



**CENTRO UNIVERSITÁRIO FRANCISCANO**  
**PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO, PESQUISA E EXTENSÃO**  
**ÁREA DE CIÊNCIAS TECNOLÓGICAS**  
Curso de Mestrado em Nanociências

**JACIÉLI EVANGELHO DE FIGUEIREDO**

**ESTUDO DA INTERAÇÃO DA CICLODEXTRINA COM FÁRMACOS VIA  
SIMULAÇÃO DE PRIMEIROS PRINCÍPIOS**

Santa Maria, RS

2010

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**JACIELI EVANGELHO DE FIGUEIREDO**

**ESTUDO DA INTERAÇÃO DA CICLODEXTRINA COM  
FÁRMACOS VIA SIMULAÇÃO DE PRIMEIROS PRINCÍPIOS**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Nanociências do Centro Universitário Franciscano de Santa Maria como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Nanociências.

Orientador(a): **Prof.<sup>(a)</sup>Dr.<sup>(a)</sup> IVANA ZANELLA DA SILVA**  
Coorientador: **Prof. Dr. LEANDRO BARROS DA SILVA**

Santa Maria, RS

2010

ÁREA DE CIÊNCIAS TECNOLÓGICAS

Mestrado em Nanociências

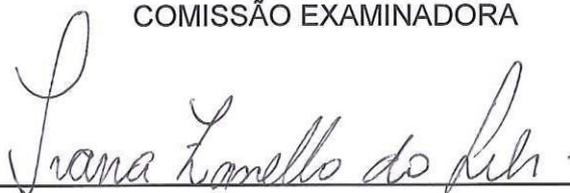
A COMISSÃO EXAMINADORA, ABAIXO-ASSINADA, APROVA A DISSERTAÇÃO:

ESTUDO DA INTERAÇÃO DA CICLODEXTRINA COM FÁRMACOS VIA SIMULAÇÃO  
DE PRIMEIROS PRINCÍPIOS

Elaborada por

JACIELI EVANGELHO DE FIGUEIREDO

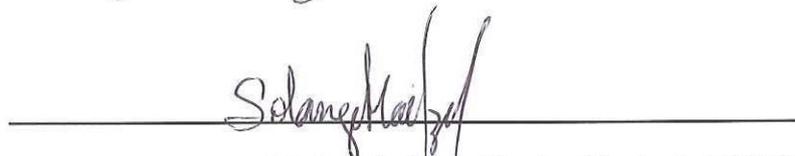
COMISSÃO EXAMINADORA



Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ivana Zanella da Silva – UNIFRA



Prof. Dr. Jeverson Teodoro Arantes Junior – UFABC/SP



Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Solange Cristina da Silva Martins Hoelzel - UNIFRA

Santa Maria, 25 de agosto de 2010.

*Aos meus pais e irmã, pela força e incentivo.  
E ao meu noivo, Tiago, pelo amor e compreensão.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por me acompanhar em todos os momentos.

Em especial, aos meus pais e irmã, pelo incentivo, carinho e por sempre me apoiarem e se orgulharem de minhas conquistas.

Ao meu noivo, Tiago, por estar presente em todos os momentos de minha formação, por cada palavra de incentivo, pela compreensão, por nossas discussões acadêmicas e pelo interesse profundo em meu trabalho. Pelo amor e carinho que sempre tive dele estando ao seu lado.

Aos meus colegas de laboratório, principalmente a Rochele, pelas discussões e por sempre estar disposta a me ajudar. Ao Igor, por contribuir com este trabalho. E a todos os outros, Bruno, Pâmela, Ivi, Renata e Vivian, que me auxiliaram ou contribuíram de todas as formas.

Agradeço a minha orientadora, Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Ivana Zanella, e ao meu coorientador Prof. Dr. Leandro B. da Silva, pelos ensinamentos, conselhos e amizade. À Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Solange Fagan, pelos ensinamentos, pela revisão e por fazer parte da minha formação acadêmica desde a graduação. Ao Prof. Dr. Cristiano Rodrigo Bohn Rhoden, por sanar muitas dúvidas.

A CAPES e UNIFRA, pelo apoio financeiro. Ao CENAPAD – SP, pela disponibilidade técnica para a realização dos cálculos.

A todos esses, o meu muito obrigado.

## RESUMO

As ciclodextrinas são polímeros macrocíclicos construídas por unidades de D-(+)-glucopiranosose  $\alpha$ -(1-4). Têm forma toroidal de cone truncado, com uma cavidade hidrofóbica na forma de *donut*, no qual vários tipos de fármacos podem ser incluídos, formando complexos de inclusão. A ciclodextrina apresenta três diferentes tipos de estruturas que ocorrem por modificação enzimática de seis, sete ou oito unidades de glicose, denominadas, respectivamente,  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ -ciclodextrina. Estudos recentes demonstram a possibilidade de utilizar essas substâncias em diversas aplicações biomédicas, como veículos para entrega de fármacos e agentes biológicos, tendo como propósito o direcionamento da droga para transportar a quantidade desejada para o alvo e disponibilizá-la a uma taxa controlada. Adicionalmente, através da inclusão, os compostos podem ficar protegidos contra oxidação, degradação pela luz, calor, perdas por volatilidade e, além disso, podem prevenir gostos ou odores desagradáveis. Considerando possíveis aplicações biológicas desses compostos, esse trabalho tem o objetivo de avaliar, através de simulações computacionais de primeiros princípios, baseadas na Teoria do Funcional da Densidade (DFT), a interação de  $\alpha$  e  $\beta$  - ciclodextrinas com os fármacos: ácido acetilsalicílico, nimesulida e vitamina E. Mostraremos que a  $\alpha$  e  $\beta$  - ciclodextrinas podem incluir estes compostos mantendo suas estruturas inalteradas, com energias de ligação entre -1,17 e -0,06 eV. Analisando as propriedades estruturais e eletrônicas, se pode observar quais configurações são mais propícias para o carregamento de fármacos e, através disso, demonstramos o potencial das ciclodextrinas para aplicações farmacêuticas e relacionadas.

**Palavras chave:** Ciclodextrinas, entrega de fármacos e DFT.

## ABSTRACT

Cyclodextrins, macrocyclic polymers, built up of units of D-()- $\alpha$ -glucopyranose (1-4). Have toroidal shape of truncated cone with a hydrophobic cavity in the form of donut in which various types of drugs may be included to form inclusion complexes. The cyclodextrin are three different types of structures that occur by enzymatic modification of six, seven or eight glucose units, called, respectively,  $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$ -cyclodextrin. Recent studies show the possibility of using these substances in various biomedical applications as vehicles for delivering drugs and biological agents, and its goal of targeting drugs to carry the desired amount for the target and releasing it at a controlled rate. Additionally, by including the compounds can be protected against oxidation, degradation by light, heat losses and volatility, in addition, can prevent unpleasant tastes or odors. Considering possible biological applications of these compounds, this study aims to evaluate, through computer simulations based on first-principles Density Functional Theory (DFT), the interaction of  $\alpha$  and  $\beta$  - cyclodextrin with drugs: aspirin, nimesulide and vitamin E. We will show that the  $\alpha$  and  $\beta$  - cyclodextrins can include these compounds maintain their structures unchanged, with binding energies between -1.17 and -0.06 eV. Analyzing the structural and electronic properties, we can see what settings are most conducive to the carrying of drugs and thereby further demonstrated the potential of cyclodextrins for pharmaceutical and related applications.

**Keywords:** Cyclodextrins, drug delivery, DFT.

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	9
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	12
2.1 Ciclodextrinas.....	12
2.2 Estrutura da Ciclodextrina .....	13
2.3 Inclusão Molecular .....	15
2.4 Método de Obtenção das Ciclodextrinas .....	15
2.5 Fármacos .....	16
2.6 Ácido Acetilsalicílico .....	16
2.6.1 Mecanismo de Ação do Ácido Acetilsalicílico.....	17
2.6.1 Efeitos Toxicológicos.....	17
2.7 Nimesulida .....	18
2.7.1 Efeitos Toxicológicos.....	19
2.8 Vitamina E .....	19
2.9 Ciclodextrina para carreamento de fármacos.....	20
2.10 Aplicações das ciclodextrinas na indústria farmacêutica.....	23
3 METODOLOGIA .....	26
3.1 Equações de Schrödinger para um sistema de muitos corpos.....	26
3.2 Aproximações de Born Oppenheimer.....	27
3.3 Teoria do Funcional da Densidade .....	28
3.4 Potencial de Troca e Correlação.....	37
3.4.1 Aproximação LDA.....	37
3.4.2 Aproximação GGA .....	38
3.5 Pseudopotencial.....	38
3.5.1 Pseudopotencial de Troullier – Martins .....	40
3.6 Funções de Base .....	42
3.7 Método de realização dos cálculos .....	42
4 RESULTADOS .....	44
4.1 Ciclodextrinas.....	44
4.2 Fármacos: Propriedades Estruturais e Eletrônicas .....	46

4.2.1	Ácido Acetilsalicílico .....	46
4.2.2	Nimesulida.....	48
4.2.3	Vitamina E.....	49
4.3	Interação das Ciclodextrinas com Fármacos: Propriedades Estruturais e Eletrônicas ...	50
4.3.1	Interação da $\alpha$ -Ciclodextrina com o Ácido Acetilsalicílico .....	51
4.3.2	Interação da $\alpha$ -Ciclodextrina com a Nimesulida.....	56
4.3.3	Interação da $\alpha$ -Ciclodextrina com a Vitamina E.....	60
4.4	Interação da $\beta$ -ciclodextrina com Fármacos .....	63
4.4.1	Interação da $\beta$ -Ciclodextrina com o Ácido Acetilsalicílico .....	63
4.4.2	Interação da $\beta$ -Ciclodextrina com a Nimesulida.....	67
4.4.3	Interação da $\beta$ -Ciclodextrina com a Vitamina E.....	69
4.5	$\alpha$ -Ciclodextrina <i>versus</i> $\beta$ -Ciclodextrina .....	72
5	CONCLUSÃO .....	75
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	77

## 1 INTRODUÇÃO

O notável desenvolvimento da nanomedicina nos últimos anos a partir de novas abordagens de administração de medicamentos tem recebido uma atenção significativa. A investigação sobre a entrega e segmentação de agentes nanoparticulados está na vanguarda da nanomedicina por várias razões: formulações com nanopartículas podem reforçar a biodisponibilidade, liberação controlada de drogas e entrega direta intracelular entre outros efeitos.

O desenvolvimento de materiais biocompatíveis nanométricos e o uso de sistemas específicos para a administração de medicamentos tem sido foco de pesquisa médica nos últimos anos, especialmente para o tratamento do câncer e de doenças do sistema vascular. O objetivo do direcionamento da droga é transportar a quantidade desejada necessária para o alvo e disponibilizá-la a uma taxa controlada (BANERJEE e CHEN, 2008), uma vez que os sistemas nanoencapsulados têm potencial para reduzir a frequência de aplicação e diminuir a incidência de efeitos secundários sistêmicos, quando comparadas com o fármaco na sua forma livre (ZIMMER e KREUTER, 1995; LANGER, ZIMMER e KREUTER, 1997; CHIANG *et al.*, 2001; YEH *et al.*, 2001).

Uma alternativa de materiais biocompatíveis nanométricos são as ciclodextrinas que constituem uma nova classe de excipientes farmacêuticos. Foram isoladas pela primeira vez em 1891, como produtos da degradação do amido e são compostas por unidades de D-(+)-glucopiranosose  $\alpha$ -(1-4) em forma de anel. Por modificação enzimática é possível obter a ciclização, de seis, sete e oito unidades de glicose dando origem a  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  (MATIOLI e RODRIGUEZ-AMAYA, 2003). As ciclodextrinas são polímeros macrocíclicos, que possuem formato de cone truncado sendo hidrofílicas no seu exterior e hidrofóbicas no seu interior, amplificando sua capacidade de formar complexos de inclusão de moléculas orgânicas e inorgânicas (XING *et al.*, 2009). Essas características favorecem a inclusão de inúmeras formas farmacêuticas devido a sua biodisponibilidade, estabilidade e segurança, além de sua capacidade de mascarar odores e sabores desagradáveis de certos fármacos, para reduzir ou eliminar irritações oculares ou gastrointestinais e na prevenção de interações e incompatibilidades (LOFTSSON e BREWSTER, 1996; RAJEWSKI e STELLA, 1996; UEKAMA, 2004).

A capacidade que a ciclodextrina possui de incluir fármacos, tem instigado os pesquisadores e motivado muitos estudos, tanto experimentais como teóricos.

Abellán e colaboradores (2008) demonstraram que a utilização da ciclodextrina no carregamento de fármacos, como a quercetina e a miricetina, fornece um aumento da estabilidade e da concentração do mesmo, quando comparado com a forma livre. Também foi analisado por Singh e colaboradores (2009) que a ciclodextrina pode ser aplicada a medicamentos que necessitam de uma maior permeação na pele. Nesse estudo, foi observado que a ciclodextrina aumenta a permeabilidade da colchicina, diminui a toxicidade e mantém sua estabilidade.

Apesar de existirem vários trabalhos experimentais, comprovando a eficácia da ciclodextrina como vetorizador de fármacos, poucos trabalhos teóricos que envolvem simulação com o uso da teoria do funcional da densidade estão disponíveis na literatura. O uso desse método nos permite descrever com bastante precisão as propriedades eletrônicas e estruturais do sistema envolvido.

Com isso, analisaremos, através de simulações, a inclusão e a complexação da  $\alpha$  e  $\beta$ -ciclodextrina com as moléculas de ácido acetilsalicílico (aspirina), nimesulida e vitamina E.

O ácido acetilsalicílico (aspirina) é um fármaco do grupo dos anti-inflamatórios não-esteroidais, utilizado como anti-inflamatório, antipirético, analgésico e antiplaquetar. O uso continuado desse medicamento tem causado problemas gastrointestinais e um dos mais graves é a hemorragia digestiva. Esse problema tem ocorrido em pacientes com problemas cardiovasculares que utilizam esse fármaco diariamente (BAOS, 2001).

Outro medicamento da classe dos fármacos não-esteroidais é a nimesulida, que é utilizada como anti-inflamatório. Seu uso continuado causa graves e irreversíveis problemas hepatológicos (MERLANI *et al.*, 2001; TRAVERSA *et al.*, 2003).

Por fim, a vitamina E, que é o principal antioxidante lipossolúvel na pele. Tem sido utilizada para o tratamento de quase todos os tipos de lesões cutâneas. Relatos afirmam que o uso da vitamina E favorece a uma rápida cicatrização de feridas e uma grande melhora de queimaduras. A vitamina E também é recomendada para uso tópico após cirurgias plásticas ou ferida na pele (BAUMANN e SPENCER, 1999).

Este trabalho demonstra, com bastante clareza, o caráter interdisciplinar do curso de Mestrado em Nanociências que tem como proposta aliar as pesquisas teóricas e experimentais em diversas áreas do conhecimento, como mostra o diagrama da Figura 2.11. O diagrama ilustra a conexão entre as áreas utilizadas para a realização desta dissertação, trabalhadas juntas e de forma complementar.



**Figura 2.11:** Diagrama das diversas áreas do conhecimento utilizadas na realização deste trabalho dentro do tema nanociências.

Nos dois próximos capítulos, esta dissertação apresentará a fundamentação teórica que envolve a ciclodextrina e os fármacos. Já, no quarto capítulo, é descrita a metodologia ab initio que foi adotada para os cálculos. E para finalizar, os capítulos 5 e 6, respectivamente, reúnem os resultados obtidos com a metodologia citada acima os quais são analisados e discutidos e, na sequência, as principais conclusões deste trabalho.

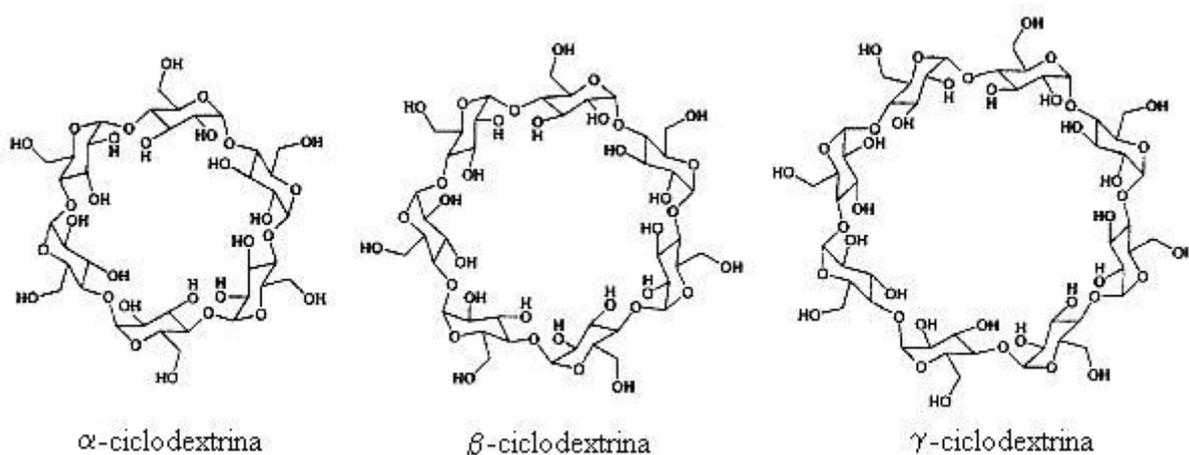
## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Neste capítulo serão apresentados os principais conceitos que envolvem as ciclodextrinas e os fármacos escolhidos para realização deste trabalho.

### 2.1 Ciclodextrinas

As ciclodextrinas (CDs) são oligossacarídeos cíclicos, contendo um mínimo de seis unidades de D-(+)-glicopiranosose unidas por ligações  $\alpha$ -1,4, produzidas pela ação da enzima glicosiltransferase em meio contendo amido. Possuem o lado externo hidrofílico devido as hidroxilas primária e secundária e a cavidade interna hidrofóbica devido ao oxigênio das ligações glicosídicas e aos hidrogênios das unidades de glicopiranosose.

As ciclodextrinas podem formar oligossacarídeos com até doze unidades de glicose, mais sua estabilidade é muito fraca. Por outro lado, é improvável a existência de uma CD com cinco unidades de glicose, devido as tensões que aparecem no anel. As mais importantes CD que apresentam ocorrência natural são  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD,  $\gamma$ -CD e apresentam seis, sete e oito unidades de glicose Figura 2.1.



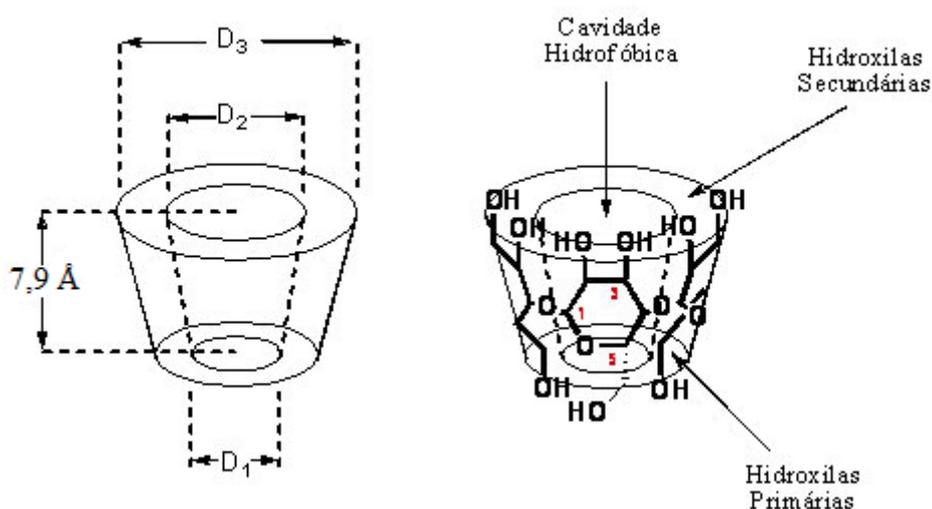
**Figura 2.1:** Estrutura da  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD,  $\gamma$ -CD adaptado de VENTURINI *et al.*, 2008.

Os complexos de inclusão são estabilizados por várias forças intermoleculares, tais como: hidrofóbica, força de van der Waals e pontes de hidrogênio. A inclusão de compostos por CDs favorece as propriedades do fármaco e fornecem benefícios como proteção contra oxidação, degradação pela luz, calor, perdas por volatilidade, redução ou eliminação de gostos ou odores desagradáveis, a estabilização de drogas, cores, vitaminas, aromatizantes e saborizantes, a produção de emulsões, o aumento da solubilidade de produtos fármacos e a alteração de características químicas.

## 2.2 Estrutura da Ciclodextrina

As ciclodextrinas não são moléculas perfeitamente cilíndricas, mas apresentam a forma de um tronco de cone (Figura 2.2). Os grupos de hidroxilas secundários estão situados de um lado do anel e todas as hidroxilas primárias do outro lado. Isso torna as CDs hidrofílicas externamente. Existem muitas pontes de hidrogênio intramoleculares entre as hidroxilas secundárias de unidades glicose, essas interações estabilizam o macrociclo das ciclodextrinas e impedem sua hidratação.

As dimensões das CDs variam com o número de unidades de glicose. Devido a diferença no diâmetro da cavidade interna, cada CD apresenta uma capacidade diferente de formação do complexo de inclusão, com diferentes tamanhos de moléculas hospedeiras (BERKERS *et al.*, 1991).



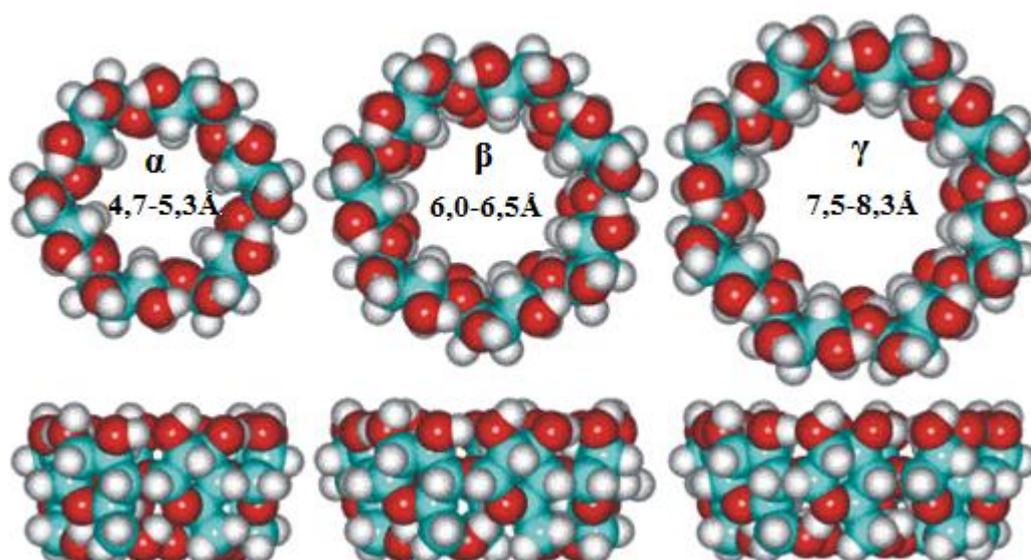
**Figura 2.2:** Característica estrutural das ciclodextrinas adaptado de ENGELDINGER, ARMSPACH e MATT, 2003.

A Tabela 2.1 mostra algumas propriedades físico-químicas das principais ciclodextrinas. Pode-se observar, através da tabela, que a  $\beta$ -CD possui baixa solubilidade em água, quando comparada aos outros tipos de CDs. A explicação para este efeito é que a molécula de  $\beta$ -CD apresenta um cinto secundário constituído de pontes de hidrogênio, e com isso forma-se uma estrutura rígida e estável.

**Tabela 2.1:** Propriedades físico-químicas das CDs (MATIOLI, MORAES e ZANIN, 2000; BARZAGAR *et al.*, 2009)

Propriedades	Alfa	Beta	Gama
Nº de unidades de glicose	6	7	8
Peso molecular (g)	$1,61 \cdot 10^{-21}$	$1,87 \cdot 10^{-21}$	$2,15 \cdot 10^{-21}$
Solubilidade em água (g/100 ml), 25 °C	14,5	1,85	23,2
Diâmetro interno da cavidade (Å)	4,7 – 5,3	6,0 – 6,5	7,5 – 8,3
Diâmetro externo da cavidade (Å)	14,6	15,4	17,5
Volume da cavidade (Å <sup>3</sup> )	17,4	26,2	47,2
Profundidade da cavidade (Å)	7,9	7,9	7,9
Nº de moléculas de água na cavidade	6	11	17
Ponto de fusão (°C)	275	280	275

A solubilidade das CDs aumenta rapidamente com a elevação da temperatura, o que permite uma recristalização fácil quando a temperatura diminui. A solubilidade das CDs varia com a adição das mais diversas misturas de solventes orgânicos e pode igualar ou variar com a temperatura (DUCHÊNE, DEBRUÈRES e BRÉTILLON, 1984). A  $\gamma$ -CD, por apresentar um diâmetro maior, é a mais solúvel das três (BERKERS *et al.*, 1991). A Figura 2.3 mostra as dimensões aproximadas das CDs.



**Figura 2.3:** Dimensões geométricas aproximadas das CDs (CHAPLIN, 2010).

### 2.3 Inclusão Molecular

Uma das características extraordinárias das CDs é a habilidade de formar complexos de inclusão com uma variedade de compostos, isto é, o aprisionamento de várias moléculas hóspedes dentro da cavidade de uma ciclodextrina (molécula hospedeira).

A necessidade mínima para formação desse complexo de inclusão é que a molécula hóspede deve se adequar inteiramente ou parcialmente dentro da cavidade da CD.

Atualmente, já se sabe de alguns efeitos que a inclusão, através da ciclodextrina, pode causar na molécula hospedeira, ou seja, no fármaco que se deseja complexar. Alguns desses efeitos são:

- Solubilização de drogas apolares (DUCHÊNE, WOUESSIDJEWÉ e PONCHEL, 1999);
- Inibição de efeitos colaterais relacionadas com a toxicidade da droga, com a diminuição da rejeição pelo organismo e aumento do efeito desta (SING, TIWARY e JAIN, 2009);
- Proteção e estabilização da droga frente a reações de hidrólise e oxidação (ABELLÁN *et al.*, 2008; SING, TIWARY e JAIN, 2009);
- Liberação controlada da droga, mantendo a concentração constante da mesma no organismo, aumentando o seu efeito ao longo do tempo (THATIPARTI e RECUM, 2009).

A inclusão ou complexação de fármacos pode servir para modificar a liberação do fármaco, ou permitir que num único comprimido se encontrem ingredientes quimicamente incompatíveis, princípio que pode ser utilizado na preparação de cremes, pomadas, aerossóis, supositórios, injetáveis ou emplastos (ZANETTI, 2006).

### 2.4 Método de Obtenção das Ciclodextrinas

A produção das ciclodextrinas consiste em duas fases. Primeiro, a enzima CGTase é produzida por um micro-organismo (*Bacillus macerans*, *Bacillus* sp alcalófilo, etc). O meio de cultivo contendo a enzima é filtrado para retirada das células microbianas. Em seguida, o meio é concentrado e a enzima purificada.

O amido parcialmente pré-hidrolizado é tratado com essa enzima, produzindo uma mistura de  $\alpha$ -,  $\beta$ - e  $\gamma$ -ciclodextrinas, juntamente com uma série de dextrinas lineares. Dependendo de qual CD é o principal produto da reação, é chamado de  $\alpha$ -,  $\beta$ - e  $\gamma$ -ciclodextrinas. Os produtos cíclicos e acíclicos, provenientes da degradação enzimática do amido, devem ser separados. Diferentes processos são utilizados para esse propósito. A separação da mistura pode ser realizada com a adição de um solvente orgânico apropriado. Isso irá resultar na precipitação dos complexos cristalinos, enquanto as dextrinas acíclicas permanecem livres no meio. Depois de uma filtração, os compostos cristalinos são decompostos pela remoção do solvente orgânico incluso por destilação (MATIOLI, MORAES e ZANIN, 2000).

A  $\beta$ -ciclodextrina é produzida industrialmente pelo processo de conversão não controlada (sem agentes complexantes), com subsequente sacarificação das dextrinas lineares do amido não convertido pela enzima amiloglicosidase.

A produção da  $\alpha$ -ciclodextrina é realizada por um processo de conversão controlada com a utilização de um agente complexante apropriado, como o ácido butírico ou decanol (SZEJTLI, 1988).

A  $\gamma$ -ciclodextrina é produzida pela conversão não controlada da produção de  $\beta$ -ciclodextrina, que contém, no efluente do processo, após extração da  $\beta$ -ciclodextrina, aproximadamente 8% de  $\gamma$ -ciclodextrina, 7% de  $\beta$ -ciclodextrina, 3%  $\alpha$ -ciclodextrina e 80% de glucose, maltose e outros oligossacarídeos. A solução é concentrada e, após tratamento em coluna de troca-iônica e gel, a  $\gamma$ -ciclodextrina é cristalizada.

## **2.5 Fármacos**

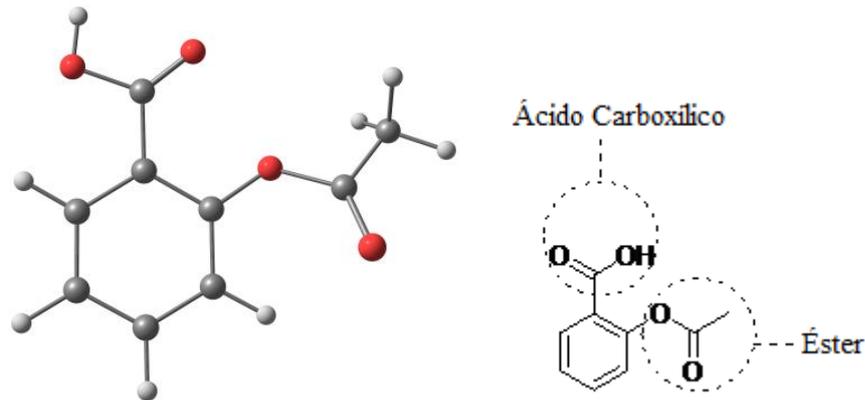
A seguir serão discutidas algumas propriedades importantes dos fármacos escolhidos para este trabalho. O critério para escolha desses baseou-se no uso cotidiano, em suas propriedades e aplicações e no caso do ácido acetilsalicílico e nimesulida em função de sua toxicidade.

### **2.5.1 Ácido Acetilsalicílico**

A forma mais estável do ácido acetilsalicílico (Figura 2.4) foi descrita pela primeira vez em 1897 pelo químico alemão Felix Hoffmann que desenvolveu o processo de acetilação do ácido salicílico, diminuindo a toxidade e tornando-o estável (ROBERTS e MORROW, 2002).

O ácido acetilsalicílico encontrado nas farmácias trata-se da forma comercial sintética de um composto chamado salicinato de metila, substância esta encontrada em plantas como o salgueiro e *Spirea ulmaria*. É utilizado desde as civilizações antigas contra dores de cabeça, febre, reumatismo e tremores (VIEGAS JR, BOLZANI e BARREIRO, 2006).

O nome comercial aspirina, dado pela empresa Bayer, tem origem da conjugação de “a”, de *acetil*, e “spir”, de *Spirea*, uma fonte natural de salicinato de metila.



**Figura 2.4.** Estrutura do ácido acetilsalicílico.

### **Mecanismo de Ação do Ácido Acetilsalicílico**

O ácido acetilsalicílico é um fármaco do grupo dos anti-inflamatórios não-esteróides e possui propriedades analgésicas e antipiréticas. Como todos os fármacos não-esteróides, sua ação é inibir a enzima cicloxigenase (COX).

Além do uso clínico, o ácido acetilsalicílico tem sido utilizado no tratamento de outras patologias, por exemplo, na área oncológica. Estudos recentes sugerem que o ácido acetilsalicílico pode inibir o crescimento tumoral (SAAD-HOSSNE *et al.*, 2006).

Esse medicamento também possui efeito antitrombótico. Estudos experimentais têm demonstrado que a aspirina pode ter propriedades antioxidantes, reduzindo a produção de superóxido pelas células endoteliais, induzida pela angiotensina II, causando relaxamento vascular e a diminuição da pressão arterial (RIDKER *et al.*, 2005).

### **Efeitos Toxicológicos**

O ácido acetilsalicílico é um medicamento amplamente utilizado pela população como um fármaco muito seguro, porém, pode causar diversos tipos de efeitos adversos.

A maioria dos efeitos adversos associados ao uso do ácido acetilsalicílico causam sintomas leves.

Entretanto, alguns estudos afirmam que o medicamento pode causar problemas mais graves, como (HILÁRIO *et al.*, 2006):

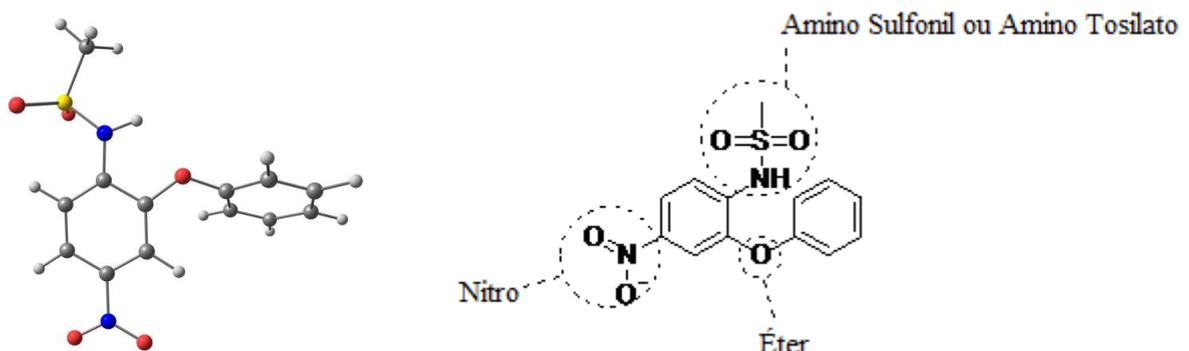
- Efeitos gastrointestinais - os mais comuns são náuseas e vômito, mas o uso prolongado pode causar doença péptica grave com sangramento e/ou úlcera perfurada, com risco de morte.
- Efeitos hepáticos - podem ocorrer diversos tipos de disfunções, incluindo nefrite intersticial, edema, hipertensão e insuficiência renal.

Alguns estudos recentes demonstram que o ácido acetilsalicílico pode causar problemas cardiovasculares, mas não se estabeleceu se o risco é específico do fármaco (HELIN-SALMIVAARA, 2006).

### 2.5.2 Nimesulida

A nimesulida (Figura 2.5) também é um medicamento da classe dos anti-inflamatórios não-esteróides, atua na inibição da enzima cicloxigenase, responsável pela síntese de substâncias envolvidas na inflamação, tais como as prostaglandinas. Este fármaco apresenta um radical sufonanilida em lugar de um radical carboxílico, diferindo assim da maioria dos compostos desta classe.

É utilizada como antipirético e analgésico, sendo fortemente empregada no tratamento de condições inflamatórias, associadas com artrites reumáticas, infecções da área respiratória e inflamações da cavidade oral (DASHORA *et al.*, 2007).



**Figura 2.5:** Estrutura da nimesulida.

## **Efeitos Toxicológicos**

A nimesulida, apesar de ser um fármaco mundialmente utilizado no Brasil e no exterior, apresenta algumas reações que são relatadas na literatura (ALVES, 2006), dentre as quais:

- Efeitos no trato gastrointestinal, como náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia;
- Efeitos hepáticos;
- Efeitos no sistema nervoso, como cefaléia, sonolência e vertigens.

Os casos mais graves de toxicidade com a nimesulida acontecem no fígado, principalmente em mulheres e ocorrem quando o paciente necessita do medicamento por um período prolongado.

### **2.5.3 Vitamina E**

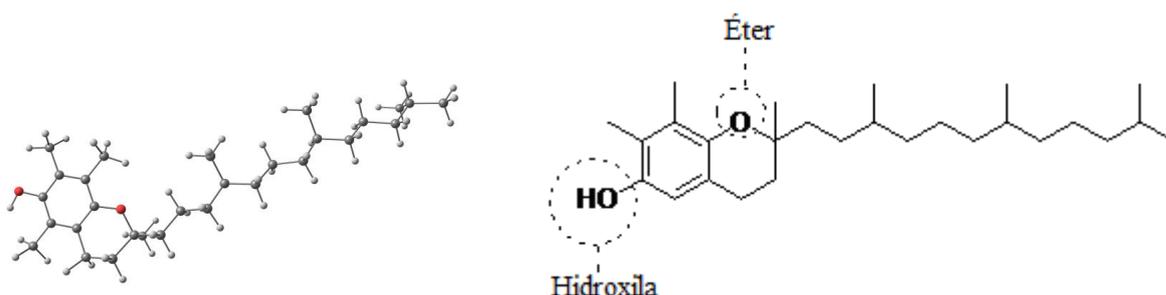
A vitamina E (Figura 2.6), é um antioxidante lipossolúvel que protege as lipoproteínas das membranas biológicas contra a oxidação (MONTERO *et al.*, 1999). Ela está presente naturalmente em alimentos do nosso cotidiano, em sementes oleaginosas, em vegetais verde-escuros, nos óleos vegetais e no germe de trigo. Além disso, também é encontrada em alimentos de origem animal, como gema de ovo e fígado.

Ela é considerada a primeira linha de defesa contra a deterioração lipídica e, conseqüentemente, impede a formação de hidroperóxidos devido a sua capacidade antioxidante (BATISTA, COSTA e PINHEIRO-SANT'ANA, 2007).

Esse poderoso antioxidante possui várias propriedades e indicações:

- Evita a oxidação das células;
- Previne o envelhecimento precoce (combatendo os radicais livres);
- Atenua o risco de doenças cardiovasculares;
- Fornece uma rápida cicatrização de feridas e queimaduras.

Estudos relatam que a ingestão de alimentos ricos em vitamina E pode reduzir a incidência de alguns tipos de câncer (CERQUEIRA, MEDEIROS e AUGUSTO, 2007).

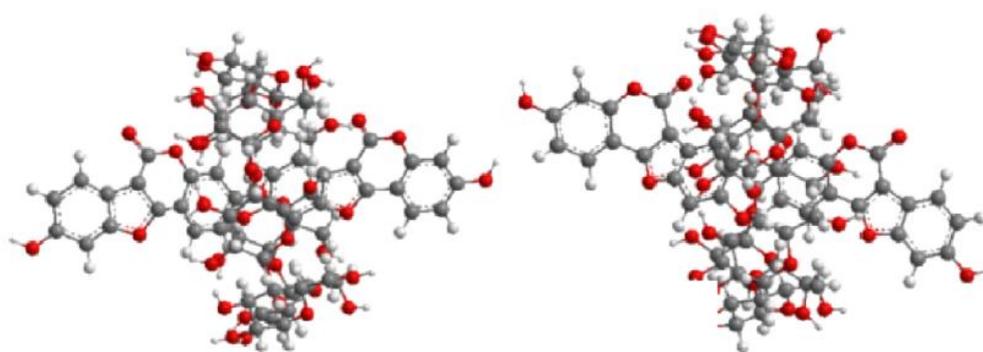


**Figura 2.6:** Estrutura da vitamina E.

## 2.6 Ciclodextrina para carregamento de fármacos

Para comprovar a eficiência dos complexos de ciclodextrinas associados a fármacos, alguns estudos encontram-se descritos no decorrer deste capítulo.

Através de estudos experimentais e teóricos, Franco e colaboradores (2008) mostraram que a associação do comestrol (fármaco que apresenta propriedades antioxidantes e estrogênicas) com a  $\beta$ -ciclodextrina (Figura 2.7) proporciona um grande aumento da solubilidade do fármaco em água. Com isso, sua entrega através da pele se torna mais fácil e rápida o que é bastante promissor já que a maioria dos receptores do comestrol encontra-se na derme e epiderme, e o fármaco, em sua forma livre, apresenta baixa solubilidade.



**Figura 2.7:** Complexo de inserção da  $\beta$ - ciclodextrina com comestrol (FRANCO *et al.*, 2008).

Podemos relatar também outro estudo experimental realizado por Abellán e colaboradores (2008), no qual buscaram uma solução para oxidação de flavonóides, processo que ocorre na caracterização de sua forma livre, que é realizada em meio ácido.

O estudo obteve resultados bastante significativos, utilizando os fármacos quercetina e a miricetina (flavonóides encontrados em legumes e frutas com propriedades farmacológicas tais como antioxidantes e anticarcinogênicos) complexados em  $\beta$ -ciclodextrina. A inclusão demonstrou não apenas a eficácia da ciclodextrina na proteção do fármaco contra a oxidação, como também o aumento da concentração e solubilidade dos flavonóides comparados ao meio livre.

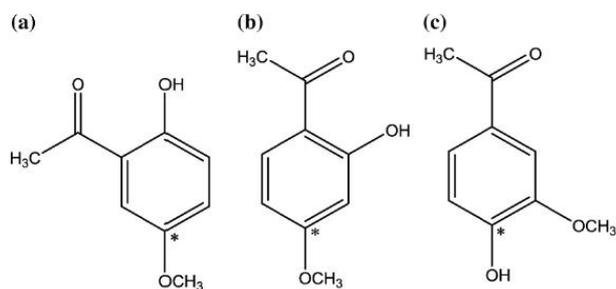
Nesse contexto, Sing, Tiwarry e Jain (2009) utilizaram a  $\beta$ -ciclodextrina no encapsulamento da colchicina. A colchicina é um medicamento altamente tóxico, possui propriedades anticancerígenas e é utilizada no tratamento de gota (doença reumatológica, inflamatória e metabólica, resultante da deposição de ácido úrico no sangue, tecidos e articulações), psoríase e queratoses.

O estudo mostrou, através de técnicas experimentais, que a inclusão da colchicina em  $\beta$ -ciclodextrina diminui a toxicidade, aumenta a permeação e o tempo de liberação na pele.

Com a intenção de diminuir toxicidade, aumentar a estabilidade, a concentração, a permeação cutânea e ainda conseguir obter uma liberação controlada do fármaco, sistemas para nanoencapsulamento estão sendo estudados, com o objetivo de que o medicamento alcance o local específico de atuação, sem causar nenhum dano e levando doses terapêuticas mais adequadas onde a atividade farmacológica é requerida.

Podemos citar ainda alguns estudos teóricos os quais utilizaram ciclodextrinas, um deles foi o realizado por Xing e colaboradores (2009). Nesse trabalho a molécula de  $\beta$ -ciclodextrina foi aproximada do fármaco *2'-hydroxyl-5'-methoxyacetophone* (HMA) (Figura 2.8 (a)) e de seus dois isômeros *2'-hydroxyl-4'-methoxyacetophone* (Figura 2.8 (b)) e *4'-hydroxy-3'-methoxyacetophenone* (Figura 2.8 (c)), esse medicamento possui inúmeras propriedades, dentre as quais, analgésica, antibacterial e anti-inflamatória. Porém, ele possui baixa solubilidade em água o que diminui o seu campo de aplicação farmacêutico. A inserção do medicamento na  $\beta$ -ciclodextrina tem, como finalidade, aumentar a sua solubilidade.

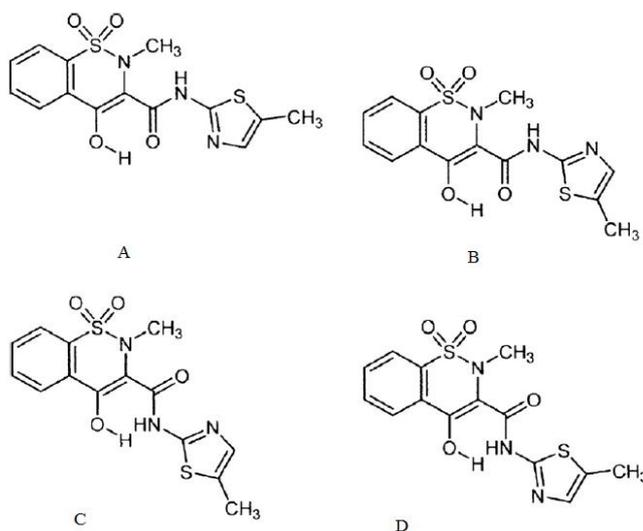
O estudo desenvolvido por Xing e colaboradores (2009) demonstrou, por meio de diversas configurações estabelecidas e dos valores de energia de ligação encontrados pode-se observar que o HMA tende a ficar mais estável nas configurações o qual foi aproximado da cavidade interna da  $\beta$ -ciclodextrina. O trabalho comprova a possibilidade de inclusão dos três isômeros na  $\beta$ -ciclodextrina e a sua grande importância em futuros trabalhos experimentais. Todos os cálculos foram realizados utilizando funcional híbrido B3LYP no programa GAUSSIAN 98.



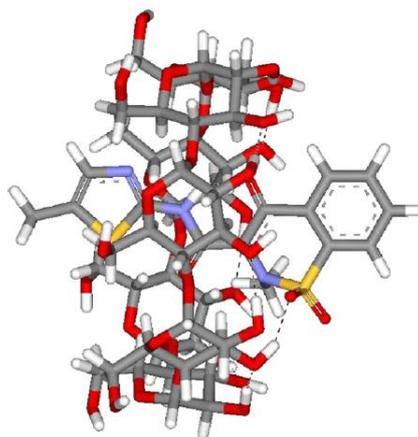
**Figura 2.8:** Estrutura do HMA e seus isômeros (XING *et al.*, 2009).

Outro estudo teórico notável foi o efetuado por Snor e colaboradores (2009) em que foi analisado a complexação do fármaco meloxicam (fármaco com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias pertencente à classe dos anti-inflamatórios não-esteróides) e suas várias formas tautoméricas (Figura 2.9) em  $\beta$ -ciclodextrina. O objetivo desse trabalho era entender como acontece a inserção e conformação do complexo de  $\beta$ -ciclodextrina e meloxicam e qual a configuração mais estável do conjunto. As diversas configurações estudadas todos os cálculos foram realizados com um funcional híbrido B3LYP no programa GAUSSIAN 03.

A partir dos resultados, os autores concluíram que a configuração mais estável foi com a droga dentro da cavidade da ciclodextrina como mostra a Figura 2.10 (SNOR *et al.*, 2009).



**Figura 2.9:** Estruturas moleculares do meloxicam (SNOR *et al.*, 2009).



**Figura 2.10:** Complexo de  $\beta$ -ciclodextrina com meloxicam estabilizado (SNOR *et al.*, 2009).

Da mesma forma, com o intuito de estudar sistemas de carregamento de fármacos Yahia e Khatmi (2009), analisaram a interação da  $\beta$ -ciclodextrina com a venlafaxina, medicamento antidepressivo da classe dos inibidores seletivos da receptação da serotonina e da noradrenalina. Esse trabalho foi realizado de maneira teórica e todos os cálculos foram efetuados através de métodos semiempíricos utilizando o programa ONIOM 2. Os resultados indicaram a provável estrutura mais estável, de  $\beta$ -ciclodextrina com a venlafaxina, o que é bastante considerável, pois esse tipo de informação é dificilmente alcançado experimentalmente. O estudo ainda deduz que a interação entre as moléculas se dá por pontes de hidrogênio que é bastante comum em sistemas que utilizam ciclodextrinas.

Contudo, apesar de existirem na literatura inúmeros trabalhos experimentais comprovando a eficiência da ciclodextrina na inclusão e complexação de fármacos, um número muito pequeno de trabalhos teóricos, envolvendo a teoria do funcional da densidade (DFT) está disponível, o que torna o presente trabalho inédito. Aplicando a DFT, podemos descrever com uma boa precisão as propriedades eletrônicas e estruturais do sistema, o que permite uma análise dos fenômenos, podendo até prever resultados e, através disso, auxiliar futuros estudos experimentais.

## 2.10 Aplicações das ciclodextrinas na indústria farmacêutica

Já existem inúmeras especialidades farmacêuticas contendo ciclodextrinas, encontradas, principalmente, no Japão e EUA (STELLA e RAJEWSKI, 1997). A Tabela 2.2 apresenta algumas formulações farmacêuticas comercializadas.

**Tabela 2.2:** Formulações Farmacêuticas Comercializadas contendo ciclodextrinas. (STELLA e RAJEWSKI, 1997)

<b>Fármaco</b>	<b>Nome Comercial</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>
<b><math>\alpha</math>-Ciclodextrina</b>		
Alprostadil	Rigidur®	Solução
Cefotrina-hexetil	Pansporin T®	Comprimido
PGE <sub>1</sub>	Prostavastin®	Solução
<b><math>\beta</math>-Ciclodextrina</b>		
Ácido Tiaprofênico	Surgamil®	Comprimido
Benexate	Ulgut®	Cápsula
Cefalosporina	Meiact®	Comprimido
Cetirizina	Cetirizin®	Comprimido
Clordiazepóxido	Transillium®	Comprimido
Dexametasona	Glymesason®	Pomada
Dextrometorfano	Rynathisol®	Xarope
Difenidramina	Stada-Travel®	Comprimido
Iodo	Mena-Gargle®	Solução Tópica
Nicotina	Nicorette®	Comprimido Sublingual
Nimesulida	Mesulid, Fast®, Aulin® e Beta®	Supositório, Granulado e Comprimido
Nitroglicerina	Nitropen®	Comprimido Sublingual
Óleo Gálico	Xund®, Tegra®	Drágeas
Omeprazol	Omebeta®	Comprimido
PGE <sub>2</sub>	Prostamon E®	Comprimido Sublingual
Piroxicam	Brexin®, Flogene®, Cicladon®	Comprimido, Solução, Granulado e Supositório
<b><math>\gamma</math>-Ciclodextrina</b>		
OP-1206	Opalmon®	Comprimido
<b>Hidroxiopropil-<math>\beta</math>-Ciclodextrina</b>		
Cisapride	Prepulsid®	Supositório
Hidrocortisona	Dexocort®	Solução
Indometacina	Indocollyre®	Solução Oftálmica
Itraconazol	Sporanox®	Solução
Mitomicina	MitoExtra®	Solução
<b>Hidroxiopropil-<math>\gamma</math>-Ciclodextrina</b>		
Diclofenaco	Voltaren Ophtalmic®	Solução Oftálmica
<b>Random Metil-<math>\beta</math>-Ciclodextrina</b>		
Cloranfenicol	Clorocil®	Solução Oftálmica
17 $\beta$ -estradiol	Aerodiol	Spray Nasal
<b>Sulfobutileter-<math>\beta</math>-Ciclodextrina</b>		
Voriconazol	VFend®	Solução
Ziprasidona	Geodon®	Solução

As ciclodextrinas podem ser modificadas se for introduzido um grupo funcional à sua estrutura. Isso ajuda a modificar as suas características físico-químicas e a capacidade de inclusão de moléculas. Alguns exemplos dessas modificações e sua aplicação na indústria estão presentes na Tabela 2.2.

A nimesulida fármaco, que foi utilizada no presente estudo, é um dos medicamentos listados pela Tabela 2.2 que já está disponível comercialmente encapsulado em  $\beta$ -ciclodextrina. Estudos realizados com a nimesulida encapsulada em  $\beta$ -ciclodextrina demonstraram a rápida ação do medicamento (PASSALI *et al.*, 2001; BOCANEGRA, SEIJAS e YBIRÍN, 2003; VIZZARDI *et al.*, 1998), diminuição das reações adversas gastrointestinais (FIORAVANTI *et al.*, 2002) e a manutenção do controle da dor quando (FIORAVANTI *et al.*, 2002; BOCANEGRA, SEIJAS e YBIRÍN, 2003) este é comparado com a sua forma livre ou com outros medicamentos. Por essa razão, sugere-se continuar estudando as propriedades de cada sistema e suas formas de interação com a realização de trabalhos experimentais e teóricos, para que assim a nanomedicina evolua cada vez mais com novos medicamentos, melhorando a qualidade de vida do paciente e auxiliando médicos e profissionais da área.

### 3 METODOLOGIA

A simulação computacional faz uso do conhecimento sobre um problema e incorpora-o em um modelo matemático, o qual fornece mais informações sobre o sistema. A sua importância se dá por ter demonstrado ser de grande valor na obtenção de informações acuradas sobre a estrutura molecular, auxiliando no planejamento e interpretação dos experimentos.

O uso de métodos *ab initio* tem crescido a cada dia e auxiliado na investigação, em nível molecular, de diversos fenômenos. Para o estudo de mecanismos de reação, estes métodos se apresentam como uma ferramenta extremamente útil, uma vez que é possível utilizá-los, tanto para estimar propriedades cinéticas e termodinâmicas, quanto na investigação da estrutura e reatividade de possíveis intermediários reacionais e estados de transição.

Os métodos *ab initio* (do latim “do início”) se propõem a prever as propriedades de sistemas atômicos e moleculares, usando para isso a mecânica quântica e diversas aproximações que serão discutidas ao longo deste trabalho.

#### 3.1 Equação de Schrödinger para um sistema de muitos corpos

A equação de Schrödinger é uma equação diferencial cuja solução é uma função de onda. Sabendo que as propriedades de um sistema são descritas por sua função de onda, a equação de Schrödinger, independente do tempo, será descrita com o intuito de descrever as propriedades do estado fundamental.

$$\hat{H}(\vec{r}, \vec{R})\psi(\vec{r}, \vec{R}) = E\psi(\vec{r}, \vec{R}) \quad (3.1)$$

onde

$$\hat{H}(\vec{r}, \vec{R}) = \hat{T}_i(\vec{R}) + \hat{V}_{ii}(\vec{R}) + \hat{T}_e(\vec{R}) + \hat{V}_{ee}(\vec{r}) + \hat{V}_{ie}(\vec{r}, \vec{R}) \quad (3.2)$$

sendo

$\hat{H}(\vec{r}, \vec{R})$  o hamiltoniano do sistema;

$$T_i(\vec{R}) = \sum_k \frac{\vec{P}_k^2}{2M_k} \text{ o operador energia cinética dos íons;}$$

$$V_{ii}(\vec{R}) = \frac{1}{2} \sum_{kk'} \frac{Z_k Z_{k'}}{R_k R_{k'}} \text{ o potencial de interação íon-íon;}$$

$$\hat{T}_e(\vec{r}) = \sum_i \frac{P_i^2}{2} \text{ o operador energia cinética dos elétrons;}$$

$$\hat{V}_e(\vec{r}) = \frac{1}{2} \sum_{ij} \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} \text{ a energia de interação elétron-elétron;}$$

$$\hat{V}_{ie}(\vec{r}, \vec{R}) = \sum_{ki} \frac{Z_k}{|\vec{R}_k - \vec{r}_i|} \text{ o potencial de interação íon-elétron;}$$

$\psi(\vec{r}, \vec{R})$  é a função de onda do sistema, E é a energia total do sistema.

A equação de Schrödinger é insolúvel para sistemas com muitos corpos, isto é, não possui solução analítica exata. Portanto, é necessário utilizar aproximações para poder descrevê-la corretamente.

### 3.2 Aproximação de Born Oppenheimer

Dentro desta aproximação, o movimento dos núcleos e dos elétrons pode ser tratado separadamente, assim o desacoplamento dos movimentos eletrônicos e nucleares pode ser utilizado para descrever, de forma aproximada, o movimento dos sólidos e moléculas.

Desse modo, a função de onda de muitos corpos pode ser descrita como o produto de funções de onda:

$$\psi(\vec{r}, \vec{R}) = \phi(\vec{R}) \chi(\vec{r}, \vec{R}) \quad (3.3)$$

onde

$\phi(\vec{R})$  é a função de onda nuclear;

$\chi(\vec{r}, \vec{R})$  é a função de onda eletrônica, dependente da posição dos elétrons;

Substituindo a equação (3.3) na equação (3.1), a equação fica com a seguinte forma

$$\hat{H}_{e+i} \psi(\vec{r}, \vec{R}) = (\hat{V}_i(\vec{R}) + \hat{T}_e(\vec{r}) + \hat{V}_e(\vec{r}) \hat{V}_{ie}(\vec{r}, \vec{R})) \psi(\vec{r}, \vec{R}) = E_{e+i} \psi(\vec{r}, \vec{R}), \quad (3.4)$$

$$\left[ \sum_k \frac{P_k^2}{2M_k} + E_{e+i}(\vec{R}) \right] \phi(\vec{R}) = E \phi(\vec{R}), \quad (3.5)$$

Obtém-se, através dessas equações, a energia de Bohrn Oppenheimer do sistema  $E_{e+i}$  e o Hamiltoniano eletrônico  $H_{e+i}$  que depende das coordenadas nucleares e descreve a superfície de energia potencial para o sistema.

Esse hamiltoniano eletrônico é utilizado na equação de para separação dos movimentos nucleares (3.5) e eletrônicos (3.4).

Essa aproximação pode ser feita uma vez que a razão entre as massas é suficientemente pequena e a escala temporal dos elétrons é muito diferente dos núcleos. Para um movimento nuclear os elétrons se rearranjam instantaneamente. Sendo assim, consideramos os núcleos fixos e resolvemos a parte eletrônica do problema.

### 3.3 Teoria do Funcional da Densidade

A Teoria do Funcional da Densidade é considerada um dos métodos *ab initio* (primeiros princípios) mais bem sucedidos na física do estado sólido devido à alta eficiência computacional e aos bons resultados fornecidos, com um tempo de execução e custos computacionais relativamente baixos comparados ao Monte Carlo Quântico ou Hartree-Fock. Através da DFT, a energia total  $E$  do sistema passa a ser escrita como um funcional da densidade eletrônica  $\rho(\vec{r})$ , desta forma,  $E[\rho(\vec{r})]$ . A vantagem está no fato de que a densidade depende somente de três variáveis e, além disso, é uma quantidade mais simples de ser interpretada e menos abstrata que a função de onda do sistema.

A fundamentação da DFT está em dois teoremas propostos em 1964 por Walter Kohn e seu aluno francês Pierre Hohenberg. Esses teoremas estabeleceram a conexão entre a densidade eletrônica e a equação de Schrödinger para muitas partículas. Dessa maneira, com a densidade eletrônica do sistema no estado fundamental, obtém-se a energia do estado fundamental, de maneira exata, e as demais propriedades eletrônicas do sistema.

Então, o primeiro teorema de Hohenberg-Kohn (HK) apresenta-se da seguinte forma:

**Teorema 1:** A densidade de carga do estado fundamental  $\rho(\vec{r})$  é determinada de modo unívoco, a menos de uma constante aditiva, a partir do potencial externo  $V_{ext}(\vec{r})$ .

Uma vez que  $\rho(\vec{r})$  é a densidade do estado fundamental (não degenerado) para um sistema de N elétrons sujeitos a um potencial externo  $V_1(\vec{r})$  correspondente ao estado fundamental  $\psi_1$ , caracterizado por um hamiltoniano  $\hat{H}_1$  e com uma energia  $E_1$ , temos:

$$E_1 = \langle \psi_1 | \hat{H}_1 | \psi_1 \rangle \quad (3.6)$$

Em que:

$$\langle \psi_1 | \hat{H}_1 | \psi_1 \rangle = \langle \psi_1 | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \psi_1 \rangle + \langle \psi_1 | \hat{V}_{ext1} | \psi_1 \rangle \quad (3.7)$$

em que  $\hat{H}_1$  é o hamiltoniano total correspondente a  $V_1(\vec{r})$  e  $\hat{T}$  e  $\hat{V}_{ee}$  são os operadores cinético e energia de interação elétron-elétron, respectivamente. E,

$$\hat{V}_{ext1} = \sum_{i=1}^N V_1(\vec{r}_i) \quad (3.8)$$

Lembrando que:

$$\langle \psi_1 | \hat{V}_{ext1} | \psi_1 \rangle = \sum_{i=1}^N \int d\vec{r}_1 \dots \int d\vec{r}_N \psi_1(\vec{r}_1 \dots \vec{r}_N) V_1(\vec{r}_i) \psi_1^*(\vec{r}_1 \dots \vec{r}_N) \quad (3.9)$$

e fazendo o uso da propriedade da função delta de Dirac, podemos reescrever a expressão (3.9) da seguinte forma:

$$\langle \psi_1 | \hat{V}_{ext1} | \psi_1 \rangle = \sum_{i=1}^N \int d\vec{r}_1 \dots \int d\vec{r}_N \psi_1(\vec{r}_1 \dots \vec{r}_N) \int d\vec{r} \delta(\vec{r} - \vec{r}_i) V_1(\vec{r}) \psi_1^*(\vec{r}_1 \dots \vec{r}_N) \quad (3.10)$$

ou

$$\langle \psi_1 | \hat{V}_{ext1} | \psi_1 \rangle = \int V_1(\vec{r}) \underbrace{\sum_{i=1}^N \int d\vec{r}_1 \dots \int d\vec{r}_{i-1} \int d\vec{r}_{i+1} \dots \int d\vec{r}_N \psi_1^* \delta(\vec{r} - \vec{r}_i) \psi_1}_{=\rho(\vec{r})} \quad (3.11)$$

Assim, podemos escrever,

$$\langle \psi_1 | \hat{V}_{ext1} | \psi_1 \rangle = \int d\vec{r} \rho(\vec{r}) V_1(\vec{r}) \quad (3.12)$$

Logo:

$$E_1 = \int V_1(\vec{r}) \rho(\vec{r}) d\vec{r} + \langle \psi_1 | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \psi_1 \rangle \quad (3.13)$$

Supondo agora que existe um segundo potencial externo  $V_2(\vec{r})$ , necessariamente diferente de  $V_1(\vec{r}) + cte$ , que resulta numa hamiltoniana  $\hat{H}_2$ , num estado  $\psi_2$  que fornece a mesma  $\rho(\vec{r})$ . Temos:

$$E_2 = \int V_2(\vec{r}) \rho(\vec{r}) d\vec{r} + \langle \psi_2 | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \psi_2 \rangle \quad (3.14)$$

Desde que  $\psi$  é assumida como sendo não degenerada, o princípio variacional de Rayleigh-Ritz resulta em:

$$\begin{aligned} E_1 < \langle \psi_2 | \hat{H}_1 | \psi_2 \rangle &= \int V_1(\vec{r}) \rho(\vec{r}) d\vec{r} + \langle \psi_2 | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \psi_2 \rangle \\ &= E_2 + \int \{V_1(\vec{r}) - V_2(\vec{r})\} \rho(\vec{r}) d\vec{r} \end{aligned} \quad (3.15)$$

Da mesma forma,

$$\begin{aligned} E_2 < \langle \psi_1 | \hat{H}_2 | \psi_1 \rangle &= \int V_2(\vec{r}) \rho(\vec{r}) d\vec{r} + \langle \psi_1 | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \psi_1 \rangle \\ &= E_1 + \int \{V_2(\vec{r}) - V_1(\vec{r})\} \rho(\vec{r}) d\vec{r} \end{aligned} \quad (3.16)$$

Da soma das equações (15) e (16) resulta o paradoxo:

$$E_1 + E_2 < E_1 + E_2 \quad (3.17)$$

A partir disso, conclui-se que não existe um segundo potencial diferente de  $V_1(\vec{r}) + cte$  que resulte na mesma  $\rho(\vec{r})$ . Assim, o primeiro teorema diz que a densidade  $\rho(\vec{r})$  do estado fundamental deve conter as mesmas informações que a função de onda no

estado em questão. Além disso,  $\rho(\vec{r})$  determina o número de elétrons, N:

$$N = \int \rho(\vec{r}) d\vec{r} \quad (3.18)$$

Assim  $\rho(\vec{r})$  determina simultaneamente N e  $V_{ext}(\vec{r})$  e todas as propriedades do estado fundamental, por exemplo, a energia cinética  $T[\rho]$ , a energia potencial  $V[\rho]$  e a energia total  $E[\rho]$ , que é chamada funcional da densidade de carga ou funcional da energia, dada por:

$$E[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] + V_{ext}[\rho] \quad (3.19)$$

Podemos agrupar em um único termo  $T[\rho]$  e  $V_{ee}[\rho]$  que será chamado de funcional de Hohenberg-Kohn  $F_{HK}[\rho]$ . Reescrevendo novamente a equação (3.14), tem-se:

$$E[\rho] = V_{ext}[\rho] + F_{HK}[\rho] \quad (3.20)$$

em que o  $F_{HK}[\rho]$  depende somente da densidade, ou seja, é independente do potencial externo.

O segundo teorema de HK baseia-se no princípio variacional da energia, sendo escrito como:

**Teorema 2:** *O valor mínimo do funcional da energia é a energia do estado fundamental e a densidade com a qual se obtém esse mínimo é a densidade exata de uma partícula no estado fundamental.*

Para provar esse teorema, considera-se  $\tilde{\rho}(\vec{r})$  como uma densidade tentativa para o problema de interesse tendo potencial  $V_{ext}(\vec{r})$ , hamiltoniano  $H$  e a função de onda tentativa normalizada para um dado número N de elétrons representados por  $\tilde{\psi}$ . Assim,

$$E[\tilde{\rho}] = \langle \tilde{\psi} | \hat{H} | \tilde{\psi} \rangle = F_{HK}[\tilde{\rho}] + \int \tilde{\rho}(\vec{r}) V_{ext}(\vec{r}) d\vec{r} \geq \langle \psi_0 | \hat{H} | \psi_0 \rangle = E_0[\rho] \quad (3.21)$$

Isso significa que para qualquer densidade tentativa  $\tilde{\rho}(\vec{r})$ , que não for a densidade do

estado fundamental  $\rho_0(\vec{r})$ , tem-se que  $E_0[\rho_0(\vec{r})] < E[\tilde{\rho}]$ , conforme afirma o segundo teorema de HK. Ou seja, o segundo teorema expressa que  $E[\tilde{\rho}]$  é um funcional de  $\tilde{\rho}(\vec{r})$ , cujo valor mínimo é obtido através da densidade eletrônica do estado fundamental.

Como  $\rho_0(\vec{r})$  determina  $\psi_0$  e  $\tilde{\rho}(\vec{r})$  determina  $\tilde{\psi}$ , assumindo que tanto  $\rho_0(\vec{r})$  como todos os  $\tilde{\rho}(\vec{r})$  são determinados por algum potencial externo, de acordo com o teorema variacional, tem-se:

$$E[\psi_0] < E[\psi] \quad (3.22)$$

$$\langle \psi_0 | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \psi_0 \rangle + \langle \psi_0 | \hat{V}_{ext} | \psi_0 \rangle < \langle \psi | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \psi \rangle + \langle \psi | \hat{V}_{ext} | \psi \rangle \quad (3.23)$$

$$F[\rho_0] + \langle \psi_0 | \hat{V}_{ext} | \psi_0 \rangle < F[\tilde{\rho}] + \langle \psi | \hat{V}_{ext} | \psi \rangle \quad (3.24)$$

$$E[\rho_0] < E[\tilde{\rho}] \quad (3.25)$$

Assim pode-se ressaltar que esses dois teoremas garantem que, encontrada a densidade de carga, as principais propriedades do sistema estarão descritas. No entanto, o segundo teorema não fornece uma maneira prática de efetuar os cálculos de energia total. E, portanto, para efetuar esses cálculos, faz-se necessário resolver as equações de Kohn-Sham (KS).

As equações autoconsistentes de KS, desenvolvidas em 1965, são muito similares às de Hartree para partículas únicas a uma descrição aproximada da estrutura eletrônica de átomos. É a partir delas que se torna possível obter a densidade eletrônica do estado fundamental do sistema. Na aproximação de KS, a energia cinética  $T$  (primeiro termo da equação (3.19)) é dividida em duas partes: uma delas representa a energia cinética de um gás de partículas não interagentes  $T_s$  e a outra descreve a energia de correlação  $V_c$ . O potencial elétron-elétron  $V_{ee}$  (segundo termo da equação (3.19)) por sua vez, também pode ser escrito como uma soma de dois termos:  $V_H$  e  $V_x$ , em que o primeiro termo descreve a interação coulombiana entre os elétrons, também chamados de potencial de Hartree e o segundo termo a interação de troca (*exchange*).

Com essa descrição, a energia pode ser escrita como um funcional da densidade da seguinte forma,

$$E[\rho] = \underbrace{T_s[\rho] + V_c[\rho]}_{T[\rho]} + \underbrace{V_H[\rho] + V_x[\rho]}_{V_{ee}[\rho]} + V_{ext}[\rho] \quad (3.26)$$

em que se pode unir o segundo e o quarto termo da expressão (3.23) em um único termo, chamado de potencial de troca-correlação (*exchange-correlation*), ou seja,  $V_{xc}[\rho] = V_x[\rho] + V_c[\rho]$ . Assim, reescrevendo a expressão (3.23), tem-se:

$$E[\rho] = T_s[\rho] + \int \rho(\vec{r}) V_{ext}(\vec{r}) d\vec{r} + V_{xc}[\rho] + \frac{e^2}{8\pi\epsilon_0} \iint \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}d\vec{r}', \quad (3.27)$$

O funcional acima está associado a um sistema de elétrons que não interagem entre si, pois o termo  $T_s[\rho]$  não corresponde à energia cinética do sistema real. O termo  $V_{xc}[\rho]$  é mais complexo porque é nele que estão contidas todas as informações excluídas dos outros termos.

A condição de mínimo para o funcional da energia  $\delta E[\rho(\vec{r})] = 0$  deve ser restrita, pois existe um vínculo, fazendo com que o número de elétrons do sistema seja constante. O vínculo no número de elétrons pode ser expresso da seguinte forma:

$$\int d\vec{r} \rho(\vec{r}) - N = 0 \quad (3.28)$$

e esse vínculo será incluído na equação para a energia total através de um multiplicador de Lagrange,  $\mu$ . O funcional a ser minimizado será:

$$E[\rho(\vec{r})] - \mu \left[ \int d\vec{r} \rho(\vec{r}) - N \right] \quad (3.29)$$

E nesse caso o multiplicador de Lagrange é o potencial químico do sistema. Para encontrarmos o mínimo da equação (3.29), que consiste em fazer as derivadas funcionais em torno da densidade eletrônica e, por fim para igualar essas quantidades a zero, deve-se proceder da seguinte maneira:

$$\frac{\delta}{\delta\rho} \left\{ E[\rho] - \mu \left[ \int \rho(\vec{r}) d\vec{r} - N \right] \right\}_{\rho=\rho_0} = 0 \quad (3.30)$$

Para facilitar a compreensão da derivação das equações de KS, é conveniente iniciar com um caso mais simples, por exemplo, o caso de N elétrons não interagentes submetidos a um potencial externo  $V_{ext}(\vec{r})$ . Portanto, a expressão (3.30) torna-se:

$$E[\rho] = T_s[\rho] + V_{ext}[\rho] \quad (3.31)$$

$$E[\rho] = T_s[\rho] + \int \rho(\vec{r}) V_{ext}(\vec{r}) d\vec{r} \quad (3.32)$$

Substituindo (31) em (30) e minimizando, obtém-se:

$$\frac{\delta T_s[\rho_0]}{\delta \rho_0} + V_{ext}(\vec{r}) - \mu = 0 \quad (3.33)$$

Escrevendo  $T_s[\rho_0] = -\frac{\hbar^2}{2m} \sum_i \int \phi_i^* \nabla^2 \phi_i d\vec{r}$ , em que  $\phi_i$  representam as funções de onda de um elétron e dada a densidade de carga do estado fundamental para um sistema não interagente,

$$\rho_0^s = \sum_{i=1}^N |\phi_i(\vec{r})|^2 \quad (3.34)$$

a solução da equação (3.32) pode ser obtida resolvendo a equação de Schrödinger de uma única partícula,

$$\left[ -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V_{ext}(\vec{r}) \right] \phi_i(\vec{r}) = \varepsilon_i \phi_i(\vec{r}) \quad (3.35)$$

A energia do estado fundamental é dada pela soma dos autovalores,

$$E[\rho_0] = T_s[\rho_0] + \int \rho_0(\vec{r}) V_{ext}(\vec{r}) d\vec{r} = \sum_{i=1}^N \varepsilon_i \quad (3.36)$$

Para o caso de elétrons interagentes, mas que serão mapeados por um sistema auxiliar não interagente a minimização será efetuada substituindo a energia dada pela expressão (3.27) na equação (3.30). Tem-se,

$$\frac{\delta}{\delta\rho} \left\{ T_s[\rho] + \int \rho(\vec{r}) V_{ext}(\vec{r}) d\vec{r} + V_{xc}[\rho] + \frac{e^2}{8\pi\epsilon_0} \iint \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r}-\vec{r}'|} d\vec{r}d\vec{r}' - \mu \left[ \int \rho(\vec{r}) d\vec{r} - N \right] \right\} = 0 \quad (3.37)$$

O processo de minimização leva à expressão:

$$\frac{\delta T_s[\rho_0]}{\delta\rho_0} + \frac{\delta V_{xc}[\rho_0]}{\delta\rho_0} + V_{ext}(\vec{r}) + \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \int \frac{\rho_0(\vec{r}')}{|\vec{r}-\vec{r}'|} d\vec{r}' - \mu = 0 \quad (3.38)$$

As equações (3.32) e (3.37) são similares. A diferença entre elas é basicamente que na equação (3.32) existe um potencial externo  $V_{ext}(\vec{r})$ , enquanto que na equação (3.37), temos um potencial efetivo dado por:

$$V_{eff}(\vec{r}) = V_{ext}(\vec{r}) + \frac{\delta V_{xc}[\rho_0]}{\delta\rho_0} + \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \int \frac{\rho_0(\vec{r}')}{|\vec{r}-\vec{r}'|} d\vec{r}' \quad (3.39)$$

em que, por definição, usa-se,  $V_{xc}(\vec{r}) = \frac{\delta V_{xc}[\rho_0]}{\delta\rho_0}$ . O potencial da equação (3.38) é conhecido

como potencial de Kohn-Sham.

Portanto, a equação (3.34) para um sistema de elétrons interagentes fica agora:

$$\left[ -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V_{eff}(\vec{r}) \right] \phi_i(\vec{r}) = \epsilon_i \phi_i(\vec{r}) \quad (3.40)$$

em que

$$\rho_0(\vec{r}) = \sum_{i=1}^N |\phi_i(\vec{r})|^2 \quad (3.41)$$

As expressões (3.38), (3.39) e (3.40) são conhecidas como as equações de KS, as funções  $\phi_i(\vec{r})$  são os orbitais de KS e as energias  $\epsilon_i$  são os correspondentes autovalores de KS. Aqui, os orbitais  $\phi_i(\vec{r})$  são completamente diferentes dos  $\psi$ . Os  $\phi_i(\vec{r})$  são autofunções de elétrons não-interagentes individuais.

A equação (3.40) não pode ser resolvida sem o conhecimento prévio da função  $\phi_i(\vec{r})$ ,

pois para construir  $V_{eff}(\vec{r})$  é preciso conhecer  $\rho_0(\vec{r})$  que depende dos  $\phi_i(\vec{r})$ . Assim, trata-se de um problema de autoconsistência.

O procedimento mais adequado (dentro da DFT) para a determinação da densidade do estado fundamental é:

- Propor um valor inicial  $\rho_i(\vec{r})$  para a densidade do estado fundamental  $\rho_0(\vec{r})$ ;
- Construir um potencial efetivo  $V_{eff}(\vec{r})$ ;
- Resolver a equação (3.34), determinando as funções  $\phi_i(\vec{r})$ ;
- Com as funções  $\phi_i(\vec{r})$ , determinar uma nova densidade  $\rho_N(\vec{r})$
- Comparar a nova densidade com a densidade anterior (N-1), se  $\rho_N(\vec{r}) \approx \rho_{N-1}(\vec{r})$ , então  $\rho_N(\vec{r})$  é a densidade procurada, caso contrário, o ciclo recomeça utilizando uma nova  $\rho(\vec{r})$  para a densidade inicial e assim por diante até que a convergência seja alcançada.

Após a determinação autoconsistente de  $\rho_0(\vec{r})$ , a energia total do estado fundamental pode ser obtida em função dos autovalores  $\varepsilon_i$ .

Para derivar a expressão para a energia do estado fundamental, escreve-se uma equação análoga à expressão (3.35), ou seja:

$$\sum_{i=1}^N \varepsilon_i = T_s[\rho_0] + \int \rho_0(\vec{r}) V_{eff}(\vec{r}) d\vec{r} \quad (3.42)$$

Substituindo o valor de  $V_{eff}(\vec{r})$  dado em (3.38) na equação (3.27) para  $\rho = \rho_0$ , tem-se:

$$E[\rho] = T_s[\rho] + \int \left[ V_{eff}(\vec{r}) - \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}' - V_{xc}(\vec{r}) \right] \rho_0(\vec{r}) d\vec{r} \quad (3.43)$$

$$+ \frac{e^2}{8\pi\epsilon_0} \iint \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}d\vec{r}' + V_{xc}[\rho_0]$$

Usando (3.42) na equação (3.43), chega-se à expressão para a energia total do estado fundamental:

$$E[\rho_0] = \sum_{i=1}^N \varepsilon_i - \frac{e^2}{8\pi\varepsilon_0} \iint \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r}-\vec{r}'|} d\vec{r}d\vec{r}' - \int \rho_0(\vec{r})V_{xc}(\vec{r})d\vec{r} + V_{xc}[\rho_0] \quad (3.44)$$

A expressão (3.44) mostra que a energia do estado fundamental não é simplesmente a soma dos autovalores de KS. Além disso, esses autovalores, assim com as respectivas autofunções, não apresentam um significado físico bem definido. Para obter os orbitais de KS (autofunções) e seus respectivos valores, resolve-se a equação (3.40) que é do tipo de Schrödinger auxiliar de uma única partícula, cuja utilidade é determinar as autofunções que permitem o cálculo da densidade eletrônica real do sistema no seu estado fundamental.

### 3.4 Potencial de Troca e Correlação

A DFT é, em princípio, exata, mas quando aplicada em sistemas reais, certas aproximações devem ser usadas para o potencial de troca-correlação, uma vez que esse não é conhecido. Para contornar essa dificuldade, dois tipos principais de aproximações são feitos para a energia de troca e correlação: aproximação da densidade local (do inglês: “*Local Density Approximation*” – LDA) e aproximação de gradientes generalizados (do inglês: “*Generalized Gradient Approximation*” – GGA).

#### 3.4.1 Aproximação LDA (*Local Density Approximation*)

Nesta aproximação, o funcional da energia de troca e correlação é puramente local e para sistemas com densidade eletrônica uniforme, ela é exata. Portanto, espera-se que ela descreva bem os sistemas em que a densidade eletrônica varie lentamente com a posição.

A energia de troca e correlação é dada por

$$E_{xc}[\rho] = \int e_{xc}(\vec{r})\varepsilon_{xc}(\rho(\vec{r}))d\vec{r} \quad (3.45)$$

onde  $\varepsilon_{xc}(\rho)$  é a energia de troca e correlação de densidade constante  $\rho(\vec{r})$ .

A LDA tende a superestimar os valores de energia de ligação. No entanto, ela é muito precisa em se tratando da determinação de comprimentos de ligação, apresentando um erro de apenas 1% em comparação com o valor experimental.

### 3.4.2 Aproximação GGA (*Generalized Gradient Approximation*)

Essa aproximação é normalmente utilizada conforme o formalismo de KS, que é mais elaborado e considera aspectos não-locais de densidade eletrônica. Consiste em escrever a densidade de troca-correlação não só em função da densidade  $\rho(\vec{r})$ , mas também utiliza seu gradiente de densidade,

$$E_{xc}[\rho] = \int f(\rho(\vec{r}), \nabla\rho(\vec{r})) d^3r \quad (3.46)$$

As aproximações LDA e GGA apresentam propriedades bastante particulares, por isso a escolha depende do sistema físico que se pretende estudar.

### 3.5 Pseudopotencial

O pseudopotencial foi introduzido originalmente com o objetivo de simplificar os cálculos de estrutura eletrônica pela eliminação dos estados eletrônicos de caroço.

As vantagens do uso de pseudopotenciais são que eles podem substituir os elétrons do caroço e as funções de ondas são suaves, simplificando os cálculos.

Considerando que os estados eletrônicos das moléculas dividem-se em dois tipos: os de caroço e os de valência. Os de caroço estão fortemente ligados e mais próximos ao núcleo e permanecem quase inalterados mesmo quando o átomo é submetido a diferentes ambientes químicos. Já os de valência são responsáveis pelas ligações químicas. Assim, pode-se analisar somente os graus de liberdade dos elétrons de valência em cálculos de propriedades eletrônicas de moléculas e sólidos, sendo que se deve levar em consideração a ortogonalidade entre os estados de caroço e os estados de valência, e isso é feito, utilizando pseudopotenciais.

Nesse trabalho serão utilizados os pseudopotenciais ab initio de norma conservada, que são gerados a partir do cálculo de função de onda atômica de todos os elétrons. Isso é realizado, utilizando a DFT e assumindo a aproximação de um átomo esfericamente blindado, resolvendo autoconsistentemente a equação radial de KS (HOHENBERG; KOHN, 1964).

$$\left[ -\frac{1}{2} \frac{d^2}{dr^2} + \frac{l(l+1)}{2r^2} - V[n; r] \right] rR_{nl}(r) = \varepsilon_{nl} rR_{nl}(r) \quad (3.47)$$

onde  $R_{nl}(r)$  é a função de onda atômica de todos os elétrons de valência,  $n, l$  são os números

quânticos principal e momento angular, respectivamente,  $V[n; r]$  é a soma dos potenciais iônicos, de Hartree e de troca e correlação e são dados por:

$$V(n; r) = -\frac{Z}{r} + V_{Hartree}[n; r] + V_{xc}(n(r)) \quad (3.48)$$

onde  $n(r)$  é a soma das densidades eletrônicas.

Os pseudopotenciais de norma conservada devem satisfazer algumas condições:

- As pseudofunções de onda de valência (PV), que forem geradas utilizando pseudopotencial, não devem conter nodos, pois se almeja funções de onda mais suaves, e não são conveniente as oscilações decorrentes dos nodos ;
- A pseudofunção de onda radial, normalizada com momento angular  $l$ , deve ser igual a função de onda radial de todos os elétrons (FE) normalizada acima de um raio de corte  $r_c$  escolhido;

$$R_l^{PV}(r) = R_l^{FE}(r) \quad r > r_c \quad (3.49)$$

- A carga contida na esfera de raio  $r_c$  é igual, utilizando qualquer uma das duas funções de onda (conservação da norma);

$$\int_0^{r_c} |R_l^{PV}(r)|^2 r^2 dr = \int_0^{r_c} |R_l^{FE}(r)|^2 r^2 dr \quad (3.50)$$

- Os autovalores de todos os elétrons de valência e do pseudopotencial devem ser iguais, ou seja,  $\varepsilon_l^{PV} = \varepsilon_l^{FE}$ .

Pode se dizer que o pseudopotencial é de norma conservada se ele obedece às quatro condições descritas acima (BACHELET, HAMANN e SCHULUTER, 1982).

Tendo em mãos a pseudofunção de onda e adotando a aproximação da esfera blindada, pode-se encontrar o pseudopotencial, utilizando a inversão da equação radial de Schrödinger.

$$V_b^{PV}(r) = \varepsilon_l - \frac{l(l+1)}{2r^2} + \frac{1}{2rR_l^{PV}(r)} \frac{d^2}{dr^2} [rR_l^{PV}(r)] \quad (3.51)$$

Para que o pseudopotencial seja contínuo, deve ser obedecida à seguinte condição: a pseudofunção de onda deve apresentar derivadas primeiras e segundas contínuas acima do  $r_c$ .

Evitando com isso um pseudopotencial com singularidade na origem, a pseudofunção de onda deve se comportar como um  $r^l$  próximo da origem.

Os efeitos na blindagem dos elétrons de valência vão depender do ambiente onde eles estiverem colocados. No entanto, se forem removidos os efeitos nos elétrons de valência, alcançar-se-à um pseudopotencial iônico que independe do ambiente, e dessa forma pode-se garantir uma boa transferibilidade para o pseudopotencial. Para calcular esse efeito, é retirado o potencial de Hartree ( $V_H^{PV}$ ) e o potencial de troca e correlação ( $V_{XC}$ ), dos elétrons de valência do potencial blindado, ficando apenas o pseudopotencial iônico.

$$V_{ion,l}^{PV}(\vec{r}) = V_{src,l}^{PV}(\vec{r}) - V_{Hartree}^{PE}(\vec{r}) - V_{xc}^{PE}(\vec{r}) \quad (3.52)$$

O pseudopotencial iônico é dependente do momento angular da pseudofunção de onda, sendo que cada momento angular  $l$  sentirá um potencial diferente. Então, o pseudopotencial iônico terá a seguinte forma:

$$\hat{V}_{ion,l}^{PV}(\vec{r}) = V_{ion,loc}^{PV}(\vec{r}) + \sum_l V_{nloc}(\vec{r}) \hat{P}_l \quad (3.53)$$

onde  $V_{ion,loc}^{PV}(\vec{r})$  é o potencial local e  $\hat{P}_l$  é o operador de projeção para o momento angular  $l$ , e

$$V_{nloc,l}(\vec{r}) = V_{ion,l}^{PV}(\vec{r}) - V_{ion,loc}^{PV}(\vec{r}) \quad (3.54)$$

é o potencial não local (semilocal) para a componente do momento angular  $l$  e  $\hat{P}_l$  projeta a  $l$ -ésima componente do momento angular da função de onda. Pode-se transformar o potencial semilocal (3.52) em um potencial não local. Para isso, pode-se utilizar o procedimento de Kleinman e Bylander (BYLANDER e KLEINMAN, 1987).

$$V_{nlocal,l}^{KB}(r) = \frac{|V_{nlocal,l}(r)\phi_l^{PV}\rangle\langle\phi_l^{PV,0}|V_{nlocal,l}(r)|}{\langle\phi_l^{PV,0}|V_{loc,l}(r)|\phi_l^{PV}\rangle} \quad (3.55)$$

onde  $V_{nloc}$  é o potencial da equação (3.52),  $\phi_l^{PV}$  é a pseudofunção de onda atômica, incluindo a componente do momento angular para a qual o pseudopotencial foi calculado. Esta separação do pseudopotencial em local e não local aumenta muito a eficiência de códigos computacionais que utilizam essa ferramenta, como o programa SIESTA (SOLER *et al.*, 2002), o qual foi utilizado para realização deste trabalho.

### 3.5.1 Pseudopotencial de Troullier – Martins

O pseudopotencial de Troullier-Martins (TROULLIER e MARTINS, 1991) é um pseudopotencial suave, que garante uma rápida convergência da energia total do sistema e,

por conseqüência, uma rápida convergência das propriedades que dizem respeito às funções de base. Essa convergência deve ocorrer sem considerar a escolha particular da estrutura do cristal, de sua constante de rede ou de alguma posição atômica interna.

Para gerar um pseudopotencial mais suave, será utilizado o procedimento de Kerker (KERKER, 1980) no qual se pode gerar e parametrizar pseudopotenciais de norma conservada (BACHELET, HAMANN e SCHULUTER, 1982). Para começar, deve-se fazer com que a pseudofunção de onda dentro do raio de corte  $r_c$  seja uma função analítica, que se comporta como  $r^l$  para  $r$  pequeno e não tem nodos.

Sendo assim, a pseudofunção de onda de Kerker é:

$$R_l^{PV}(r) = \begin{cases} R_l^{FE} & \text{se } r \geq r_c \\ r^l e^{p(r)} & \text{se } r \leq r_c \end{cases} \quad (3.56)$$

onde  $p(r)$  é um polinômio de ordem  $n=4$

$$p(r) = c_0 + \sum_{i=2}^n c_i r_i \quad (3.57)$$

e o coeficiente  $c_1$  é excluído para evitar a singularidade do pseudopotencial blindado em  $r = 0$ .

Os outros quatro coeficientes são determinados a partir das condições de pseudopotencial de norma conservada (BACHELET, HAMANN e SCHULUTER, 1982).

Pela inversão da equação radial de Schroedinger, é obtido o pseudopotencial blindado,

$$V_{b,l}^{PV} = \begin{cases} V^{FE}(r) & \text{se } r \geq r_c \\ \varepsilon_l + \frac{l(l+1)p'(r)}{2r} + \frac{p''(r) + [p'(r)]^2}{2} & \text{se } r \leq r_c \end{cases} \quad (3.58)$$

A pseudofunção de onda  $R_l^{PV}(r)$  e o pseudopotencial blindado  $V_{scr}^{PV}(r)$  são funções analíticas dentro do  $r_c$ .

Troullier Martins (TM) (TROULLIER e MARTINS, 1991) generalizam o procedimento de Kerker, aumentando a ordem do polinômio  $p(r)$  de ordem 4 em  $r$ , para ordem 6 em  $r_2$ .

Os coeficientes  $c_n$  são obtidos das condições:

$$p(r) = c_0 + c_2 r^2 + c_4 r^4 + c_6 r^6 + c_8 r^8 + c_{10} r^{10} + c_{12} r^{12} \quad (3.59)$$

Com esses procedimentos, obtêm-se pseudopotenciais que podem ter raios de corte maiores que os de Kerker (KERKER, 1980). Assim, a convergência é bem mais rápida como mostra o trabalho de Troullier Martins, através de vários exemplos.

### 3.6 Funções de Base

Para descrever um orbital é necessário resolver as equações de KS. E para isso necessitamos de uma base. Contudo, para se obter bons resultados, um grande número de funções de onda são necessárias para descrever cada orbital, o que envolve um alto custo computacional. Por isso, é indispensável o uso de métodos que tendam a diminuir esse gasto computacional. Uma alternativa para isso é o uso de bases localizadas (SOLER *et al.*, 2002). A sua desvantagem é a falta de uma sistematização para otimizar o cálculo variacional, o que torna necessário um maior cuidado no ajuste das bases para cada tipo de átomo. Mesmo assim, ótimos resultados são obtidos com o uso desse método.

Os orbitais atômicos numéricos são eficientes, pois permitem uma boa liberdade variacional com um número muito pequeno de funções sem perder uma localidade. Eles são obtidos através da resolução da equação de Schrödinger para pseudoátomos isolados, com as mesmas aproximações para sólidos ou moléculas (SOLER *et al.*, 2002). As funções de base, localizadas, são determinadas através da aplicação de condições de contorno, ou da multiplicação dos orbitais do átomo livre por uma dada função de corte (FAGAN, 2003). As características fundamentais desses orbitais são tamanho, alcance e forma radial.

### 3.7 Método de realização dos cálculos

Para estudar a interação da ciclodextrina com fármacos, foram realizados cálculos de primeiros princípios, baseados na DFT (teoria do funcional da densidade) (HOHENBERG e KOHN, 1964). Para isso, foi utilizado o programa SIESTA (SOLER *et al.*, 2002). O potencial de troca e correlação foi descrito através da aproximação do gradiente generalizado GGA de acordo com parametrização de Perdew, Burke e Ernzerhof (PERDEW, BURKE e ERNZERHOF, 1996). A escolha do termo de troca e correlação se deve a testes realizados com LDA os quais apresentaram energias de ligação elevadas, justamente por a LDA superestimar esses valores.

E também utilizando a aproximação GGA as energias de ligação ficaram mais próximas de outros trabalhos teóricos (XING et al., 2009; SNOR et al., 2009; YAN et al., 2007; YAHIA e KHATMI, 2009).

Para descrever as funções de onda, foram utilizadas bases *double- $\zeta$*  mais um orbital de polarização (DZP). Foi empregado um pseudopotencial suave de norma conservada de Troullier Martins (TROULLIER e MARTINS, 1991), e o critério de convergência para as forças atômicas foi de 0,05 eV/Å e o *energy shift* de 0,05 eV.

## 4 RESULTADOS

A associação de fármacos a ciclodextrina (CD) tem como objetivo o controle e a estabilidade da droga, e também facilitar a entrega do mesmo em um local ou órgão específico.

Alguns trabalhos experimentais (FRANCO *et al.*, 2008; ABÉLLAN *et al.*, 2008; SHING; TIWARY; JAIN, 2009) e teóricos (XING *et al.*, 2009; SNOR *et al.*, 2009) tentam compreender o comportamento dos fármacos interagindo com ciclodextrinas. No entanto, o entendimento da ciclodextrina com os fármacos: ácido acetilsalicílico, nimesulida e vitamina E, do ponto de vista teórico ainda é pouco estudado.

Para este estudo, usou-se  $\alpha$  e  $\beta$  – ciclodextrinas e a escolha deve-se ao diâmetro das cavidades internas das moléculas e também por serem as mais utilizadas para o carreamento de fármacos. Em todos os cálculos, foi utilizado o critério de convergência das forças de 0,05 eV/Å a fim de encontrar a estrutura mais estável.

A molécula de ciclodextrina foi aproximada dos fármacos com diferentes configurações, e a energia de ligação foi calculada através da seguinte equação,

$$E_L = [E_T(\text{ciclo} + \text{fárm.}) - E_T(\text{ciclo}) - E_T(\text{fárm.})] \quad (4.1)$$

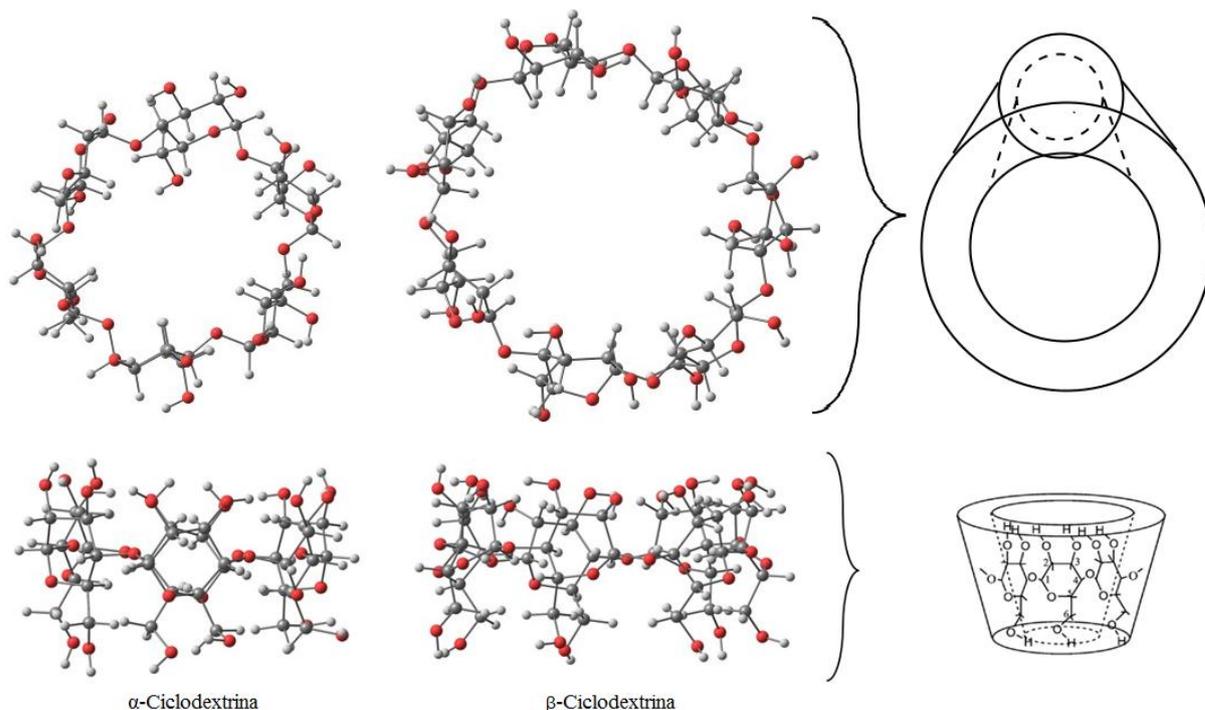
onde  $E_T(\text{ciclo} + \text{fárm.})$  é a energia total do complexo, isto é, a energia total da molécula de ciclodextrina mais a energia total do fármaco,  $E_T(\text{ciclo})$  é a energia total da ciclodextrina e  $E_T(\text{fárm.})$  é a energia total do fármaco.

A seguir, apresentam-se os resultados encontrados para  $\alpha$  e  $\beta$ -ciclodextrinas, interagindo com os fármacos, ácido acetilsalicílico, nimesulida e vitamina E.

### 4.1 Ciclodextrinas

Neste trabalho, foram avaliadas as propriedades eletrônicas e estruturais das  $\alpha$  e  $\beta$ -ciclodextrinas, utilizadas na interação com os fármacos. Para isso, as estruturas da  $\alpha$  e  $\beta$ -ciclodextrinas foram otimizadas (Figura 4.1) com relaxação total dos átomos. Os níveis de energia eletrônicos para a  $\alpha$  e  $\beta$ -ciclodextrinas são apresentados na Figura 4.2, juntamente com os plots da densidade de carga para os respectivos HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) e LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*).

A diferença HOMO-LUMO (*gap*) observada para  $\alpha$ -ciclodextrina foi de 5,83 eV, valor próximo ao encontrado na literatura (LIU *et al.*, 2001) de 7,29 eV. A divergência entre os valores ocorre pela desigualdade dos métodos, pois o estudo realizado por Liu (2001) utilizou o código computacional PM3 que usa métodos semiempíricos. Já, para  $\beta$ -ciclodextrina, o valor da diferença HOMO-LUMO foi de 5,34 eV.



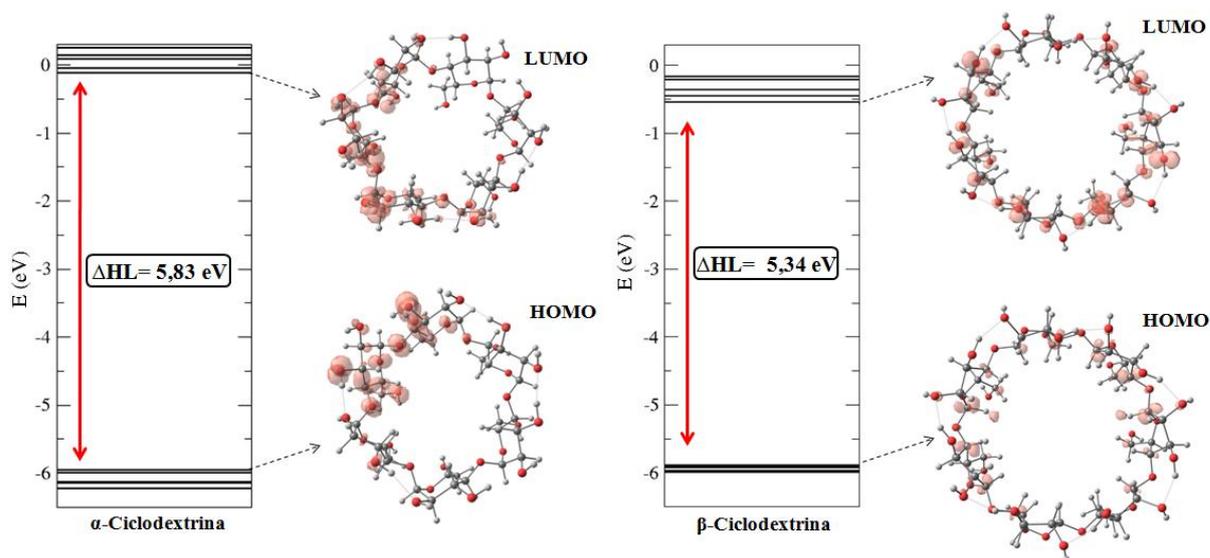
**Figura 4.1:** Estruturas otimizadas da  $\alpha$  e  $\beta$ -ciclodextrina.

As distâncias interatômicas da molécula de  $\alpha$ -ciclodextrina e também o valor experimental determinados por difração de raios-X (HINGERTY e SAENGER, 1976<sup>1</sup>) estão listadas na Tabela 4.1. A tabela indica ainda as distâncias interatômicas da  $\beta$ -ciclodextrina, bem como os seus respectivos valores experimentais (STEINER e KOELNER, 1994<sup>2</sup>; XING *et al.*, 2009<sup>3</sup>)

**Tabela 4.1:** Distâncias de Ligação das moléculas de  $\alpha$  e  $\beta$ -Ciclodextrinas (STEINER e KOELNER, 1993; HINGERTY e SAENGER, 1976; XING *et al.*, 2009;);

Distâncias de Ligação	$\alpha$ -CD (Å)	Valor Experimental <sup>1</sup> (Å)	Erro (%)	$\beta$ -CD (Å)	Valor Experimental <sup>2,3</sup> (Å)	Erro (%)
C-C	1,53	1,51 ( $\pm 0,03$ %)	1	1,54	1,52 ( $\pm 0,03$ %)	1
O-C	1,42	1,42 ( $\pm 0,03$ %)	0	1,41	1,42 ( $\pm 0,03$ %)	0,7
O-H	0,98	0,95 ( $\pm 0,03$ %)	3	0,98	0,95 ( $\pm 0,03$ %)	3

Os resultados apresentados na Tabela 4.1 demonstram que cálculos empregando a DFT (Teoria do Funcional da Densidade), método escolhido para realização deste trabalho, são eficazes para esse tipo de sistema, pois as diferenças encontradas em relação ao valor experimental são muito pequenas.



**Figura 4.2:** Níveis de energia e plots da densidade de carga eletrônica para os orbitais HOMO e LUMO (isosuperfície  $1,50 \cdot 10^{-3} \text{ e}/\text{\AA}^3$ ) da molécula  $\alpha$  e  $\beta$ -ciclodextrina.

Do ponto de vista da estrutura eletrônica, observa-se que a maior contribuição para a formação do orbital HOMO está distribuída sobre os átomos de oxigênio e de carbono das moléculas, enquanto o LUMO está localizado nos átomos de oxigênio e hidrogênio.

## 4.2 Fármacos: Propriedades Estruturais e Eletrônicas

A seguir, serão descritas as propriedades eletrônicas e estruturais do ácido acetilsalicílico, nimesulida e vitamina E, fármacos que foram utilizados na interação com a  $\alpha$  e  $\beta$ -ciclodextrinas.

### 4.2.1 Ácido Acetilsalicílico (ASS)

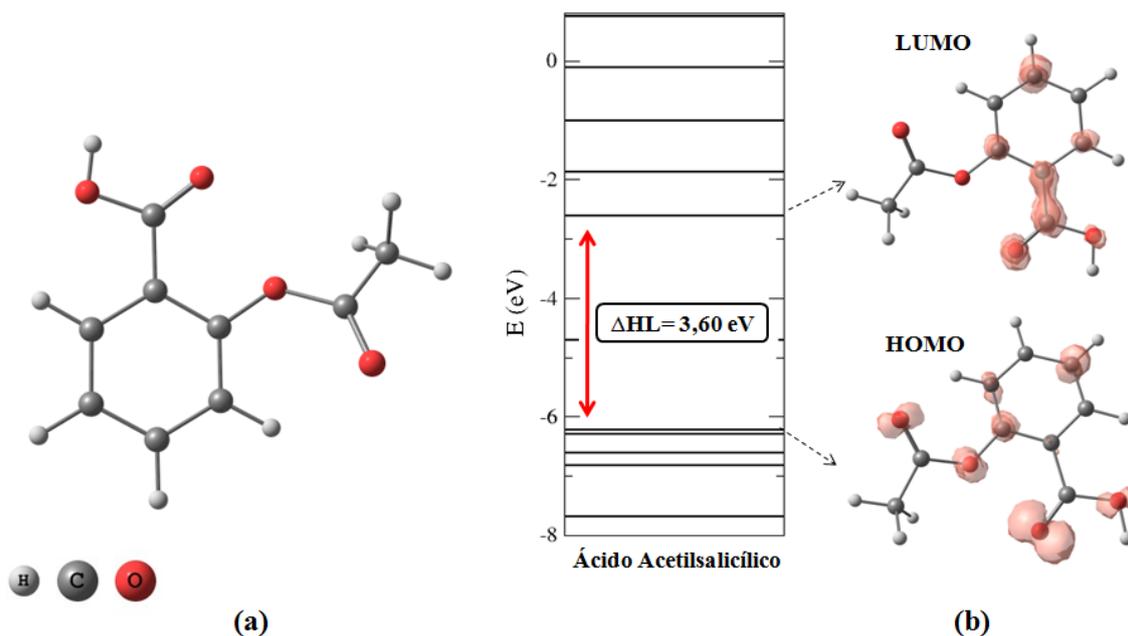
A estrutura otimizada do ácido acetilsalicílico pode ser vista através da Figura 4.3 e as distâncias interatômicas comparadas com o valor experimental determinados pela técnica difração de raios-X (BOCZAR *et al.*, 2003; BINEV, STAMBOLIYSKA e BINEV, 1996) encontram-se na Tabela 4.2.

**Tabela 4.2:** Distâncias interatômicas da molécula de ácido acetilsalicílico comparados com o valor experimental (BOCZAR *et al.*, 2003<sup>1</sup>; BINEV, STAMBOLIYSKA e BINEV, 1996<sup>2</sup>).

Distância de Ligação	Valor Teórico (Å)	Valor Experimental <sup>1,2</sup> (Å)	Erro
C-C	1,41	1,38 ( $\pm 0,05$ %)	2 %
C-H	1,10	0,95 ( $\pm 0,05$ %)	10,6 %
C-O	1,30	1,31 ( $\pm 0,05$ %)	0,7 %

Os valores listados na Tabela 4.2 indicam que uma boa concordância entre os dados experimentais e teóricos. Isso confirma que o método é confiável e eficaz para a realização de cálculos com esse tipo de sistema.

A Figura 4.3 (b) exibe também os níveis eletrônicos de energia para o ácido acetilsalicílico, tendo os plots da densidade de carga esboçados para HOMO e LUMO. A diferença de energia entre os estados HOMO-LUMO (*gap*) observada para esse fármaco é de 3,60 eV.



**Figura 4.3:** (a) Estrutura atômica otimizada do ácido acetilsalicílico; (b) níveis de energia do ácido acetilsalicílico com as densidades de carga para os orbitais HOMO e LUMO (isosuperfície  $4,50 \cdot 10^{-3} \text{ e/Å}^3$ ).

Através do plot de carga da molécula de ácido acetilsalicílico, nota-se que tanto a orbital HOMO quanto a orbital LUMO estão localizadas entre os átomos de carbono e oxigênio, exceto sobre os átomos de hidrogênio do ácido acetilsalicílico.

### 4.2.2 Nimesulida

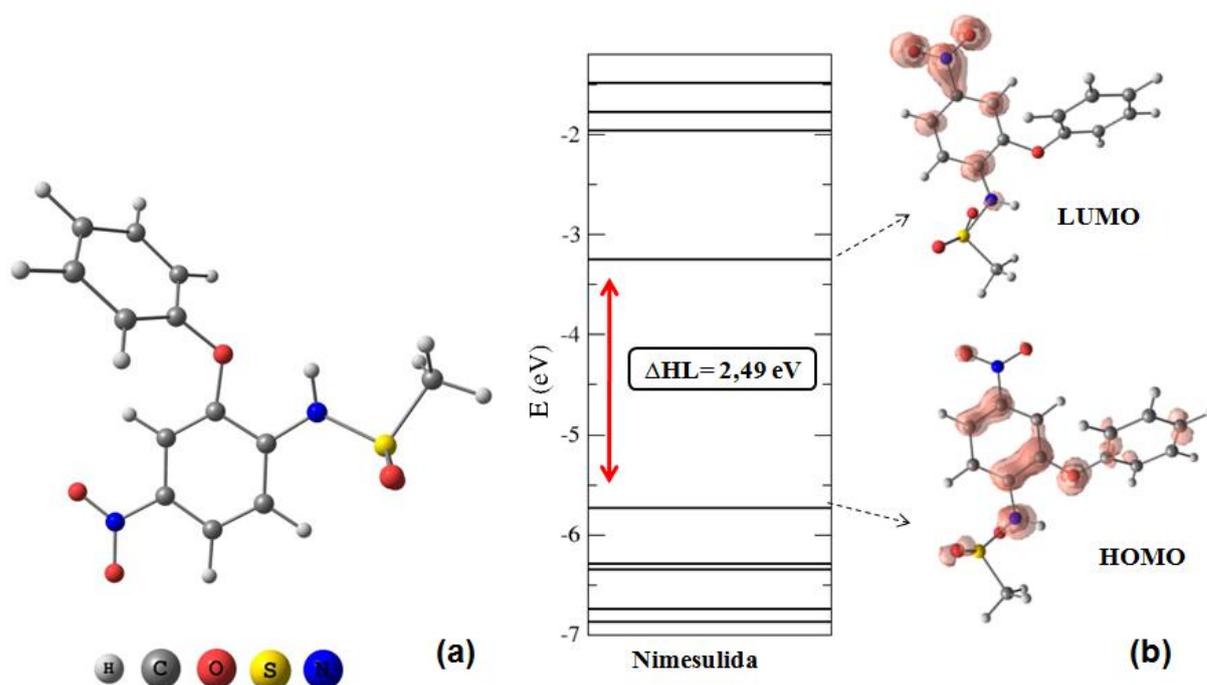
A Figura 4.4 (a) apresenta a estrutura relaxada da nimesulida e as suas principais distâncias interatômicas em comparação com seus respectivos valores experimentais obtidos pelo método difração de raios-X (BHATTACHARYA *et al.*, 2010) que estão dispostos na Tabela 4.3.

Os níveis de energia eletrônicos para a nimesulida são apresentados na Figura 4.4 (b), tendo os plots da densidade de carga esquematizados para HOMO e LUMO. A diferença de energia entre os estados HOMO-LUMO (*gap*) observada para esse fármaco é de 2,49 eV, valor muito próximo ao encontrado por Zanella (2007) de 2,65 eV, que utilizou LDA na realização do cálculo e, por isso, deve-se à pequena diferença encontrada entre os valores, Cada aproximação LDA ou GGA (aproximação escolhida para realização do presente estudo) apresenta propriedades bastante particulares. A LDA, por exemplo, tende a superestimar os valores de energia de ligação, e é muito precisa se tratando da determinação de comprimentos de ligação. Por isso, a escolha do método varia conforme o sistema que se pretende estudar.

**Tabela 4.3:** Distâncias interatômicas da molécula de nimesulida comparados com o valor experimental (BHATTACHARYA *et al.*, 2010<sup>1</sup>).

Distância de Ligação	Valor Teórico (Å)	Valor Experimental <sup>1</sup> (Å)	Erro (%)
S-O	1,49	1,44 (± 0,03 %)	3
S-N	1,73	1,66 (± 0,03 %)	4
S-C	1,80	1,80 (± 0,03 %)	0
O-C	1,39	1,42 (± 0,03 %)	2
N-C	1,43	1,42 (± 0,03 %)	0,7

Com base nos dados exibidos na Tabela 4.3, nota-se que a diferença entre os valores experimentais e teóricos é pequena, e que todos os valores possuem um erro menor que 3%.



**Figura 4.4:** (a) Estrutura atômica otimizada da nimesulida; (b) níveis de energia da nimesulida com as densidades de carga para os orbitais HOMO e LUMO (isosuperfície  $0,002608 \text{ e}/\text{\AA}^3$ ).

Analisando os plots de densidade de carga da molécula, é possível ver que a contribuição para a formação dos orbitais HOMO está nos átomos de carbono, oxigênio e o LUMO está localizado no grupamento nitro da molécula.

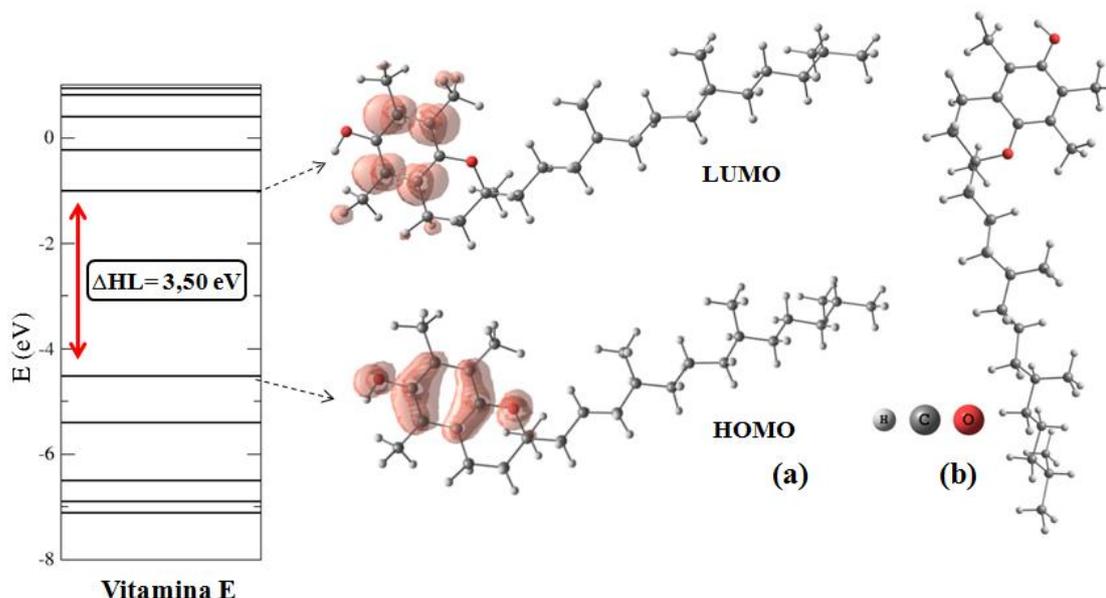
#### 4.2.3 Vitamina E

A estrutura otimizada da molécula de vitamina E pode ser vista por meio da Figura 4.5 (a) e suas distâncias interatômicas comparadas com seus respectivos valores experimentais adquiridos pelo método de difração de raios-X (BURTON e INGOLD,1981; SINGH *et al.*, 2009) encontram-se dispostas na Tabela 4.4.

Já os níveis de energia eletrônicos para a mesma encontram-se demonstrados na Figura 4.5 (b) com seus plots da densidade de carga para HOMO e LUMO, respectivamente. A diferença de energia entre os estados HOMO-LUMO (*gap*) observada para esse fármaco é de 3,50 eV.

**Tabela 4.4:** Distâncias interatômicas da molécula de vitamina E comparados com o valor experimental (BURTON e INGOLD,1981<sup>1</sup>; SINGH *et al.*, 2007<sup>2</sup>).

Distâncias de Ligação	Valor Teórico (Å)	Valor Experimental <sup>1,2</sup> (Å)	Erro (%)
C-O	1,40	1,41 (± 0,04 %)	1
O-H	0,97	0,95 (± 0,04 %)	2
C-H	1,10	0,95 (± 0,04 %)	13,6



**Figura 4.5:** (a) Estrutura atômica otimizada da vitamina E; (b) níveis de energia da vitamina E com as densidades de carga para os orbitais HOMO e LUMO (isosuperfície  $0,002608 \text{ e}/\text{Å}^3$ ).

Pode-se observar, através dos plots de densidade de carga, que ocorre uma maior concentração da carga HOMO e LUMO na parte cíclica da molécula de vitamina E, diferenciando apenas no caso da carga LUMO onde não se encontra concentração de carga nos átomos de oxigênio presentes na molécula.

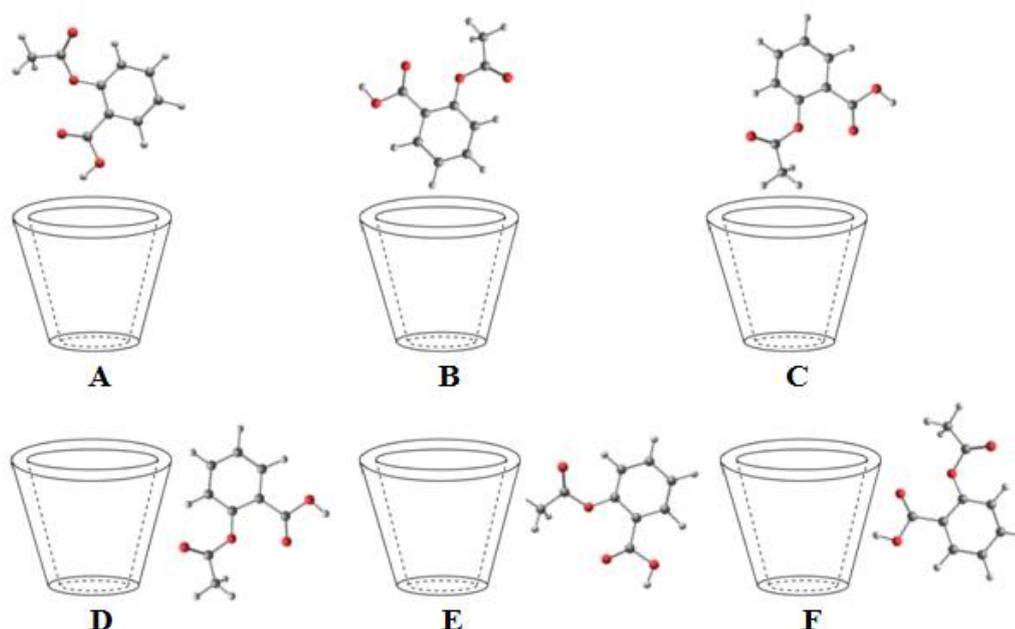
### 4.3 Interação das Ciclodextrinas com Fármacos: Propriedades Estruturais e Eletrônicas

Cada ciclodextrina apresenta uma determinada habilidade para formar complexos de inclusão com moléculas específicas, capacidades essas que dependem do ajuste adequado da molécula hóspede na cavidade hidrofóbica da mesma. A formação dos complexos de inclusão é determinada pelas características das moléculas hóspedes, como a polaridade, o tamanho e a geometria e devem ser adequados às características hidrofóbicas e ao tamanho da cavidade da ciclodextrina.

Com a intenção de estudar a interação e a complexação das ciclodextrinas com os fármacos, ácido acetilsalicílico, nimesulida e vitamina E, foram analisados diversos arranjos configuracionais.

#### 4.3.1 Interação da $\alpha$ -Ciclodextrina com o Ácido Acetilsalicílico

Na Figura 4.6, encontram-se esquematizadas as configurações mais estáveis realizadas para a  $\alpha$ -ciclodextrina, interagindo com o ácido acetilsalicílico.

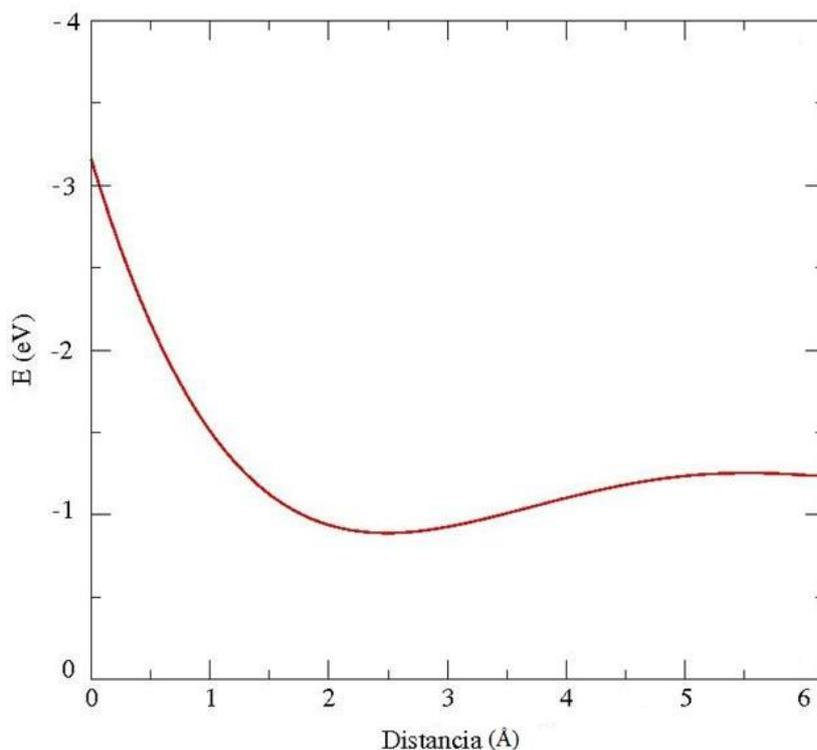


**Figura 4.6:** Esquema das configurações realizadas para  $\alpha$ -ciclodextrina interagindo com a molécula de ácido acetilsalicílico.

A Figura 4.6 apresenta as seis configurações, nomeadas de A, B, C, D, E e F, analisadas com o objetivo de avaliar as propriedades eletrônicas do sistema e de buscar o complexo de inclusão mais estável. Na configuração A, foi aproximado o grupamento ácido carboxílico; na B, o anel aromático; e em C, o grupamento éster. Em todos os sistemas, o ácido acetilsalicílico foi aproximado da cavidade interna da  $\alpha$ -ciclodextrina. Nas demais configurações D, E e F, os diferentes grupamentos da molécula de ácido acetilsalicílico foram aproximados da cavidade externa da  $\alpha$ -ciclodextrina. Em D, foi aproximado o anel aromático; em E, o grupamento éster; e em F, o grupamento ácido carboxílico.

No estudo de todos os arranjos configuracionais, tanto da  $\alpha$ -ciclodextrina como os da  $\beta$ -ciclodextrina, foram realizadas variações na distância de interação da ciclodextrinas com os fármacos.

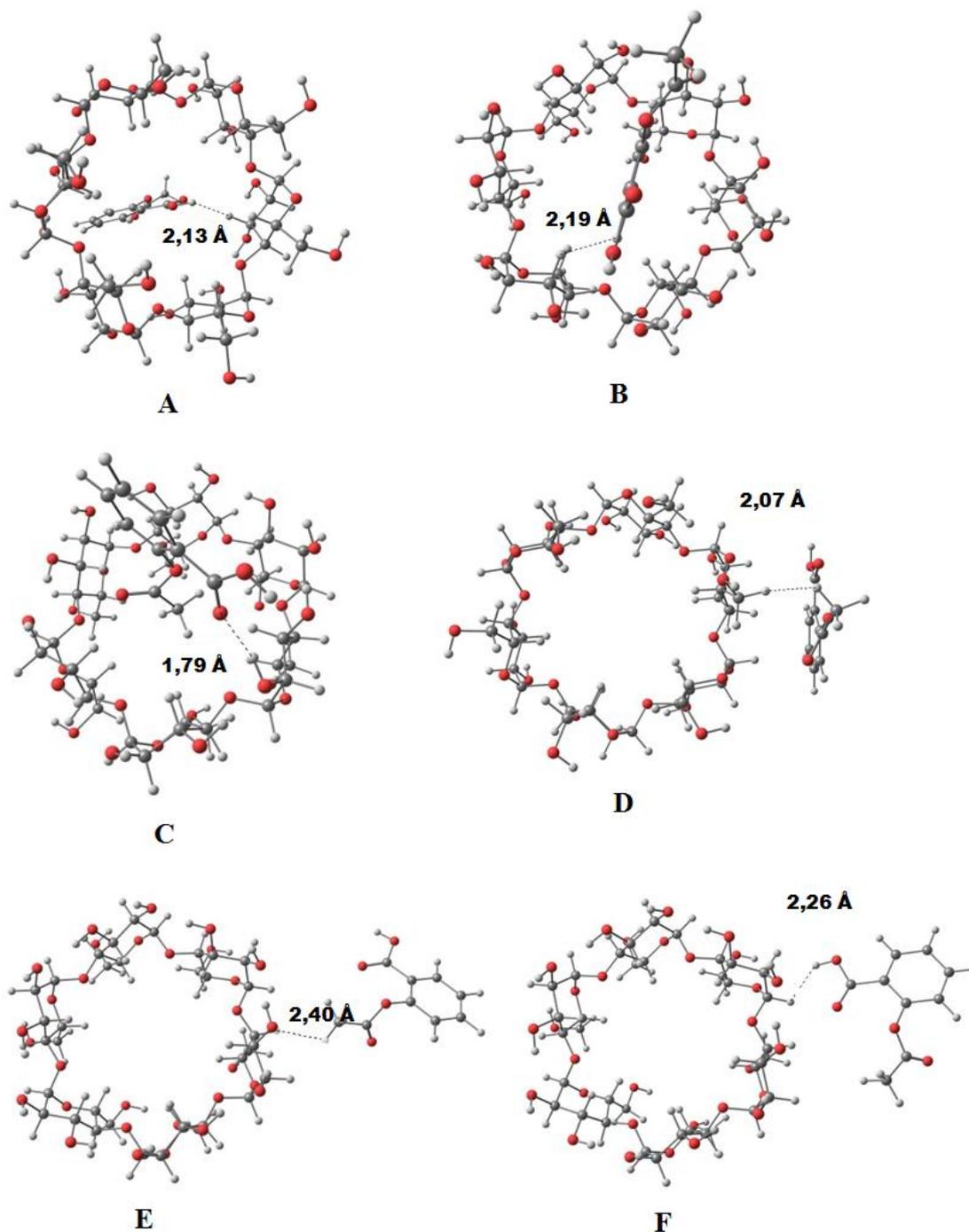
Para cada distância entre o fármaco e a ciclodextrina é calculada a energia total do complexo. Através desses dados, obteve-se uma curva da energia total *versus* distância entre ciclodextrina e o fármaco. A curva que representa a variação da configuração A pode ser vista através da Figura 4.7.



**Figura 4.7:** Curva da energia *versus* distância da  $\alpha$ -ciclodextrina e ácido acetilsalicílico.

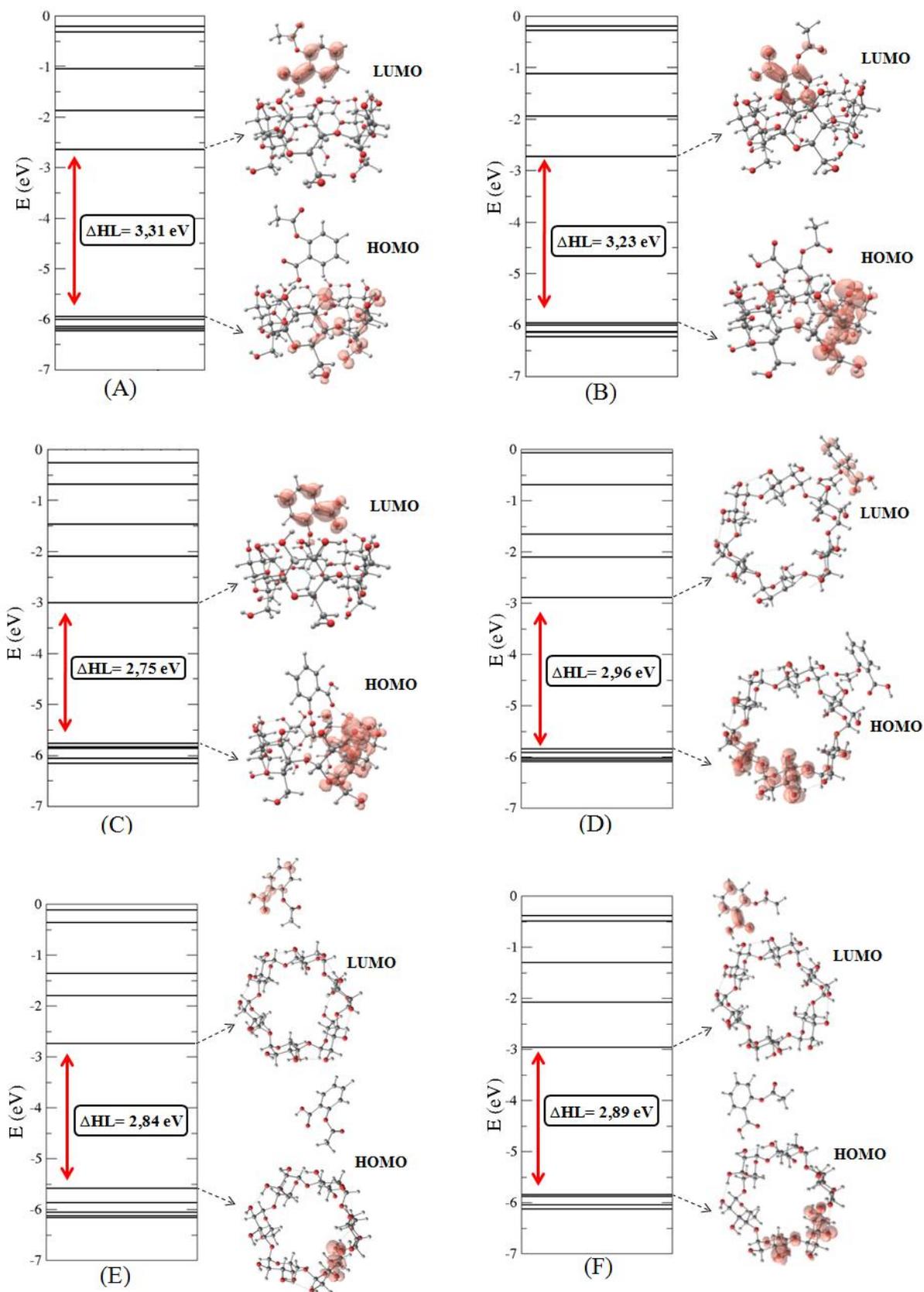
Na curva exibida pela Figura 4.7, o centro da  $\alpha$ -ciclodextrina foi considerado como zero e o ácido acetilsalicílico foi deslocado do centro da cavidade da molécula de 2 em 2 Å, aproximadamente. Por meio da curva, observa-se que a distância onde o complexo aparenta ser mais estável é de 2,5 Å, pois é o ponto de menor energia. Assim, o sistema é posto para relaxar a partir deste ponto (distância). Este mesmo procedimento foi utilizado para todos os fármacos e ciclodextrinas.

A Figura 4.8 exibe as distâncias mínimas de ligação, e é possível observar que a configuração C e D foram as que apresentaram menores distâncias de ligação quando foi aproximado da cavidade interna 1,79 Å e da parede externa 2,07 Å respectivamente.



**Figura 4.8:** Configurações otimizadas da  $\alpha$ -ciclodextrina com o ácido acetilsalicílico e suas respectivas distâncias mínimas de ligação.

A Figura 4.9 apresenta os níveis de energia encontrados para cada configuração otimizada ( $\alpha$ -ciclodextrina + ácido acetilsalicílico) e os seus respectivos plots de densidade de carga eletrônica para as regiões HOMO e LUMO.



**Figura 4.9:** Níveis de energias e plots da densidade de carga eletrônica para os complexos de  $\alpha$ -ciclodextrina com ácido acetilsalicílico (isosuperfície  $7,79 \cdot 10^{-3}$  e/ $\text{\AA}^3$ ).

Através dos plots de densidade de carga (Figura 4.9), é possível observar que o orbital HOMO está localizado na molécula de  $\alpha$ -ciclodextrina e que o orbital LUMO encontra-se distribuído na molécula de ácido acetilsalicílico. Nota-se também uma redução na diferença HOMO-LUMO quando comparada com a molécula de  $\alpha$ -ciclodextrina isolada, isso é ocasionado pela interação da molécula de  $\alpha$ -ciclodextrina com o ácido acetilsalicílico.

A Tabela 4.5 apresenta os valores de energia de ligação, as distâncias de ligação com os respectivos átomos envolvidos e as diferenças HOMO-LUMO ( $\Delta$ HL) encontrados para cada complexo de  $\alpha$ -ciclodextrina com ácido acetilsalicílico. Os valores de energia de ligação foram calculados, utilizando a Equação (4.1). Na quarta coluna da tabela, está listada a porcentagem de redução da diferença HOMO-LUMO ( $R\Delta$ HL).

**Tabela 4.5:** Energias de ligação, distâncias de ligação e diferenças HOMO-LUMO para as diferentes configurações de  $\alpha$ -ciclodextrina (CD) interagindo com ácido acetilsalicílico (AAS).

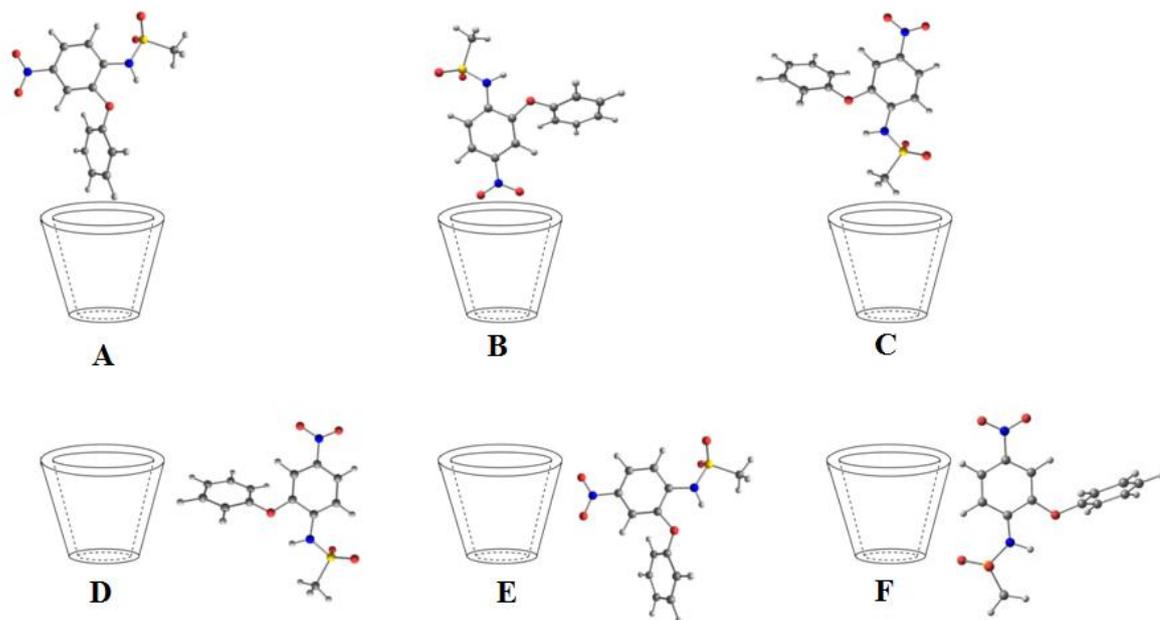
Configurações	Energia de Ligação (eV)	Distâncias de Ligação (Å)	$\Delta$ HL (eV)	$\Delta$ RHL (%)
A	-0,11	(H <sub>CD</sub> -H <sub>AAS</sub> ) 2,13	3,31	56,77
B	-0,26	(H <sub>CD</sub> -H <sub>AAS</sub> ) 2,19	3,23	55,40
C	-0,60	(H <sub>CD</sub> -O <sub>AAS</sub> ) 1,79	2,75	47,16
D	-0,36	(H <sub>CD</sub> -H <sub>AAS</sub> ) 2,07	2,96	50,77
E	-0,26	(H <sub>CD</sub> -H <sub>AAS</sub> ) 2,40	2,84	48,71
F	-0,17	(H <sub>CD</sub> -H <sub>AAS</sub> ) 2,26	2,89	49,57

Observando os valores de energia de ligação da Tabela 4.5, percebe-se que se trata de energias típicas de interações fracas, o que é muito conveniente para esse tipo de sistema onde se deseja o carreamento do fármaco. Essa fraca interação entre as moléculas irá facilitar a entrega do medicamento no local desejado, sem alteração no ativo.

A configuração que apresentou maior estabilidade foi a C, por exibir menor energia de ligação, quando comparada com os outros complexos.

#### 4.3.2 Interação da $\alpha$ -Ciclodextrina com a Nimesulida

Para demonstrar a interação da  $\alpha$ -ciclodextrina com a nimesulida, alguns esquemas das configurações foram analisados, o que pode ser observado através da Figura 4.10.

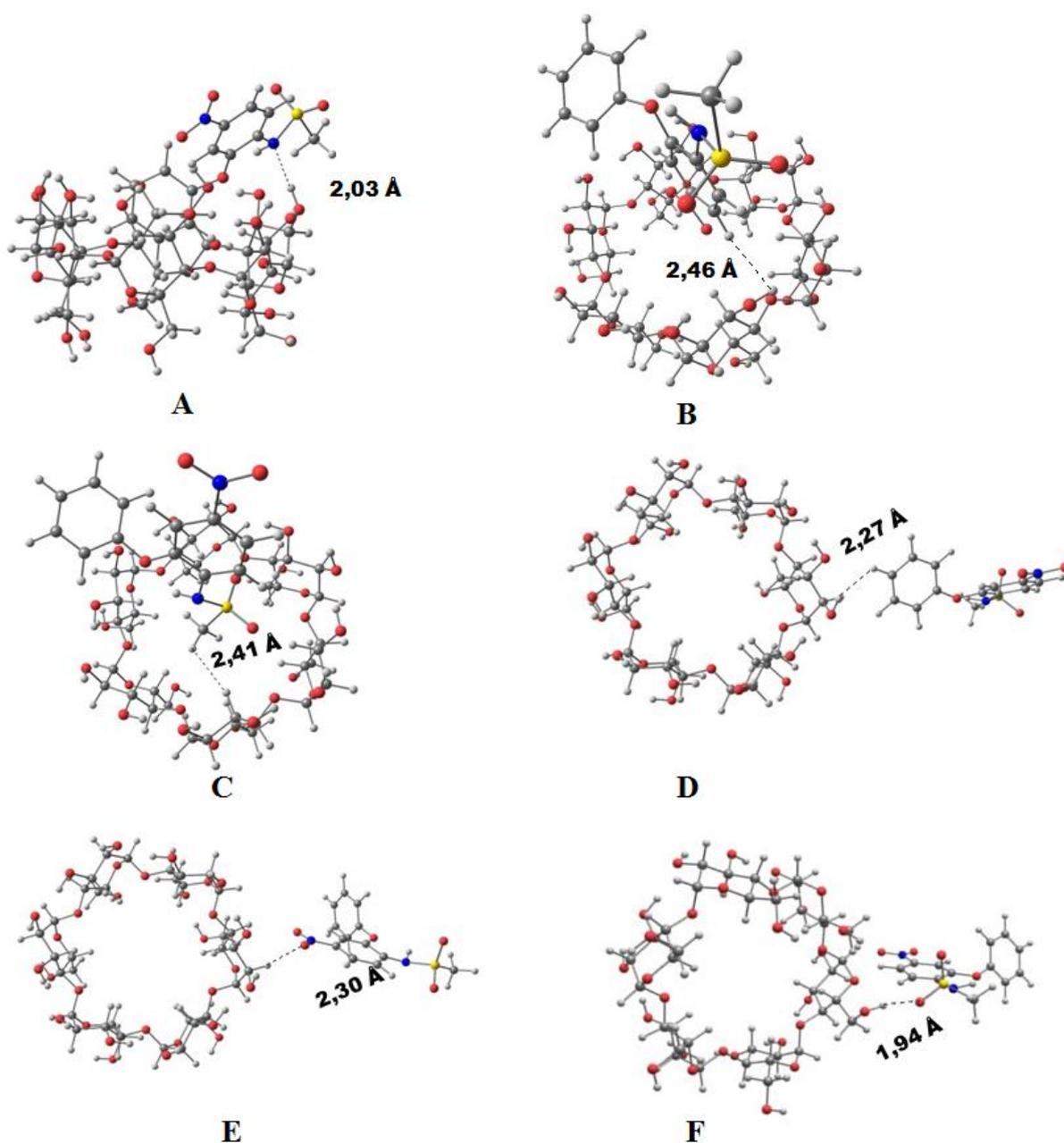


**Figura 4.10:** Esquema das configurações realizadas para  $\alpha$ -ciclodextrina interagindo com a molécula de nimesulida.

Neste caso, também foram estudados seis configurações para a interação da  $\alpha$ -ciclodextrina com a nimesulida, denominadas de A, B, C, D, E e F (Figura 4.10). Na configuração A foi aproximado o anel aromático que está ligado ao átomo de oxigênio; em B, foi aproximado do grupamento nitro; e, em C, o grupamento amido sulfonil, para todo estes a molécula de nimesulida foi colocada na cavidade interna da  $\alpha$ -ciclodextrina.

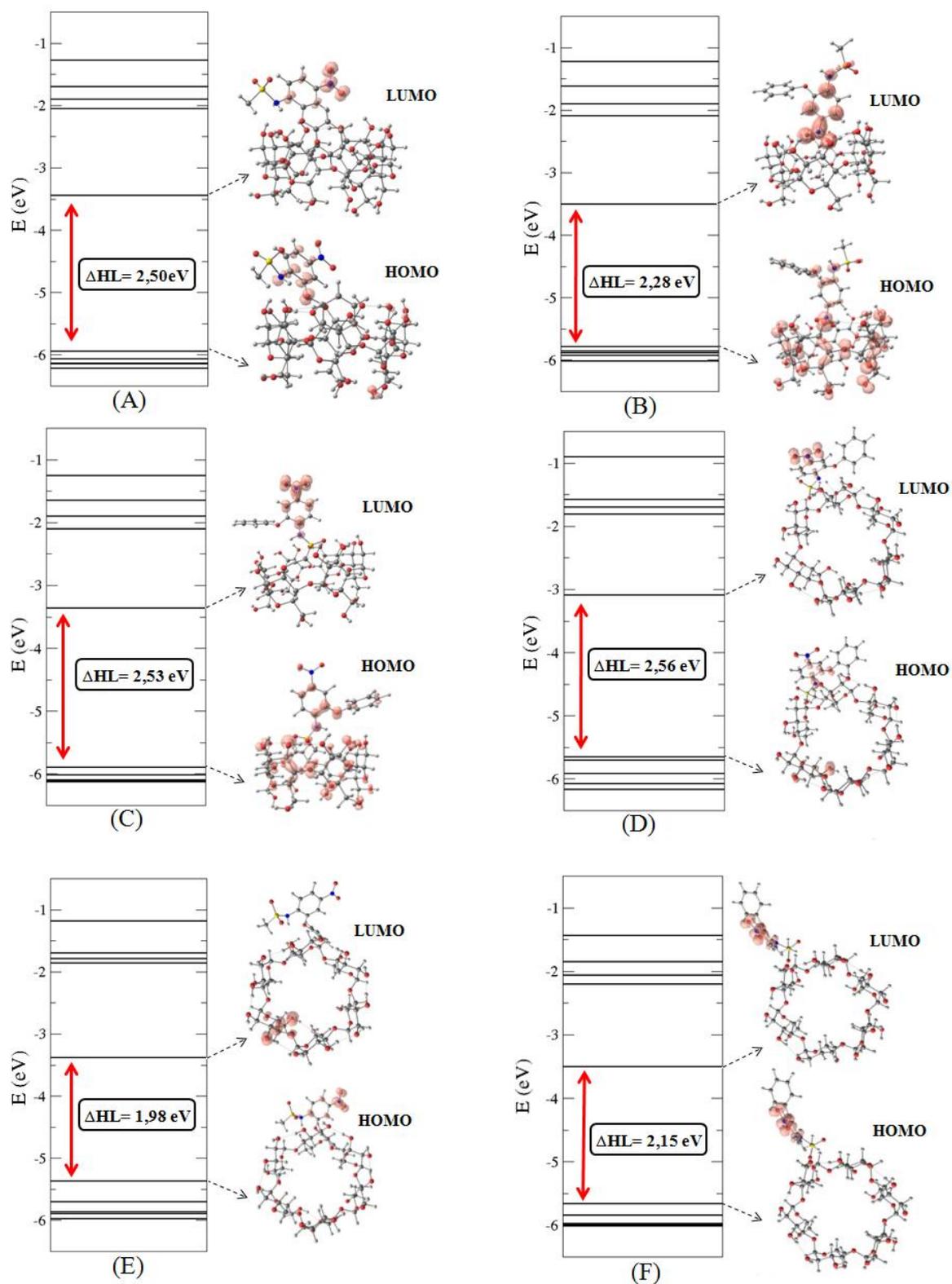
Em D, E e F, a nimesulida foi aproximada da parte externa da  $\alpha$ -ciclodextrina e da mesma forma foram aproximados os diferentes grupamentos da molécula. Em D, o anel aromático ligado ao oxigênio; em E, o grupamento nitro e, em C, o anel aromático ligado ao grupamento amido sulfonil.

Os sistemas otimizados dos complexos de  $\alpha$ -ciclodextrina com a nimesulida podem ser vistos na Figura 4.11, assim como suas distâncias mínimas de ligação para cada arranjo configuracional otimizado.



**Figura 4.11:** Configurações otimizadas da  $\alpha$ -ciclodextrina com a nimesulida e suas respectivas distâncias mínimas de ligação.

Os níveis de energia para cada sistema ( $\alpha$ -ciclodextrina + nimesulida) das configurações da Figura 4.10 e os seus respectivos plots de densidade de carga eletrônica para as regiões HOMO e LUMO, podem ser vistos através da Figura 4.12.



**Figura 4.12:** Níveis de energias e plots da densidade de carga eletrônica para os complexos de  $\alpha$ -ciclodextrina com nimesulida (isosuperfície  $8,03 \cdot 10^{-3} \text{ e}/\text{\AA}^3$ ).

Com base nos gráficos dos níveis de energia apresentados na Figura 4.12, é possível visualizar uma diminuição na diferença HOMO-LUMO de todas as configurações quando estas são comparadas com a  $\alpha$ -ciclodextrina isolada. Isso acontece devido ao surgimento de níveis originados da interação da molécula de  $\alpha$ -ciclodextrina com a nimesulida. Mediante os plots de carga presentes na Figura 4.12, é possível perceber que tanto o orbital HOMO quanto o orbital LUMO, encontram-se dispersos nas diferentes configurações. Em (A), o orbital LUMO encontra-se localizado na molécula de nimesulida e o HOMO está presente na nimesulida e em alguns átomos de oxigênio da  $\alpha$ -ciclodextrina; em (B), o orbital LUMO está presente na molécula de nimesulida e o HOMO distribuído entre as duas moléculas. O mesmo acontece em (C) e (D). Já em (E), o orbital LUMO é visto na molécula de  $\alpha$ -ciclodextrina e o HOMO na nimesulida; e em (F), tanto HOMO quanto a LUMO permanecem na molécula de nimesulida. As energias de ligação, as distâncias de ligação e as diferenças HOMO-LUMO para cada configuração da  $\alpha$ -ciclodextrina com a nimesulida podem ser vistas na Tabela 4.6, onde  $\Delta RHL$  é a porcentagem da redução da diferença HOMO-LUMO. As energias de ligação foram calculadas com base na Equação 4.1.

**Tabela 4.6:** Energias de ligação, distâncias de ligação e diferenças HOMO-LUMO para as diferentes configurações de  $\alpha$ -ciclodextrina (CD) interagindo com a nimesulida (N).

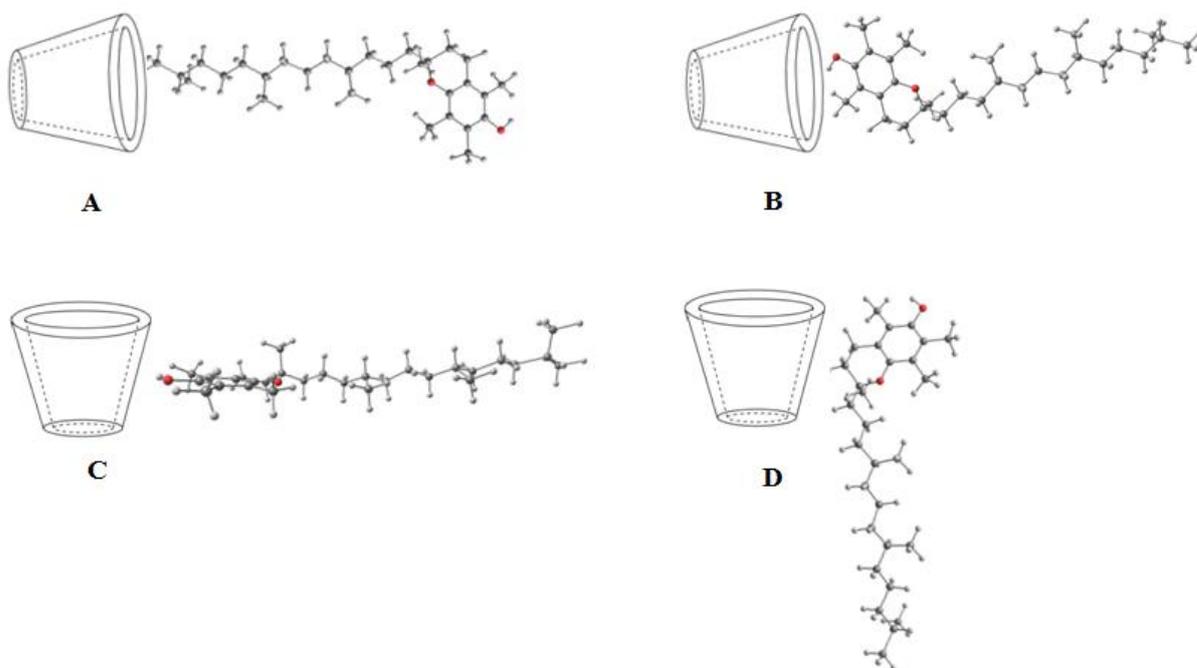
Configurações	Energia de Ligação (eV)	Distância de Ligação (Å)	Diferença HOMO-LUMO (eV)	$\Delta RHL$ (%)
A	-0,61	(H <sub>CD</sub> -N <sub>N</sub> ) 2,03	2,50	42,88
B	-0,35	(H <sub>CD</sub> -H <sub>N</sub> ) 2,46	2,28	39,10
C	-0,53	(H <sub>CD</sub> -H <sub>N</sub> ) 2,41	2,53	43,39
D	-0,71	(H <sub>CD</sub> -H <sub>N</sub> ) 2,27	2,56	43,91
E	-0,91	(H <sub>CD</sub> -O <sub>N</sub> ) 2,30	1,98	33,38
F	-0,43	(H <sub>CD</sub> -O <sub>N</sub> ) 1,94	2,15	36,87

Como se pode ver na Tabela 4.6, as energias de ligação das configurações D e E não são favoráveis para este tipo de sistema onde se deseja que o fármaco “desprenda-se” da molécula que o hospeda. Se o fármaco interagir fortemente, podem ocorrer mudanças ou quebras em sua estrutura, quando o mesmo for desvinculado. Já as configurações A, B e C mostram que há a possibilidade do fármaco interagir com a cavidade interna da ciclodextrina, como já foi comprovado por alguns trabalhos que analisaram a interação da ciclodextrina com outros fármacos como venlafaxina (XING, *et al.*, 2009), meloxicam (SNOR, *et al.*, 2009) e 2'-hydroxyl-5'-methoxyacetophone (YAHIA e KHATMI, 2009). A Tabela 4.6 dispõe ainda dos valores mínimos de distância de ligação e seus respectivos átomos envolvidos.

Os complexos que apresentaram menores distâncias de ligação, quando a nimesulida foi aproximada da cavidade interna e da parede externa foram A e F respectivamente. O complexo mais estável encontrado para esse conjunto de configurações foi o E, pois apresentou menor energia de ligação quando comparado às outras configurações.

### 4.3.3 Interação da $\alpha$ -Ciclodextrina com a Vitamina E

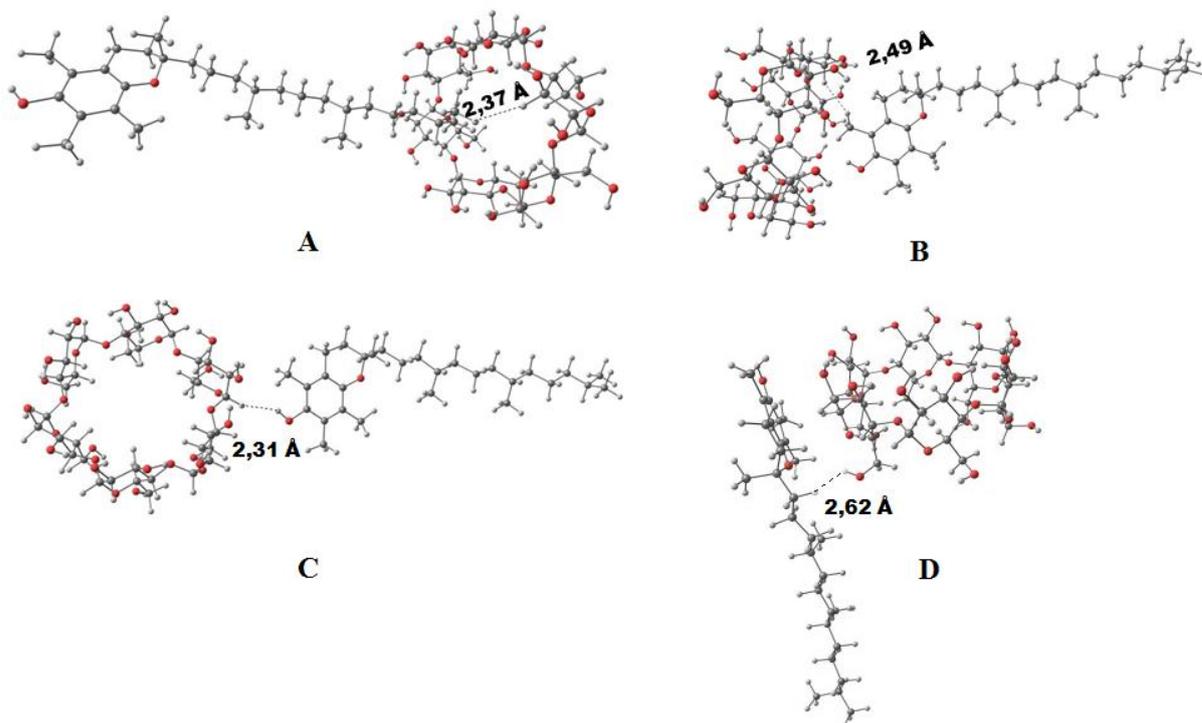
A molécula de vitamina E foi aproximada da  $\alpha$ -ciclodextrina por meio de diversas configurações que foram esquematizadas para melhor visualização, Figura 4.13.



**Figura 4.12:** Esquema das configurações realizadas para  $\alpha$ -ciclodextrina interagindo com a molécula de vitamina E.

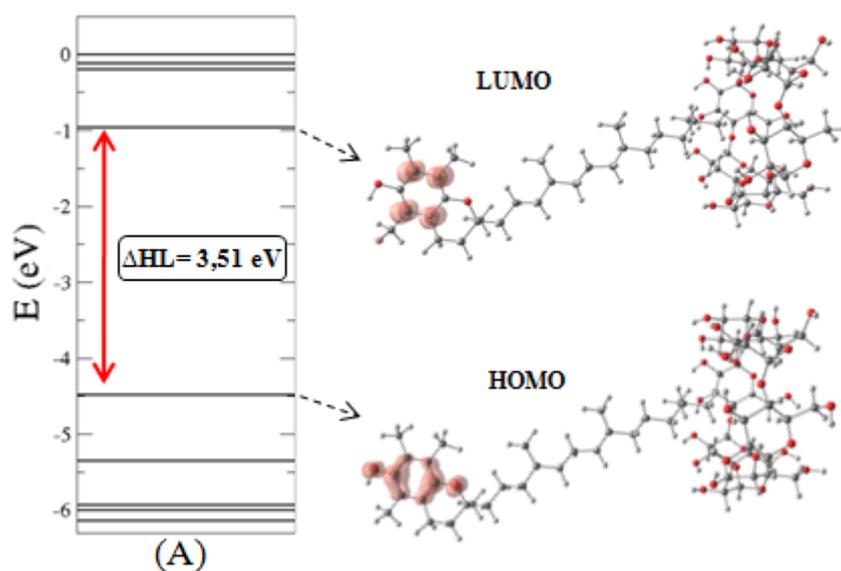
A Figura 4.13 exibe as 4 configurações estudadas para o sistema de  $\alpha$ -ciclodextrina e vitamina E que foram nomeadas de A, B, C e D. Foi aproximada em A a cadeia carbônica da vitamina; e em B, a parte cíclica da molécula. Para ambos os casos, a vitamina E foi colocada na cavidade interna da  $\alpha$ -ciclodextrina. As mesmas aproximações foram realizadas para C e D, no entanto, agora na parte externa da  $\alpha$ -ciclodextrina.

Por meio da Figura 4.14, pode-se observar os sistemas otimizados e ainda as distâncias mínimas de ligação encontradas para cada complexo de inclusão.

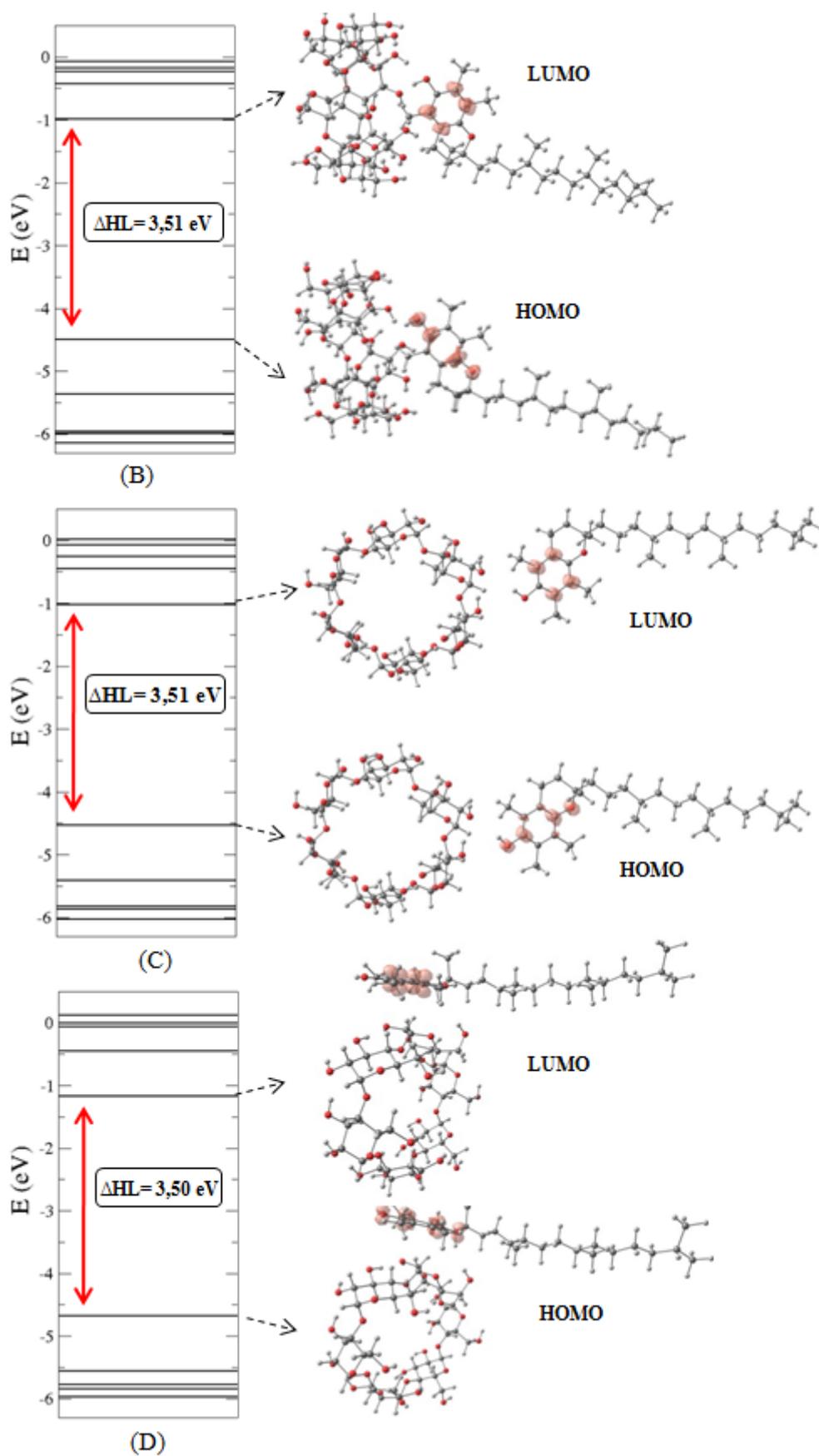


**Figura 4.14:** Configurações otimizadas da  $\alpha$ -ciclodextrina com a vitamina E e suas respectivas distâncias mínimas de ligação.

As Figuras 4.15 e 4.16 exibem os plots de densidade de carga eletrônica para as regiões HOMO e LUMO, bem como os níveis de energia encontrados para cada configuração analisada para  $\alpha$ -ciclodextrina e a vitamina E.



**Figura 4.15:** Níveis de energias e plots da densidade de carga eletrônica para o complexos de  $\alpha$ -ciclodextrina com a vitamina E (isosuperfície  $3,12 \cdot 10^{-3} \text{ e}/\text{\AA}^3$  na configuração A);



**Figura 4.16:** Níveis de energias e plots da densidade de carga eletrônica para os complexos de  $\alpha$ -ciclodextrina com vitamina E (isosuperfície  $3,12 \cdot 10^{-3} \text{ e}/\text{\AA}^3$  nas configurações B,C e D);

Por meio das Figuras 4.15 e 4.16, é possível observar que para todas as configurações o orbital HOMO está localizado na molécula de vitamina E, e o mesmo ocorre para o orbital LUMO, o que os diferencia é que o HOMO está presente nos dois átomos de oxigênio, o que não acontece para o LUMO. Podemos observar que a densidade de carga tanto para HOMO quanto para LUMO se mantém na parte cíclica da molécula, similar ao que ocorre no caso da vitamina E isolada. O que demonstra que a interação do fármaco com a  $\alpha$ -ciclodextrina não altera as propriedades da vitamina E. Já para os outros complexos de  $\alpha$ -ciclodextrina com os demais fármacos, não se observou este tipo de comportamento.

Além disso, nota-se uma diminuição na diferença HOMO-LUMO nos gráficos de níveis de energia de todas as configurações quando estas são comparadas com a  $\alpha$ -ciclodextrina isolada.

A Tabela 4.7 mostra os valores encontrados para energia de ligação (valores estes que foram calculados a partir da equação 4.1) diferença HOMO-LUMO, distância de ligação e ainda a porcentagem de redução da diferença HOMO-LUMO ( $\Delta$ RHL), para cada complexo de  $\alpha$ -ciclodextrina e vitamina E.

**Tabela 4.7:** Energias de ligação, distâncias de ligação e diferenças HOMO-LUMO para as diferentes configurações de  $\alpha$ -ciclodextrina (CD) interagindo com a vitamina E (V).

Configurações	Energia de Ligação (eV)	Distância de Ligação (Å)	Diferença HOMO-LUMO (eV)	$\Delta$ RHL (%)
A	-0,23	(H <sub>CD</sub> -H <sub>V</sub> ) 2,37	3,51	60,2
B	-0,16	(H <sub>CD</sub> -H <sub>V</sub> ) 2,49	3,51	60,2
C	-0,06	(H <sub>CD</sub> -H <sub>V</sub> ) 2,31	3,51	60,2
D	-0,14	(H <sub>CD</sub> -H <sub>V</sub> ) 2,62	3,50	60,0

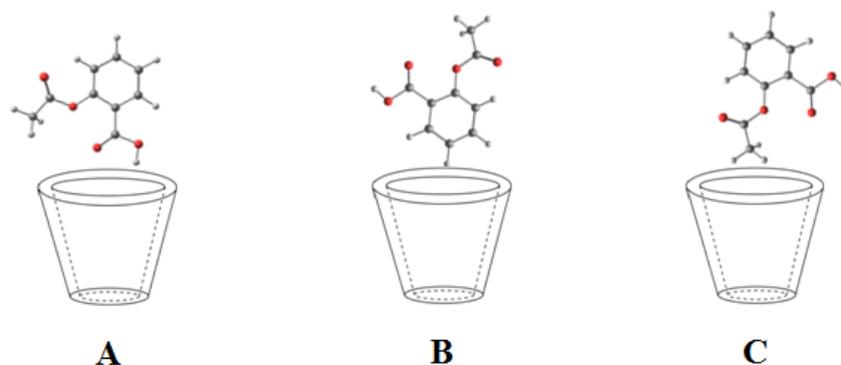
Analisando os resultados que estão dispostos na Tabela 4.7, pode-se concluir que as energias de ligação encontradas para os complexos de  $\alpha$ -ciclodextrina e vitamina E são baixas, e por isso este tipo de sistema é favorável a entrega de fármacos. A Tabela 4.7 exhibe ainda os valores da mínima distância de ligação com os respectivos átomos envolvidos. Os complexos A interagindo com a cavidade interna e C interagindo com a parede da  $\alpha$ -ciclodextrina foram os que exibiram menores distâncias de ligação.

#### 4.4 Interação da $\beta$ -Ciclodextrina com Fármacos

Os arranjos configuracionais estudados para a  $\beta$ -ciclodextrina com os fármacos, ácido acetilsalicílico, nimesulida e vitamina E foram analisados somente para a cavidade interna da  $\beta$ -ciclodextrina. Esse critério foi adotado, pois a parte externa da  $\alpha$ -ciclodextrina e  $\beta$ -ciclodextrina são similares e esse tipo de interação já foi realizada para  $\alpha$ -ciclodextrina.

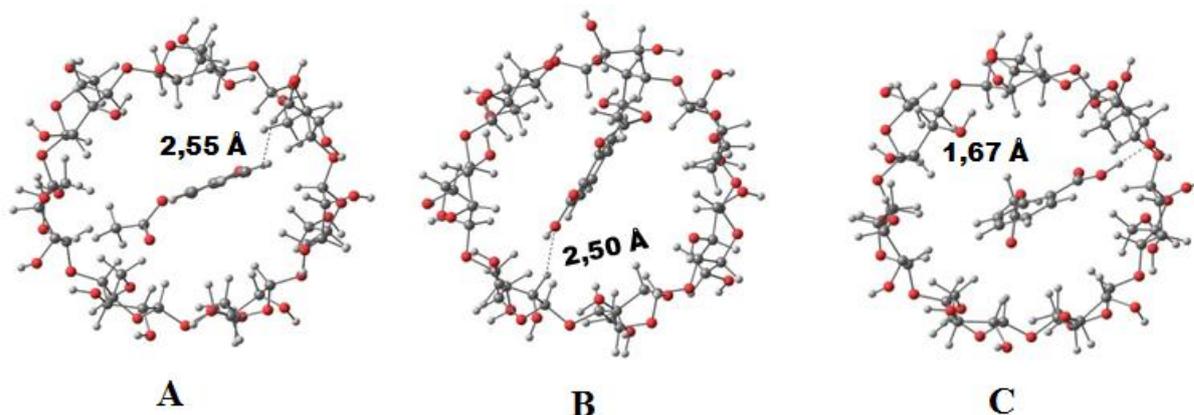
##### 4.4.1 Interação da $\beta$ -Ciclodextrina com o Ácido Acetilsalicílico

As configurações mais estáveis estudadas para  $\beta$ -ciclodextrina com o ácido acetilsalicílico estão esquematizadas na Figura 4.17.



**Figura 4.17:** Esquema das configurações realizadas para  $\beta$ -ciclodextrina interagindo com a molécula de ácido acetilsalicílico.

Na Figura 4.17, estão esquematizadas as três configurações mais estáveis da  $\beta$ -ciclodextrina interagindo com o ácido acetilsalicílico, e elas foram nomeadas de A, B e C. Em todas as configurações, a molécula de nimesulida foi aproximada da cavidade interna da  $\beta$ -ciclodextrina. Em A, foi aproximado o grupamento ácido carboxílico; em B, o anel aromático; e em C, o éster. As configurações otimizadas e suas respectivas distâncias mínimas de ligação estão exibidas na Figura 4.18.



**Figura 4.18:** Configurações otimizadas da  $\beta$ -ciclodextrina com o ácido acetilsalicílico e suas respectivas distâncias mínimas de ligação;

As distâncias mínimas ligação para  $\beta$ -ciclodextrina com o ácido acetilsalicílico estão descritas na Tabela 4.8 (primeira coluna). Estes valores são comparados com outros estudos teóricos da  $\beta$ -ciclodextrina interagindo com meloxicam (SNOR *et al.*, 2009), venflaxina (XING *et al.*, 2009) e *2'-hydroxyl-5'-methoxyacetophone* (HMA) (YAHIA e KHATMI, 2009), os quais utilizam método de cálculos diferentes, como:

- Funcionais híbridos, utilizando GAUSSIAN (SNOR *et al.*, 2009; XING *et al.*, 2009), terceira e quarta linha da Tabela 4.8, respectivamente;
- Métodos híbridos, empregando o código computacional ONIOM juntamente com métodos semiempíricos, PM3 (YAHIA e KHATMI, 2009), quinta linha da coluna da Tabela 4.8.

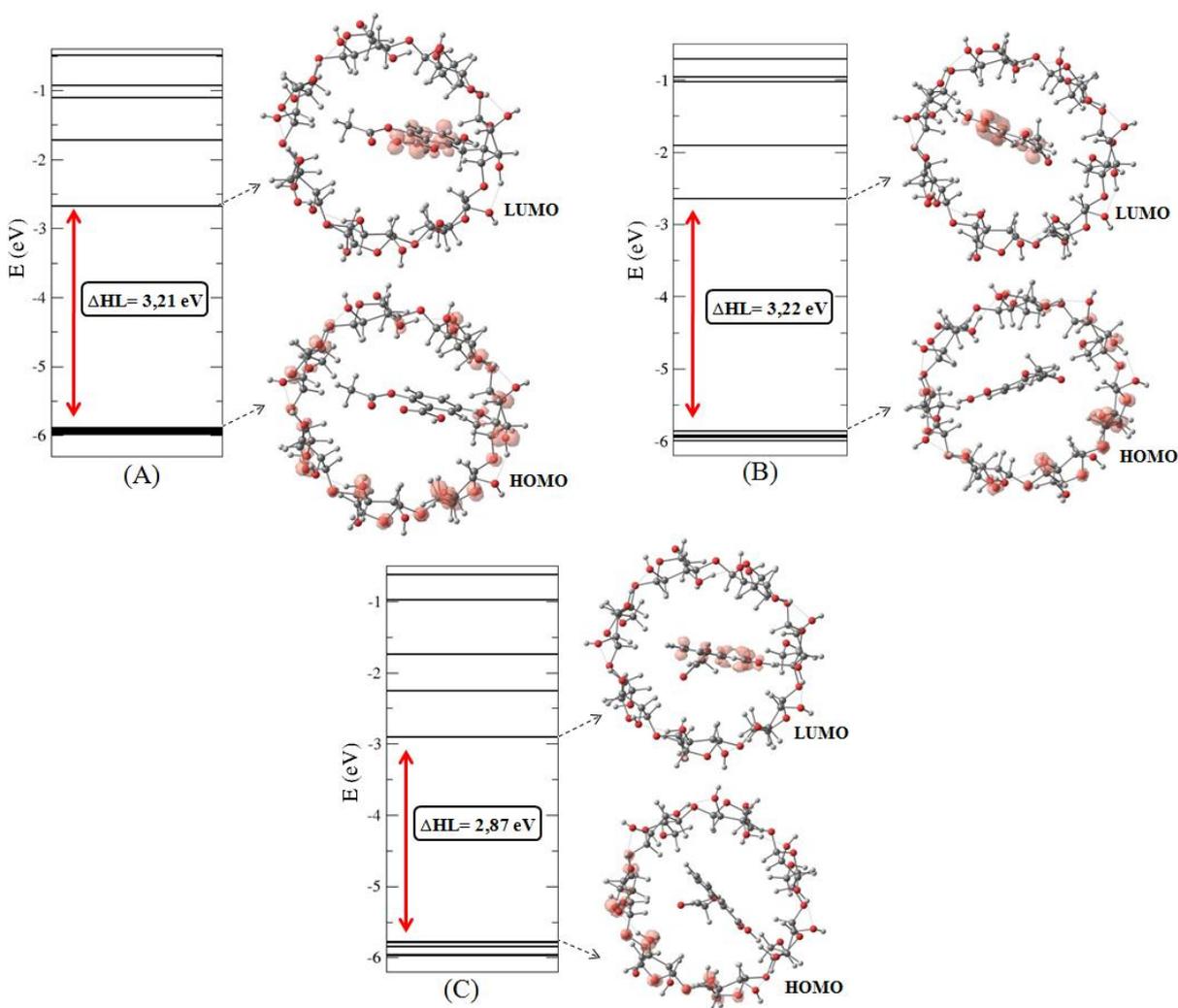
**Tabela 4.8:** Valor médio das distâncias mínimas de ligação do complexo de  $\beta$ -CD com ácido acetilsalicílico comparado com outros sistemas;

Complexos	Distâncias de Ligação (Å)	Diferença
$\beta$ -CD + Ác. Acetil	2,24	
$\beta$ -CD + Meloxicam (SNOR <i>et al.</i> , 2009)	1,85	17,4 %
$\beta$ -CD + Venlafaxina (XING <i>et al.</i> , 2009)	2,26	0,8%
$\beta$ -CD + HMA (YAHIA e KHATMI, 2009)	2,72	17,64 %

As diferenças entre os valores de distâncias de ligação exibidos na Tabela 4.8, ocorrem pelo uso de métodos e sistemas diferentes do proposto por este estudo.

Na literatura, não foram encontrados estudos que relatem a interação de  $\beta$ -ciclodextrina com o ácido acetilsalicílico e por isso a comparação foi realizada com outros tipos de interações. Os trabalhos relatados acima também visam o carregamento e a proteção dos fármacos.

Os plots de densidade de carga eletrônica para as regiões HOMO e LUMO e os níveis de energia encontrados para cada uma das configurações podem ser vistos através da Figura 4.19.



**Figura 4.19:** Níveis de energias e plots da densidade de carga eletrônica para os complexos de  $\beta$ -ciclodextrina com o ácido acetilsalicílico (isosuperfície  $2,60 \cdot 10^{-3} \text{ e}/\text{\AA}^3$ ).

Através dos plots de carga eletrônicos exibidos na Figura 4.19, pode-se observar que para todas as configurações o orbital LUMO encontra-se na molécula do ácido acetilsalicílico e o HOMO na  $\beta$ -ciclodextrina.

Além disso, por meio da Figura 4.19, é possível visualizar uma redução na diferença HOMO-LUMO quando estas foram comparadas com a  $\beta$ -ciclodextrina isolada. Isso acontece devido ao surgimento de níveis provenientes da interação da  $\beta$ -ciclodextrina com o ácido acetilsalicílico.

Para cada configuração, foram calculadas as energias de ligação (calculados, com base na Equação 4.1), as distâncias mínimas de ligação com os respectivos átomos envolvidos e as diferenças HOMO-LUMO, que estão apresentadas na Tabela 4.9. A quarta coluna representa a redução da porcentagem da diferença HOMO-LUMO ( $R\Delta HL$ ).

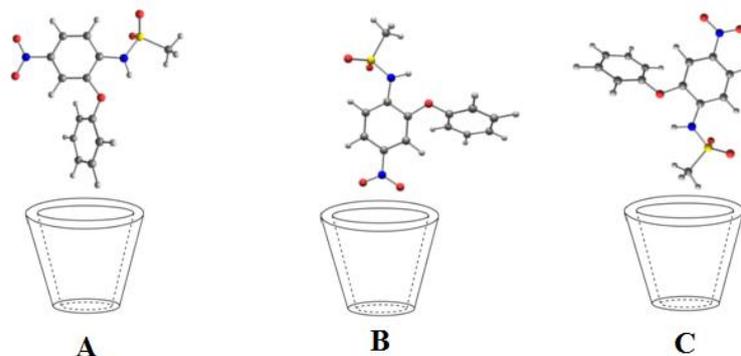
**Tabela 4.9:** Energias de ligação, distâncias de ligação e diferenças HOMO-LUMO para as diferentes configurações de  $\beta$ -ciclodextrina (CD) interagindo com o ácido acetilsalicílico (AAS).

Configurações	Energia de Ligação (eV)	Distância de Ligação (Å)	Diferença HOMO-LUMO (eV)	$\Delta RHL$ (%)
A	-0,38	( $H_{CD}-H_{AAS}$ ) 2,55	3,21	60,1
B	-0,18	( $H_{CD}-O_{AAS}$ ) 2,50	3,22	60,3
C	-1,17	( $H_{CD}-O_{AAS}$ ) 1,67	2,87	53,7

Analisando os valores da Tabela 4.9, pode-se dizer que a configuração que apresentou menor distância de ligação e menor energia de ligação foi a C, por isso é considerada a mais estável. Porém, esta configuração não é favorável para carregamento de fármacos, pois apresenta alta energia de ligação. Sendo assim, o fármaco pode vir a não se desprender da  $\beta$ -ciclodextrina ou modificar seu princípio ativo. Com isso, a configuração A e B são, provavelmente, as mais propícias para a inclusão do ácido acetilsalicílico, pois ocorre a interação, mas com energias de ligação menores.

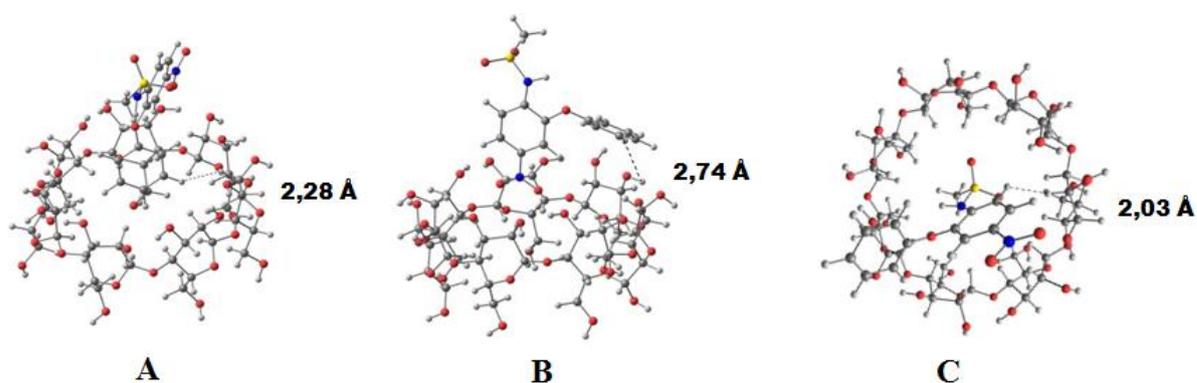
#### 4.4.2 Interação da $\beta$ -Ciclodextrina com a Nimesulida

A Figura 4.20 exibe os esquemas das configurações mais estáveis estudadas para  $\beta$ -ciclodextrina com a nimesulida.



**Figura 4.20:** Esquema das configurações realizadas para  $\beta$ -ciclodextrina interagindo com a molécula de nimesulida.

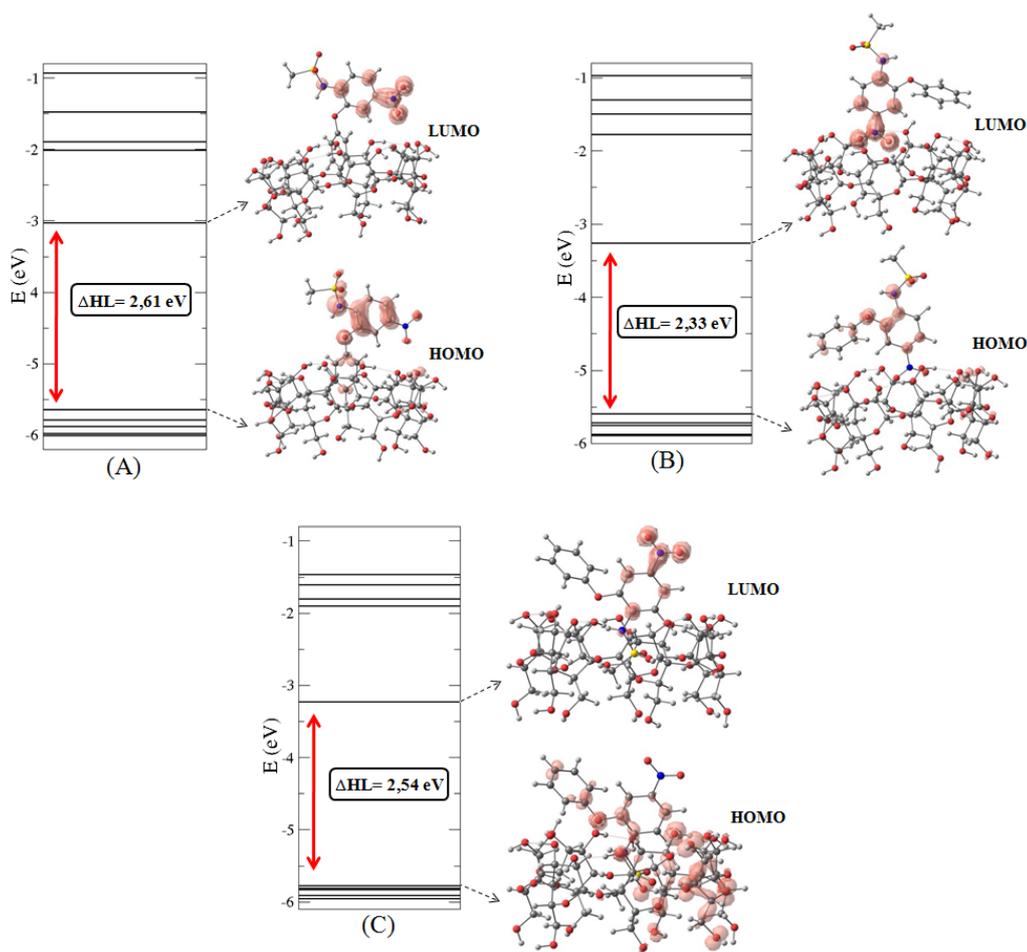
O número de configurações efetuadas para o estudo da  $\beta$ -ciclodextrina com a nimesulida foram três, intituladas de A, B e C (Figura 4.19). Na configuração A, foi aproximado o anel aromático ligado ao oxigênio; em B, o grupamento nitro; e em C, o grupamento amido sulfonil. Para todos estes a molécula de nimesulida foi colocada na cavidade interna da  $\beta$ -ciclodextrina. Essas configurações otimizadas e suas respectivas distâncias mínimas de ligação estão expostas na Figura 4.21.



**Figura 4.21:** Configurações otimizadas da  $\beta$ -ciclodextrina com a nimesulida e suas respectivas distâncias mínimas de ligação.

A Figura 4.22 exibe os plots de densidade de carga eletrônica para as regiões HOMO e LUMO bem como os níveis de energia para cada uma das configurações da  $\beta$ -ciclodextrina com a nimesulida.

Através dos gráficos de níveis de energia (Figura 4.22) efetuados para as diferentes configurações, observa-se uma redução na diferença HOMO-LUMO quando estas são comparadas a  $\beta$ -ciclodextrina isolada. Isso é ocasionado pelo surgimento de níveis provindos da interação da  $\beta$ -ciclodextrina com a nimesulida. E analisando os plots de carga que também se encontram na Figura 4.21, nota-se que na configuração (A) e (B) tanto o orbital HOMO como o LUMO encontram-se na molécula de nimesulida. Já, para (C), o orbital LUMO encontra-se na nimesulida, e o HOMO está distribuído nas duas moléculas ( $\beta$ -CD e nimesulida).



**Figura 4.22:** Níveis de energias e plots da densidade de carga eletrônica para os complexos de  $\beta$ -ciclodextrina com nimesulida (isosuperfície  $2,60 \cdot 10^{-3} \text{ e}/\text{\AA}^3$ ).

As energias de ligação, distâncias de ligação e as diferenças HOMO-LUMO para cada configuração da  $\beta$ -ciclodextrina com a nimesulida podem ser vistas na Tabela 4.11, onde  $R\Delta HL$  é a porcentagem da redução da diferença HOMO-LUMO. Para o cálculo das energias de ligação foi utilizada a Equação 4.1.

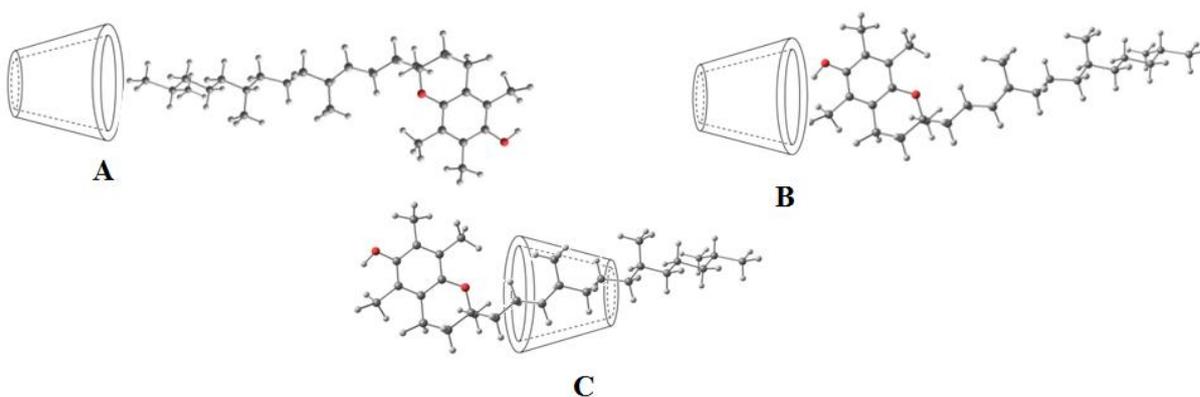
**Tabela 4.11:** Energias de ligação, distâncias de ligação e diferenças HOMO-LUMO para as diferentes configurações de  $\beta$ -ciclodextrina (CD) interagindo com a nimesulida (N).

Configurações	Energia de Ligação (eV)	Distância de Ligação (Å)	Diferença HOMO-LUMO (eV)	$\Delta RHL$ (%)
A	-0,22	( $H_{CD}-H_N$ ) 2,28	2,61	48,8
B	-0,40	( $H_{CD}-H_N$ ) 2,74	2,33	43,6
C	-0,74	( $H_{CD}-H_N$ ) 2,03	2,54	47,5

Com base nos valores descritos na Tabela 4.11, é possível concluir que a configuração que apresenta menor energia e distância de ligação foi a C, por isso é considerada a mais estável. No entanto, não é a mais indicada para um sistema onde se deseja carregamento de fármacos, pois apresenta uma alta energia de ligação. Com isso, pode acarretar modificações no fármaco ou na sua liberação. Sendo assim, as configurações A e B são mais indicadas a esse tipo de sistema.

#### 4.4.3 Interação da $\beta$ -Ciclodextrina com a Vitamina E

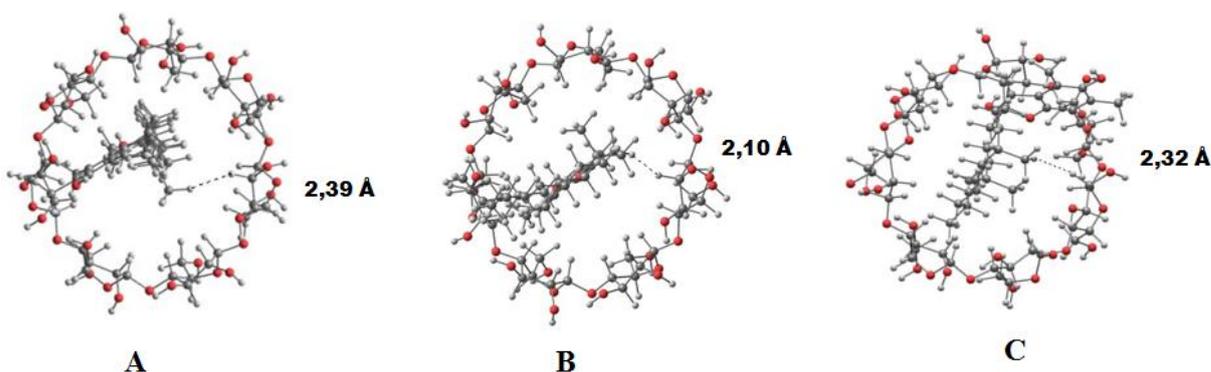
As configurações mais estáveis realizadas para  $\beta$ -ciclodextrina com a vitamina E estão apresentadas na Figura 4.23.



**Figura 4.23:** Esquema das configurações realizadas para  $\beta$ -ciclodextrina interagindo com a molécula de vitamina E.

Para o estudo da  $\beta$ -ciclodextrina com a vitamina E, foram estudadas três configurações, denominadas de A, B e C (Figura 4.23). Na configuração A, foi aproximada a cadeia carbônica da vitamina E; em B, a parte cíclica; e em C, a vitamina E foi colocada no centro da  $\beta$  ciclodextrina. Para todas as configurações, a molécula de vitamina E foi colocada na cavidade interna da  $\beta$ -ciclodextrina.

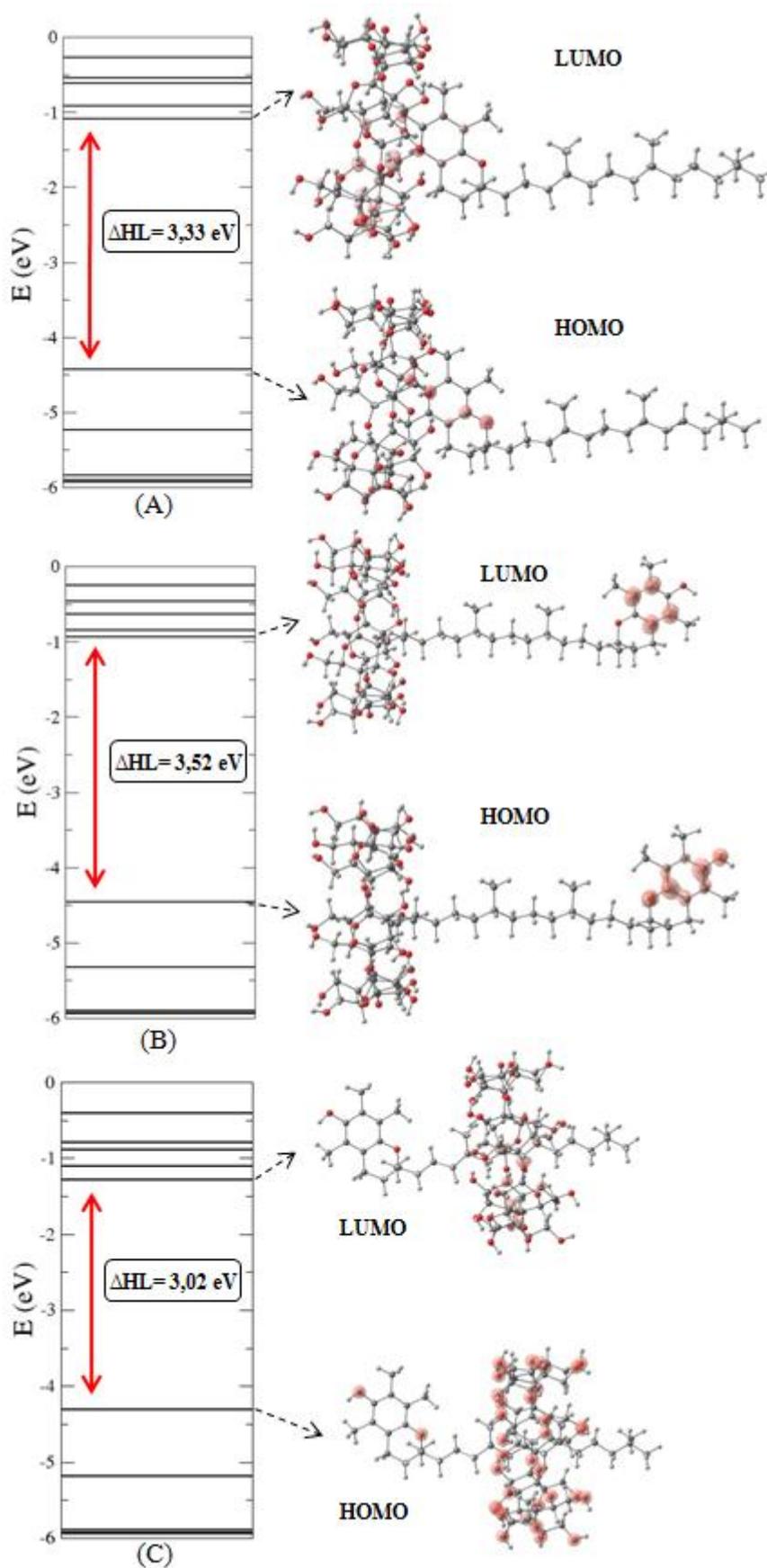
As configurações otimizadas e suas respectivas distâncias mínimas de ligação estão exibidas na Figura 4.24.



**Figura 4.24:** Configurações otimizadas da  $\beta$ -ciclodextrina com a vitamina E e suas respectivas distâncias mínimas de ligação.

Os níveis de energia e os plots de densidade de carga para as regiões HOMO e LUMO, realizados para as configurações de  $\beta$ -ciclodextrina com a vitamina E, estão dispostos na Figura 4.25.

Por meio da Figura 4.25, podemos observar uma redução na diferença HOMO-LUMO nos gráficos de níveis de energia quando estas são comparadas com a  $\beta$ -ciclodextrina isolada. Isso ocorre pelo surgimento de níveis originados da interação da  $\beta$ -ciclodextrina com a vitamina E. Através dos plots de carga que também estão presentes na Figura 4.25, pode-se notar que, na configuração (A) tanto orbital LUMO como HOMO, encontram-se na parte cíclica da vitamina E; em (B), o orbital LUMO está presente tanto na  $\beta$ -ciclodextrina como na vitamina E, e o orbital HOMO encontra-se na parte cíclica e nos átomos de oxigênio da vitamina E. Já em (C), o orbital LUMO está localizado na vitamine E e também  $\beta$ -ciclodextrina e o HOMO em todos os átomos de oxigênio do complexo.



**Figura 4.25:** Níveis de energias e plots da densidade de carga eletrônica para os complexos de  $\beta$ -ciclodextrina com vitamina E (isosuperfície  $8,72 \cdot 10^{-4} \text{ e}/\text{\AA}^3$ ).

A Tabela 4.13 mostra os valores encontrados para energia de ligação (valores estes, que foram calculados a partir da equação 4.1) diferença HOMO-LUMO, distância de ligação e ainda a porcentagem de redução da diferença HOMO-LUMO ( $\Delta RHL$ ), para cada complexo de  $\beta$ -ciclodextrina e vitamina E.

**Tabela 4.13:** Energias de ligação, distâncias de ligação e diferenças HOMO-LUMO para as diferentes configurações de  $\beta$ -ciclodextrina (CD) interagindo com a vitamina E (V).

Configurações	Energia de Ligação (eV)	Distância de Ligação (Å)	Diferença HOMO-LUMO (eV)	$\Delta RHL$ (%)
A	-0,21	2,39 ( $H_{CD}-H_V$ )	3,52	65,9
B	-0,24	2,10 ( $H_{CD}-H_V$ )	3,33	62,3
C	-0,51	2,32 ( $H_{CD}-H_V$ )	3,02	56,5

Por meio dos valores de energia de ligação apresentados na Tabela 4.13, pode-se observar que se trata de energias fracas, e todos os sistemas são considerados favoráveis para o carregamento de fármacos. O complexo de inclusão, B apresentou a menor distância de ligação. E a configuração que apresentou maior estabilidade foi a C, por possuir menor energia de ligação.

#### 4.5 $\alpha$ -Ciclodextrina versus $\beta$ -Ciclodextrina

A  $\alpha$ -ciclodextrina e a  $\beta$ -ciclodextrina diferem uma da outra apenas no diâmetro, sendo que a  $\beta$ -ciclodextrina é a que possui o diâmetro maior. Para tentar analisar a interação de ambas com os diferentes grupos funcionais presentes em cada fármaco, alguns arranjos configuracionais foram estudados, como pode ser visto no decorrer deste capítulo.

No entanto, quando as energias de ligação dos complexos são comparadas, ocorrem algumas divergências, como mostra a Tabela 4.14. Lembrando que para todas as configurações iniciais estudadas, os grupos funcionais que foram aproximados da cavidade interna tanto da  $\alpha$ -CD quanto da  $\beta$ -CD foram os mesmos.

**Tabela 4.14:** Diferenças entre  $\alpha$  e  $\beta$ -Ciclodextrinas em relação a energia de ligação dos sistemas estudados.

<b>Configurações com o AAS</b>	<b>Energia de Ligação <math>\alpha</math>-CD (eV)</b>	<b>Energia de Ligação <math>\beta</math>-CD (eV)</b>
A	-0,11	-0,38
B	-0,26	-0,18
C	-0,60	-1,17
<b>Configurações com a Nimesulida</b>		
A	-0,61	-0,22
B	-0,35	-0,40
C	-0,53	-0,74
<b>Configurações com a Vitamina E</b>		
A	-0,23	-0,21
B	-0,16	-0,16

As divergências entre as energias de ligação da  $\alpha$  e  $\beta$ -CDs interagindo com o ácido acetilsalicílico e nimesulida, apresentadas na Tabela 4.14, podem ser explicadas pela posição de cada fármaco dentro da cavidade de cada molécula, pois os arranjos configuracionais finais (otimizados) não são exatamente iguais. Devido à diferença entre os diâmetros das ciclodextrinas, em alguns complexos com  $\beta$ -CD ocorreu uma maior inclusão do fármaco, isto é, o fármaco ficou mais no centro da cavidade ou próximo da parede da ciclodextrina. A otimização das estruturas resulta em diferentes posições do fármaco dentro da cavidade das ciclodextrinas. Isso causou formações de ligações de hidrogênio entre a cavidade da ciclodextrina e o fármaco envolvido.

## 5 CONCLUSÃO

As ciclodextrinas já são conhecidas há bastante tempo, e mesmo tendo passado muitos anos de sua descoberta, apresentam um futuro bastante promissor, uma vez que são capazes de formar complexos de inclusão e complexação com diversos tipos de fármacos. Por possuírem propriedades únicas, a complexação em ciclodextrinas aumenta a solubilização de drogas, promove a estabilidade e a biodisponibilidade das moléculas e também amplia a atividade do fármaco além de reduzir os efeitos colaterais.

Por isso, elas foram escolhidas para a realização deste trabalho, que teve como objetivo analisar através de simulações computacionais de primeiros princípios, utilizando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT), a inclusão e a complexação da  $\alpha$  e  $\beta$ -ciclodextrina com os fármacos: ácido acetilsalicílico, nimesulida e vitamina E.

Os resultados mostraram através da localização dos orbitais HOMO e LUMO que a interação entre a  $\alpha$ -ciclodextrina e a vitamina E não altera as propriedades antioxidantes do fármaco, pois mesmo estando complexado ou incluso na ciclodextrina continua com as características eletrônicas e estruturais da molécula isolada. O que é de grande importância, pois, por ser um fármaco com propriedades antioxidantes comporta-se tanto como um doador como um receptor e pode ser utilizado em vários sistemas. O mesmo comportamento não se observa para os demais fármacos, pois o HOMO e LUMO ficam distribuídos tanto na ciclodextrina quanto no fármaco.

Tanto os complexos com  $\alpha$ -ciclodextrina como os com a  $\beta$ -ciclodextrina, ocorreu redução na diferença HOMO-LUMO, quando estes foram comparados com as estruturas isoladas. Através desses resultados, conclui-se que as ciclodextrinas podem interagir com os fármacos e vir a formar complexos de inclusão e complexação, sendo que a energia de ligação dos mesmos ficou na faixa de -0,60 eV, o que é muito importante para um sistema de carregamento de drogas, sem alterações de seus princípios ativos. Em alguns casos ocorreu forte interação entre o fármaco e a ciclodextrina, sugerindo que estas configurações não são interessantes para o carregamento, pois podem alterar as propriedades do fármaco.

Nas  $\beta$ -ciclodextrinas, que possuem um diâmetro maior, consegue-se aproximar o fármaco do centro de sua cavidade, isto é, o fármaco fica mais incluso, e com isso pode vir a interagir com as paredes da ciclodextrina o que leva a um número maior de ligações de hidrogênio, resultando em um aumento na energia de ligação dos sistemas resultantes.

As ciclodextrinas possuem características multifuncionais, permitindo que estas sejam utilizadas em praticamente todos os sistemas de transporte de fármacos com diversos tipos de administração. Com o emprego de várias áreas do conhecimento, objetivo da nanociência, este trabalho contribui para o entendimento das interações das ciclodextrinas com os fármacos: ácido acetilsalicílico, nimesulida e vitamina E, onde na maioria dos casos estudados houve interação fraca do fármaco com as ciclodextrinas. Este tipo de interação é a desejada para o carregamento de fármacos, ou seja, há interação, porém está não modifica as propriedades dos fármacos, mas sim atua na proteção e/ou estabilização do mesmo.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABELLÁN C. L. et al. **Encapsulation of Quercetin and Myricetin in Cyclodextrins at Acidic Ph.** *J. Agric. Food Chem.* v. 56, p. 255–259, 2008.

ALVES, M. P. **Formas farmacêuticas plásticas contendo nanocápsulas nanoesferas e nanoemulsões de nimesulida: desenvolvimento, caracterização e avaliação da permeação cutânea in vitro.** 2006. A476f. Tese (Doutorado em ciências farmacêuticas) Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

BACHELET, G. B.; HAMANN, D. R.; SCHLUTER, M. **Pseudopotentials that work: From H to Pu.**, *Physical Review B*, v.26, p.4199, 1982.

BANERJEE, S. S.; CHEN D. **Cyclodextrin conjugated magnetic colloidal nanoparticles as a nanocarrier for targeted anticancer drug delivery.** *Nanotechnology.* v.19, n.26, p.19, 2008.

BAOS V. V. **Los efectos adversos más frecuentes de los 20 principios activos más consumidos en el SNS durante 2000.** *Información Terepéutica del Sistema Nacional de Salud.* v. 25 p., n.6, 161-168, 2001.

BAUMANN, L.S; SPENCER, M.S. **The Effects of Topical Vitamin E on the Cosmetic Appearance of Scars.** *The American Society for Dermatologic.*v. 25, p.311-315, 1999.

BARZAGAR, A. et al. **Chaperone-like activity of  $\alpha$ -cyclodextrin via hydrophobic nanocavity Systems.** *Carbohydrate Research.* v. 345, p. 243-249, 2009.

BATISTA, E. S.; COSTA, A. G. V.; PINHEIRO-SANT'ANA, H. M. **Adição da vitamina E aos alimentos: implicações para os alimentos e para a saúde humana.** *Rev. Nutr.* v. 20, n. 5, 2007.

BERKERS, O. et al. **Cyclodextrins in the Pharmaceutical Field.** *Drug Development and Industrial Pharmacy.* v.17, p. 1503-1549, 1991.

BHATTACHARYA A. et al. **Crystal structure and electronic properties of two nimesulide derivatives: A combined X-ray powder diffraction and quantum mechanical study.** *Chemical Physics Letters.* v. 493, p. 151-157, 2010.

BINEV, I.G.; STAMBOLIYSKA, B.A.; BINEV, Y.I. **The infrared spectra and structure of acetylsalicylic acid (aspirin) and its oxyanion: an ab initio force field treatment.** *Journal of Molecular Structure.* v. 378, p. 189-197, 1996.

BURTON G. W.; INGOLD, **Autoxidation of Biological Molecules. 1. The Antioxidant Activity of Vitamin E and Related Chain-Breaking Phenolic Antioxidants in Vitro.** *J. Am. Chem. Soc.* v. 103, p. 6472-6477, 1981.

BOCANEGRA, M.; SEIJAS, A.; YIBIRÍN, M. G. **Efficacy and Tolerability of Conventional Nimesulide Versus Beta-Cyclodextrin Nimesulide in Patients with Pain After Surgical Dental Extraction: A Multicenter, Prospective, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Study.** *Current Therapeutic Research.* v. 64, n. 5, p. 279-289, 2003.

BOCZAR, M.; et al. **Theoretical modeling of infrared spectra of aspirin and its deuterated derivative.** *Chemical Physics.* v. 286, p. 63-79, 2003.

BYLANDER, D. M.; KLEINMAN, L. **Ab initio (GaAs)<sub>3</sub>(AlAs)<sub>3</sub> (001) superlattice calculations: Band offsets and formation enthalpy.** *Physical Review B,* v.36 p. 3229-3236, 1987.

CERQUEIRA, F.M.; MEDEIROS, M.H.G. de; AUGUSTO, O. **Antioxidantes dietéticos: controvérsias e perspectivas.** *Quím. Nova,* São Paulo, n. 2, v. 30, 2007.

CHAPLIN, M., **Water Structure and Science.** Disponível em: <<http://www.lsbu.ac.uk/water/cyclodextrin.html>> Acesso em: 05 jan 2010.

CHIANG, C.H. et al. **In vitro and in vivo evaluation of an ocular delivery system of 5-fluorouracil microspheres.** *J. Ocul Pharmacol Ther.* v.17, p. 545-553, 2001.

DASHORA, K.; SARAF, S.; SARAF, S. **Effect of processing variables and in-vitro study of microparticulate system of nimesulide.** *Rev. Bras. Cienc. Farm.,* São Paulo, n. 4, v. 43, 2007.

DUCHÊNE, D.; DEBRUÈRES, B.; BRÉTILLON, A. **Les Cyclodextrines nature, origine et intérêt em pharmacie galénique.** *Labo-Pharma Prol. Tech.* v. 32, p.843-850, 1984.

DUCHÊNE, D. **Cyclodextrin and their industrial uses.** Paris: Edition de Santé, 1987. 300 p.

DUCHÊNE, D.; WOUESSIDJEW, D.; PONCHEL, G. **Cyclodextrins and carrier systems.** *Journal of Controlled Release.* v. 62, p. 262-268, 1999.

ENGELDINGER E.; ARMASPACH D.; MATT D. **Capped Cyclodextrins.** *Chemical Reviews.* v. 103, n. 11, p. 4147-4172, 2003.

FAGAN, S.B. **Funcionalização de Nanotubos de Carbono: Uma Abordagem de Primeiros Princípios.** 2003. Tese (Doutorado em Física), Curso de Pós-Graduação em Física, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2003.

FIORAVANTI, A. et al. **A randomized, double-blind, multicenter trial of nimesulide-beta-cyclodextrin versus naproxen in patients with osteoarthritis.** *Clinical Therapeutics.* v.24, n.4, p. 504-519, 2002.

FRANCO, C. et al. **Studies on coumestrol/  $\beta$ -cyclodextrin association: Inclusion complex characterization.** *International Journal of Pharmaceutics.* v.369, p. 5-11. 2008.

HELIN-SALMIVAARA A. et al. **NSAID Use And The Risk of Hospitalization For First Myocardial Infarction in The General Population: a Nationwide Case-Control Study From Finland.** *Eur Heart J.* v.27, n.14, p.1657-1663, 2006.

HILARIO, M.O.E.; TERRERI, M.T.; LEN, C.A. **Antiinflamatórios não-hormonais: inibidores da ciclooxygenase 2.** *J. Pediatr.* v. 82, n. 5, 2006.

HINGERTY, B.; SAENGER, W. **Topography of Cyclodextrin Inclusion Complexes. & Crystal and Molecular Structure of the  $\alpha$ -Cyclodextrin-Methanol-Pentahydrate Complex. Disorder in a Hydrophobic Cage.** *Journal of the American Chemical Society.* v.98, p. 3357-3365, 1976.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. **Inhomogeneous Electron Gas.** *Phys. Rev. B.* v.136, p.864, 1964.

KERKER, G.P. **Non-singular atomic pseudopotentials for solid state applications.** *Journal of Physics C: Solid State Physics,* v.13, n. 9, 1980.

LANGER, K.; ZIMMER, A.; KREUTER, J. **Acrylic nanoparticles for ocular drug delivery.** *S. T. P. Pharma Sciences.* v. 7, n. 6, p. 445-451, 1997.

LIU L. et al. **Charge-transfer Interaction: A Driving Force for Cyclodextrin Inclusion Complexation.** *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry.* v.40, p.35-39, 2001.

LOFTSSON T.; BREWSTER M.E. **Pharmaceutical applications of cyclodextrins.** *J Journal of Pharmaceutical Sciences.* v.85, n.10, p.1017-1025, 1996.

MATIOLI, G.; MORAES, F.; ZANIN, G. **Ciclodextrinas e sua aplicação em: Alimentos, Fármacos, Cosméticos, Biotecnologia, Química Analítica e Produtos Gerais.** Maringá: Eduem, 2000. 124 p.

MATIOLI, G.; RODRIGUEZ-AMAYA, D. B. **Microencapsulation of lycopene with cyclodextrins.** *Ciênc. Tecnol. Aliment.* v. 23, p.102-105, 2003.

MERLANI, G. et al. **Fatal hepatotoxicity secondary to nimesulide.** *Eur. J. Clin. Pharmacol.* v.57, p. 321-326, 2001.

MONTERO, D. et al. **Effect of vitamin E and C dietary supplementation on some immune parameters of gilthead seabream *Sparus aurata*/ juveniles subjected to crowding stress.** *Aquaculture.* v.171, p. 269-278, 1999.

PASSALI, D. et al. **Controlled, Double-Blind, Randomized Comparison of Nimesulide  $\beta$ -Cyclodextrin and Morniflumate in Acute Otitis.** *Current Therapeutic Research.* v. 62, n. 2, p. 153-166, 2001.

PERDEW, J. P.; BURKE, K.; ERNZERHOF, E. **Generalized Gradient Approximation Made Simple.** *Phys. Rev. Lett.* v.77, p.3865, 1996.

RAJEWSKI R.A.; STELLA V.J. **Pharmaceutical applications of cyclodextrins in vivo Drug delivery.** *J Pharm Sci* v.85, p.1142-1169, 1996.

RIDKER, P.M. et al. **A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women.** *N. Engl. J. Med.,* v. 352 p. 1366-1368, 2005.

ROBERTS II, L.J.; MORROW J.D. **Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout.** In: Goodman LS, Gilman AS, editors. *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 10<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2002.

SAAD-HOSSNE, R.; PRADO, R.G.; HOSSNE, W.S. **Effects of acetylsalicylic acid and acetic acid solutions in VX2 carcinoma cells: In vitro analysis.** *Acta Cir. Bras.*, São Paulo, v. 21, n. 3, 2006.

SINGH H.P.; TIWARY A.K.; JAIN S. **Preparation and in Vitro, in Vivo Characterization of Elastic Liposomes Encapsulating Cyclodextrin-Colchicine Complexes for Topical Delivery of Colchicine.** *The Pharmaceutical Society of Japan.* v.130, p.397-407, 2009.

SING N. K.; O' MALLEY P.J.; POPELIER, L. A. P. **Electronic structure calculations of vitamin E analogues: A model for calculated geometries, hyperfine coupling constants, reaction enthalpies ( $\Delta H_r$ ) and relative bond dissociation enthalpies ( $\Delta BDE$ ).** *Journal Molecular Structure.* v. 811, p. 249-254, 2007.

SNOR, W.; LIEDL et al. **Density functional calculations on meloxicam–  $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes.** *International Journal of Pharmaceutics.* v.381, p.146-152, 2009.

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, 2002.

STEINER, T.; KOELLNER, G. **Crystalline  $\beta$ -Cyclodextrin Hydrate at Various Humidities: Fast, Continuous, and Reversible Dehydration Studied by X-ray Diffraction.** *J. Am. Chem. Soc.* v. 116, p. 5122-5128, 1994.

STEJTLI, J. **Cyclodextrin Technology.** Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1988. 450 p.

STELLA, V.J. e RAJEWSKI R. A. **Cyclodextrin Future Formulation and Delivery.** *Pharmaceutical Research.* n. 5, v. 14, p. 555-567, 1997.

THATIPARTI T.R.; RECUM, H.A.V. **Cyclodextrin Complexation for Affinity-Based Antibiotic Delivery.** *Macromolecular Bioscience.* v.10, p. 82-90, 2009.

TRAVERSA G. et al. **Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs.** *Department of Epidemiology National Institute of Health.* v.327, p.18-22, 2003.

TROULLIER, N.; MARTINS, J. L. **Efficient Pseudopotentials for Plane-Wave Calculation.** *Phys. Rev. B.* v.43, n.3, p.1993, 1991.

UEKAMA, K. **Design and Evaluation of Cyclodextrin-Based Drug Formulation.** *Chem. Pharm. Bull.* v.52, n.8, p. 900-915, 2004.

UEKAMA, K.; HIRAYAMA, F.; IRIE, T. **Cyclodextrin Drug Carrier Systems.** *Chem. Rev.* v. 98, p. 2045-2076, 1998.

VIEGAS JR, C.; BOLZANI, V. S.; BARREIRO, E. J.. **Os produtos naturais e a química medicinal moderna.** *Quím. Nova*, v. 29, n.2, p. 326-337, 2006.

VENTURINI, G.C. et al. **Propriedades e Aplicações Recentes das Ciclodextrinas.** *Quím. Nova.*, v.31, n.2, p. 360-368, 2008.

VIZZARDI, M. et al. **Nimesulide beta cyclodextrin (nimesulide-betadex) versus nimesulide in the treatment of pain after arthroscopic surgery.** *Current Therapeutic Research.* v. 59, n. 3, p. 162-171, 1998.

XING, S.K. et al. **Theoretical study of the interactions of  $\beta$ -cyclodextrin with 2'-hydroxyl-5'-methoxyacetophone and two of its isomers.** *J. Mol. Liq.* v.146, p.15-22, 2009.

YAHIA, O. A.; KHATMI, D.E.; **Theoretical study of the inclusion processes of Venlafaxine with  $\beta$ -cyclodextrin.** *Journal of Molecular Structure.* v. 912, p. 38-43, 2009.

YEH M.K.; TUNG S.M.; LU D.W.; CHEN J. L.; CHIANG C. H. **Formulation factors for preparing ocular biodegradable delivery system of 5-fluorouracil microparticles.** *Journal of microencapsulation.* v.18, p.507-19, 2001.

ZANELLA, I. et al. **Ab initio study of pristine and Si-doped capped carbon nanotubes interacting with nimesulide molecules.** *Chemical Physics Letters.* v. 39, p.348-353, 2007.

ZANETTI, F.L.P. **Análise da eficiência de encapsulamento por DSC e TGA, utilizando ciclodextrinas alfa, beta e gama, verificando-se dentre estas, qual apresenta as melhores propriedades físico-químicas.** *UNIP*, São Paulo, p.56, 2006.

ZIMMER, A.; KREUTER, J. **Microspheres and Nanoparticles Used in Ocular Delivery.** *Adv. Drug Delivery Rev.* v.73, n.26, p.61-73, 1995.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)