



Metotrexato interagindo com ciclodextrinas puras e funcionalizadas: um estudo de primeiros princípios

Bruna S. da Silva^{1*}; Laura F. O. Vendrame¹; Solange B. Fagan¹; Ivana Zanella¹

¹UFN, Santa Maria, Brasil

*brunnaschmitz@gmail.com

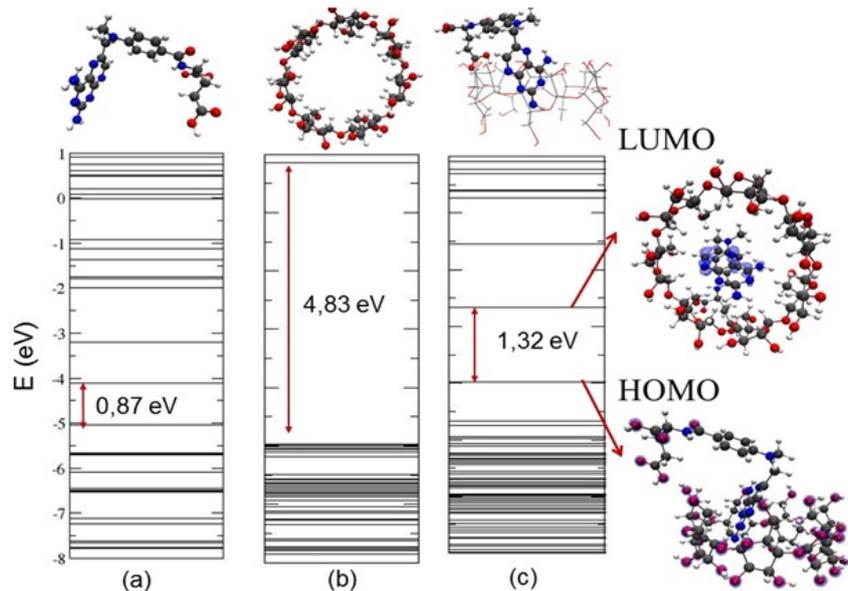
Antecedentes, motivação e objetivo. O acoplamento de um mecanismo de liberação de fármaco usando nanotecnologias é uma das abordagens mais prevalentes no desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e rápidos (VECSERNYÉS et al., 2014). Este trabalho buscou avaliar a capacidade de adsorção de ciclodextrinas (CDs) puras e funcionalizadas frente ao fármaco quimioterápico metotrexato (MTX) a fim de diminuir a toxicidade e aumentar a biodisponibilidade e distribuição do fármaco principalmente na barreira sangue cérebro.

Métodos. Para o estudo da associação da molécula de MTX com a β -CD, M β -CD e HP β -CD são utilizados cálculos *ab initio* baseados na teoria do funcional da densidade (DFT) (HOHENBERG; KOHN, 1964). Os cálculos foram realizados utilizando o código SIESTA (*Spanish Initiative for Electronic Simulations with Thousand of Atoms*) (SOLER et al., 2002). Em todos os cálculos foram utilizadas bases *double ξ* mais a função polarização (DZP), com um *energy shift* de 0,05 eV para os orbitais atômicos numéricos (VENDRAME et al., 2013). O potencial de troca e correlação foi tratado dentro da aproximação da densidade local (LDA) (PERDEW, ZUNGER, 1981). Todas as otimizações de geometria foram executadas com a relaxação total de todos os átomos da β -CD, M β -CD e Hp β -CD bem como da molécula de MTX (critério de convergência sobre todas as coordenadas atômicas de 0,05 eV/Å) (VENDRAME et al., 2013). A energia de ligação (E_{lig}) foi calculada usando a correção do erro da superposição de bases BSSE (*Basis Set Superposition Error*) (BOYS; BERNARDI, 1970). Esta correção é feita através do método de contagem utilizando átomos “fantasma”.

Resultados. Para todas as configurações do MTX interagindo com β CD, M β CD e a HP β CD a estabilidade do sistema foi obtida com energias de ligação que variam entre 0,28-0,32 eV, sem mudanças químicas ou estruturais que modifiquem as características do fármaco incluso.

Discussão e Conclusões. A partir dos nossos resultados, tivemos uma adsorção física no nosso sistema, o que está de acordo com o esperado, desse modo se consegue usar a CDs como um nanocarreador para transportar o MTX sem mudanças químicas ou estruturais que modifiquem as características do fármaco.

Figura. (a) Níveis de energia para a molécula de MTX, (b) Níveis de energia para β -CD-MTX-I, (c) Níveis de energia e plots da densidade eletrônica de carga da configuração mais estável resultante β -CD-MTX-I utilizando valor para isosuperfície de carga 0,0035 e⁻/(Å)³.



Fonte: A autora.

Referências.

1. VECSENYI M. et al. Cyclodextrins, Blood-Brain Barrier, and Treatment of Neurological Diseases., **Archives Of Medical Research**. v. 45, p.711-729, 2014.
2. HOHENBERG, P.; KOHN, W., Inhomogeneous electron gas. **Physics Review**, v. 136, p. 864-871, 1964.
3. SOLER, J. M. et al. The SIESTA method for ab-initio order-N materials simulation. **J. Phys.: Condens Matter**, v.14, n.11, p. 2745-2779, 2002.
4. VENDRAME L. F. O. et al., First Principles Simulations of Zidovudine (AZT) Molecules Interacting with Carbon Nanostructures. **Journal Computational Theoretical Nanoscience**, v. 10, p. 313-317, 2013.
5. PERDEW, J. P.; ZUNGER, A. Self-interaction correction to density-functional approximations for many-electron systems. **Phys. Rev. Lett**, v. 23, p. 5048 - 5079, 1981.
6. BOYS, S. F.; BERNARDI, F. The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors. **Molecular Physics**, v. 19, p. 553, 1970.

Palavras chaves. *Ab initio*; Quimioterápico; DFT; SIESTA.