ser adecuado para la liberación de cloroquina, primaquina y quinina, mientras que parece inadecuado para la liberación controlada de Amodiaquina.

5. REFERENCIAS

1. WHO | World Malaria Report 2016 <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2016/report/en/> (accessed Dec 5, 2018).
2. Silva, S. R.; Almeida, A. C. G.; da Silva, G. A. V.; Ramasawmy, R.; Lopes, S. C. P.; Siqueira, A. M.; Costa, G. L.; Sousa, T. N.; Vieira, J. L. F.; Lacerda, M. V. G.; et al. Chloroquine Resistance Is Associated to Multi-Copy Pvcrt-o Gene in Plasmodium Vivax Malaria in the Brazilian Amazon. *Malaria Journal* **2018**, *17* (1), 267. <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2411-5>.
3. Taylor, W. R. J.; White, N. J. Antimalarial Drug Toxicity: A Review. *Drug Safety* **2004**, *27* (1), 25–61. <https://doi.org/10.2165/00002018-200427010-00003>.
4. Sinha, S.; Medhi, B.; Sehgal, R. Challenges of Drug-Resistant Malaria. *Parasite* **2014**, *21*, 61. <https://doi.org/10.1051/parasite/2014059>.
5. Fernández-Busquets, X. Novel Strategies for Plasmodium-Targeted Drug Delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery* **2016**, *13* (7), 919–922. <https://doi.org/10.1517/17425247.2016.1167038>.
6. Park, J.; Ye, M.; Park, K. Biodegradable Polymers for Microencapsulation of Drugs. *Molecules* **2005**, *10* (1), 146–161. <https://doi.org/10.3390/10010146>.
7. Tiwari, G.; Tiwari, R.; Sriwastawa, B.; Bhati, L.; Pandey, S.; Pandey, P.; Bannerjee, S. K. Drug Delivery Systems: An Updated Review. *Int J Pharm Investig* **2012**, *2* (1), 2–11. <https://doi.org/10.4103/2230-973X.96920>.
8. Kumari, A.; Yadav, S. K.; Yadav, S. C. Biodegradable Polymeric Nanoparticles Based Drug Delivery Systems. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2010**, *75* (1), 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2009.09.001>.
9. Ganji, F.; Vasheghani-Farahani, S.; Vasheghani-Farahani, E. Theoretical Description of Hydrogel Swelling: A Review. *Iranian Polymer Journal* **2010**, *19* (5), 375–398.
10. Hoffman, A. S. Hydrogels for Biomedical Applications. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2012**, *64*, 18–23. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.010>.
11. Chai, Q.; Jiao, Y.; Yu, X. Hydrogels for Biomedical Applications: Their Characteristics and the Mechanisms behind Them. *Gels* **2017**, *3* (1), 6. <https://doi.org/10.3390/gels3010006>.
12. Jaipan, P.; Nguyen, A.; Narayan, R. J. Gelatin-Based Hydrogels for Biomedical Applications. *MRS Communications* **2017**, *7* (3), 416–426. <https://doi.org/10.1557/mrc.2017.92>.
13. Bernardi, S.; Zeka, K.; Continenza, M. A. Hydrogels with Natural or Chemical Compounds: In Vitro Biocompatibility. *Italian Journal of Anatomy and Embryology* **2015**, *120* (1), 88. <https://doi.org/10.13128/IJAE-16949>.
14. Aurand, E. R.; Wagner, J.; Lanning, C.; Bjugstad, K. B. Building Biocompatible Hydrogels for Tissue Engineering of the Brain and Spinal Cord. *J Funct Biomater* **2012**, *3* (4), 839–863. <https://doi.org/10.3390/jfb3040839>.
15. Lee, P. I. Kinetics of Drug Release from Hydrogel Matrices. *Journal of Controlled Release* **1985**, *2*, 277–288. [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(85\)90051-3](https://doi.org/10.1016/0168-3659(85)90051-3).
16. Caccavo, D.; Cascone, S.; Lamberti, G.; Barba, A. A. Modeling the Drug Release from Hydrogel-Based Matrices <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/mp500563n> (accessed Dec 5, 2018). <https://doi.org/10.1021/mp500563n>.
17. Fu, Y.; Kao, W. J. Drug Release Kinetics and Transport Mechanisms of Non-Degradable and Degradable Polymeric Delivery Systems. *Expert Opin Drug Deliv* **2010**, *7* (4), 429–444. <https://doi.org/10.1517/17425241003602259>.
18. Murambiwa, P.; Masola, B.; Govender, T.; Mukaratirwa, S.; Musabayane, C. T. Anti-Malarial Drug Formulations and Novel Delivery Systems: A Review. *Acta Tropica* **2011**, *118* (2), 71–79. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2011.03.005>.
19. Banga, A. K.; Chien, Y. W. Hydrogel-Based Lontotherapeutic Delivery Devices for Transdermal Delivery of Peptide/Protein Drugs. *Pharm Res* **1993**, *10* (5), 697–702. <https://doi.org/10.1023/A:1018955631835>.
20. Bhattarai, N.; Gunn, J.; Zhang, M. Chitosan-Based Hydrogels for Controlled, Localized Drug Delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2010**, *62* (1), 83–99. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.07.019>.
21. Iordanskii, A. L.; Feldstein, M. M.; Markin, V. S.; Hadgraft, J.; Plate, N. A. Modeling of the Drug Delivery from a Hydrophilic Transdermal Therapeutic System across Polymer Membrane.

- European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2000**, 49 (3), 287–293. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(00\)00063-1](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(00)00063-1).
22. Lee, J. W.; Park, J.-H.; Prausnitz, M. R. Dissolving Microneedles for Transdermal Drug Delivery. *Biomaterials* **2008**, 29 (13), 2113–2124. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.12.048>.
 23. Tomić, S. L.; Mičić, M. M.; Dobić, S. N.; Filipović, J. M.; Suljovrujić, E. H. Smart Poly(2-Hydroxyethyl Methacrylate/Itaconic Acid) Hydrogels for Biomedical Application. *Radiation Physics and Chemistry* **2010**, 79 (5), 643–649. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2009.11.015>.
 24. Karadag, E.; Saraydin, D.; Güven, O. Interaction of Some Cationic Dyes with Acrylamide/Itaconic Acid Hydrogels. *Journal of Applied Polymer Science* **1996**, 61 (13), 2367–2372. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4628\(19960926\)61:13<2367::AID-APP16>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4628(19960926)61:13<2367::AID-APP16>3.0.CO;2-1).
 25. Şen, M.; Yakar, A. Controlled Release of Antifungal Drug Terbinafine Hydrochloride from Poly(N-Vinyl 2-Pyrrolidone/Itaconic Acid) Hydrogels. *International Journal of Pharmaceutics* **2001**, 228 (1), 33–41. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(01\)00804-3](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(01)00804-3).
 26. Katime, I.; Rodríguez, E. ABSORPTION OF METAL IONS AND SWELLING PROPERTIES OF POLY(ACRYLIC ACID-CO-ITACONIC ACID) HYDROGELS. *Journal of Macromolecular Science, Part A* **2001**, 38 (5–6), 543–558. <https://doi.org/10.1081/MA-100103366>.
 27. (Quintana, J. R.; Valderruten, N. E.; Katime, I. Synthesis and Swelling Kinetics of Poly(Dimethylaminoethyl Acrylate Methyl Chloride Quaternary-Co-Itaconic Acid) Hydrogels. *Langmuir* **1999**, 15 (14), 4728–4730. <https://doi.org/10.1021/la980982+>.
 28. Tomić, S. L.; Suljovrujić, E. H.; Filipović, J. M. Biocompatible and Bioadhesive Hydrogels Based on 2-Hydroxyethyl Methacrylate, Mono-functional Poly(Alkylene Glycol)s and Itaconic Acid. *Polym. Bull.* **2006**, 57 (5), 691–702. <https://doi.org/10.1007/s00289-006-0606-3>.
 29. Chen, K.-S.; Ku, Y.-A.; Lin, H.-R.; Yan, T.-R.; Sheu, D.-C.; Chen, T.-M.; Lin, F.-H. Preparation and Characterization of PH Sensitive Poly(N-Vinyl-2-Pyrrolidone/Itaconic Acid) Copolymer Hydrogels. *Materials Chemistry and Physics* **2005**, 91 (2), 484–489. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2004.12.037>.
 30. Mičić, M. M.; Tomić, S. L.; Filipović, J. M.; Suljovrujić, E. Release and Diffusion Studies of Hydrogels Based on Itaconic Acid. *Materials Science Forum* **2007**, 555, 441–446. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/MSF.555.441>.
 31. Sakthivel, M.; Franklin, D. S.; Guhanathan, S. PH-Sensitive Itaconic Acid Based Polymeric Hydrogels for Dye Removal Applications. *Ecotoxicology and Environmental Safety* **2016**, 134, 427–432. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2015.11.004>.
 32. Bera, R.; Dey, A.; Chakrabarty, D. Synthesis, Characterization, and Drug Release Study of Acrylamide-Co-Itaconic Acid Based Smart Hydrogel. *Polymer Engineering & Science* **2015**, 55 (1), 113–122. <https://doi.org/10.1002/pen.23874>.
 33. Ahmed, E. M. Hydrogel: Preparation, Characterization, and Applications: A Review. *Journal of Advanced Research* **2015**, 6 (2), 105–121. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2013.07.006>.
 34. Abobatta, W. Impact of Hydrogel Polymer in Agricultural Sector. *AAEOA* **2018**, 1 (2), 6. <https://doi.org/>.
 35. Liu, J.; Xiao, Y.; Allen, C. Polymer–Drug Compatibility: A Guide to the Development of Delivery Systems for the Anticancer Agent, Eflipticine. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2004**, 93 (1), 132–143. <https://doi.org/10.1002/jps.10533>.
 36. Mohamed, A. I.; Abd-Motagaly, A. M. E.; Ahmed, O. A. A.; Amin, S.; Mohamed Ali, A. I. Investigation of Drug-Polymer Compatibility Using Chemometric-Assisted UV-Spectrophotometry. *Pharmaceutics* **2017**, 9 (1). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9010007>.
 37. Bouma, M.; Nuijen, B.; Stewart, D. R.; Rice, J. R.; Jansen, B. a. J.; Reedijk, J.; Bult, A.; Beijnen, J. H. Stability and Compatibility of the Investigational Polymer-Conjugated Platinum Anticancer Agent AP 5280 in Infusion Systems and Its Hemolytic Potential. *Anti-Cancer Drugs* **2002**, 13 (9), 915.
 38. Vueba, M. L.; Veiga, F.; Sousa, J. J.; Pina, P. M. E. Compatibility Studies Between Ibuprofen or Ketoprofen with Cellulose Ether Polymer Mixtures Using Thermal Analysis. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2005**, 31 (10), 943–949. <https://doi.org/10.1080/03639040500306153>.
 39. Martinez-Ruvalcaba, A.; Sanchez-Diaz, J. C.; Becerra, F.; Cruz-Barba, L. E.; Gonzalez-Alvarez, A. Swelling Characterization and Drug Delivery Kinetics of Polyacrylamide-Co-Itaconic Acid/Chitosan Hydrogels. *Express Polymer Letters* **2009**, 3 (1), 25–32. <https://doi.org/10.3144/expresspolymlett.2009.5>.
 40. Information, N. C. for B.; Pike, U. S. N. L. of M. 8600 R.; MD, B.; Usa, 20894. *Pharmacology of Antimalarial Drugs*; World Health Organization, 2015.
 41. Reddy, N. N.; Varaprasad, K.; Ravindra, S.; Reddy, G. V. S.; Reddy, K. M. S.; Mohan Reddy, K. M.; Raju, K. M. Evaluation of Blood Compatibility and Drug Release Studies of Gelatin Based Magnetic Hydrogel Nanocomposites. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2011**, 385 (1), 20–27. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2011.05.006>.
 42. Yang, J. M.; Su, W. Y.; Leu, T. L.; Yang, M. C. Evaluation of Chitosan/PVA Blended Hydrogel Membranes. *Journal of Membrane Science* **2004**, 236 (1), 39–51. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2004.02.005>.

43. Makarand V. Risbud, R. R. B. Polyacrylamide-Chitosan Hydrogels: In Vitro Biocompatibility and Sustained Antibiotic Release Studies. *Drug Delivery* **2000**, 7 (2), 69–75. <https://doi.org/10.1080/107175400266623>.
44. S. Kohane, D.; Langer, R. Biocompatibility and Drug Delivery Systems. *Chemical Science* **2010**, 1 (4), 441–446. <https://doi.org/10.1039/C0SC00203H>.
45. Santos-Magalhães, N. S.; Mosqueira, V. C. F. Nanotechnology Applied to the Treatment of Malaria. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2010**, 62 (4), 560–575. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.11.024>.
46. Jawalkar, S. S.; Raju; Halligudi, S. B.; Sairam, M.; Aminabhavi, T. M. Molecular Modeling Simulations to Predict Compatibility of Poly(Vinyl Alcohol) and Chitosan Blends: A Comparison with Experiments. *The Journal of Physical Chemistry B* **2007**, 111 (10), 2431–2439. <https://doi.org/10.1021/jp0668495>.
47. Goldbeck, G. The Economic Impact of Molecular Modelling. **2012**, 46.
48. Xu, H.; Wang, Q.; Fan, G.; Chu, X. Theoretical Study of Boron Nitride Nanotubes as Drug Delivery Vehicles of Some Anticancer Drugs. *Theoretical Chemistry Accounts* **2018**, 137 (7). <https://doi.org/10.1007/s00214-018-2284-2>.
49. Saikia, N.; Deka, R. C. Theoretical Study on Pyrazinamide Adsorption onto Covalently Functionalized (5,5) Metallic Single-Walled Carbon Nanotube. *Chemical Physics Letters* **2010**, 500 (1–3), 65–70. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2010.09.075>.
50. Gallo, M.; Favila, A.; Glossman-Mitnik, D. DFT Studies of Functionalized Carbon Nanotubes and Fullerenes as Nanovectors for Drug Delivery of Antitubercular Compounds. *Chemical Physics Letters* **2007**, 447 (1–3), 105–109. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2007.08.098>.
51. Huynh, L.; Neale, C.; Pomès, R.; Allen, C. Computational Approaches to the Rational Design of Nanoemulsions, Polymeric Micelles, and Dendrimers for Drug Delivery. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* **2012**, 8 (1), 20–36. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2011.05.006>.
52. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; et al. *Gaussian16 Revision B.01*; Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2016.
53. Fitzpatrick, R. Thermodynamics and Statistical Mechanics. 286.
54. Brazón, E. A. M.; Flores-Sumoza, M. C.; Gómez, E. C.; Puello-Polo, E. Estudio de la Influencia de la polarizabilidad del grupo vecino C=X, en la cinética de eliminación de cloruro de hidrógeno a partir de cloruros de alquilos β -sustituidos (X = CH₂, S, NH, PH), usando la teoría del funcional de la densidad. *Afinidad* **2018**, 75 (581).
55. Jurkowski, B.; Pesetskii, S. S.; Olkhov, Y. A.; Krivoguz, Y. M.; Kelar, K. Investigation of Molecular Structure of LDPE Modified by Itaconic Acid Grafting. *Journal of Applied Polymer Science* **1999**, 71 (11), 1771–1779. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4628\(19990314\)71:11<1771::AID-APP6>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4628(19990314)71:11<1771::AID-APP6>3.0.CO;2-6).
56. Liu, Y.; Wang, F.; Tan, T.; Lei, M. Study of the Properties of Molecularly Imprinted Polymers by Computational and Conformational Analysis. *Analytica Chimica Acta* **2007**, 581 (1), 137–146. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2006.08.015>.
57. Nakabayashi, T.; Sato, H.; Hirata, F.; Nishi, N. Theoretical Study on the Structures and Energies of Acetic Acid Dimers in Aqueous Solution. *J. Phys. Chem. A* **2001**, 105 (1), 245–250. <https://doi.org/10.1021/jp0030239>.
58. Scaranto, J.; Mallia, G.; Harrison, N. M. An Efficient Method for Computing the Binding Energy of an Adsorbed Molecule within a Periodic Approach. The Application to Vinyl Fluoride at Rutile TiO₂(110) Surface. *Computational Materials Science* **2011**, 50 (7), 2080–2086. <https://doi.org/10.1016/j.commatsci.2011.02.011>.
59. Chunsriviro, S.; Trout, B. L. Free Energy of Binding of a Small Molecule to an Amorphous Polymer in a Solvent. *Langmuir* **2011**, 27 (11), 6910–6919. <https://doi.org/10.1021/la201011q>.
60. Gutowski, M.; Van Lenthe, J. H.; Verbeek, J.; Van Duijneveldt, F. B.; Chałasinski, G. The Basis Set Superposition Error in Correlated Electronic Structure Calculations. *Chemical Physics Letters* **1986**, 124 (4), 370–375. [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(86\)85036-9](https://doi.org/10.1016/0009-2614(86)85036-9).
61. Kruse, H.; Grimme, S. A Geometrical Correction for the Inter- and Intra-Molecular Basis Set Superposition Error in Hartree-Fock and Density Functional Theory Calculations for Large Systems. *The Journal of Chemical Physics* **2012**, 136 (15), 154101. <https://doi.org/10.1063/1.3700154>.
62. Geerlings, P.; De Proft, F.; Langenaeker, W. Conceptual Density Functional Theory. *Chemical Reviews* **2003**, 103 (5), 1793–1874. <https://doi.org/10.1021/cr990029p>.
63. Mennucci, B. Polarizable Continuum Model. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* **2012**, 2 (3), 386–404. <https://doi.org/10.1002/wcms.1086>.
64. Viswanadhan, V. N.; Ghose, A. K.; Revankar, G. R.; Robins, R. K. An Estimation of the Atomic Contribution to Octanol-Water Partition Coefficient and Molar Refractivity from Fundamental Atomic and Structural Properties: Its Uses in Computer Aided Drug Design. *Mathematical and Computer Modelling* **1990**, 14, 505–510. [https://doi.org/10.1016/0895-7177\(90\)90234-E](https://doi.org/10.1016/0895-7177(90)90234-E).
65. Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, 46 (1–3), 3–26.

66. Glendening, E. D.; Landis, C. R.; Weinhold, F. Natural Bond Orbital Methods. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* **2012**, 2 (1), 1–42. <https://doi.org/10.1002/wcms.51>.
67. Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. Intermolecular Interactions from a Natural Bond Orbital, Donor-Acceptor Viewpoint. *Chemical Reviews* **1988**, 88 (6), 899–926. <https://doi.org/10.1021/cr00088a005>.
68. Lindstrom, M. J.; Bates, D. M. Newton–Raphson and EM Algorithms for Linear Mixed-Effects Models for Repeated-Measures Data. *Journal of the American Statistical Association* **1988**, 83 (404), 1014–1022. <https://doi.org/10.1080/01621459.1988.10478693>.
69. Andersson, K.; Roos, B. O. Multiconfigurational Second-Order Perturbation Theory: A Test of Geometries and Binding Energies. *International Journal of Quantum Chemistry* **1993**, 45 (6), 591–607. <https://doi.org/10.1002/qua.560450610>.