

INTERAÇÃO DA CICLODEXTRINA COM ÁCIDO ACETILSALICÍLICO: UM ESTUDO DE PRIMEIROS PRINCÍPIOS¹

CYCLODEXTRIN INTERACTING WITH ACETYLSALICYLIC ACID: A FIRST PRINCIPLES STUDY

Jaciéli Figueiredo², Cláudia Lange dos Santos³, Solange Binotto Fagan³ e Ivana Zanella⁴

RESUMO

Este trabalho apresenta um estudo de simulação de primeiros princípios da interação entre ciclodextrinas e moléculas de ácido acetilsalicílico. O objetivo do trabalho é utilizar a ciclodextrina para a estabilização e proteção do ácido acetilsalicílico. Os resultados mostram que há a interação da ciclodextrina com as moléculas de ácido acetilsalicílico, com energias de ligação que variam de 0,36 a 1,17 eV. Essa interação ocorre via adsorção física, sem alterações estruturais dos sistemas originais. As propriedades eletrônicas do ácido acetilsalicílico não são significativamente alteradas pela interação com a ciclodextrina, o que sugere que os princípios ativos do fármaco não são perdidos após a formação do composto. Os resultados demonstram o potencial da ciclodextrina como um carregador de fármacos.

Palavras-chave: ciclodextrina, ácido acetilsalicílico, simulação *ab initio*.

ABSTRACT

This paper presents a first principles simulation study of the cyclodextrin interaction with acetylsalicylic acid molecules. The aim is to use cyclodextrin to the stabilization and protection of acetylsalicylic acid. Our results show that there is interaction between the cyclodextrin with the molecules of acetylsalicylic acid, with binding energies ranging from 0.36 to 1.17 eV. This interaction occurs through physical adsorption, without structural changes of the original systems. The electronic properties of the acetylsalicylic acid were not significantly altered with its interaction with cyclodextrin. This suggests that the active principles of the drug are not lost after the formation of the compound. The results demonstrate the potential of cyclodextrin as a drug carrier.

Keyword: cyclodextrin, acetylsalicylic acid, *ab initio* simulation.

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

¹ Trabalho resultante da Dissertação de Mestrado - Centro Universitário Franciscano.

² Aluna do Programa de Pós-graduação em Nanociências e do Curso de Física Médica - Centro Universitário Franciscano.

³ Docentes do Programa de Pós-graduação em Nanociências e do Curso de Física Médica - Centro Universitário Franciscano.

⁴ Orientadora - Centro Universitário Franciscano.

de fármacos e entrega direta intracelular entre outros efeitos.

O desenvolvimento de materiais biocompatíveis nanométricos e o uso de sistemas específicos para a administração de medicamentos têm sido foco de pesquisa médica nos últimos anos, especialmente para o tratamento do câncer e de doenças do sistema vascular. O objetivo do direcionamento do fármaco é transportar a quantidade desejada e necessária para o alvo e disponibilizá-la a uma taxa controlada (BANERJEE; 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; KREUTER, 1995; LANGER; ZIMMER; 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-(+)-glucopirranose α -(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 α , β , γ (MATIOLI; 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; BREWSTER, 1996; RAJEWSKI; 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 et al. (2008) demonstraram que a utilização da ciclodextrina no carreamento 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 et al. (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, através de simulações computacionais, a inclusão e a complexação da α e β -ciclodextrina com a molécula de ácido acetilsalicílico serão analisadas.

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).

METODOLOGIA

Os cálculos realizados, neste trabalho, estão baseados na Teoria do Funcional da Densidade (DFT) (HOHENBERG; KOHN, 1964) conforme implementada no código SIESTA (*Spanish Initiative for Electronic Simulations with Thousand of Atoms*) (SOLER et al., 2002). A interação elétron-íon foi tratada dentro do método de pseudopotenciais (TROULLIER; MARTINS, 1991) enquanto que para descrever o termo de troca e correlação foi utilizada a aproximação de gradientes generalizados (GGA) (PERDEW; BURKE; ERNERHOF, 1996). Para a descrição dos orbitais atômicos, utilizou-se uma base numérica double-zeta mais uma função de polarização (DZP) (SOLER et al., 2002). Todas as geometrias dos sistemas estudados foram otimizadas até que as forças sobre os átomos fossem menores que 0,05 eV/Å. Uma energia de corte de 200 Ry foi utilizada para a expansão de Fourier da densidade de carga. Um *energy shift* de 0,05 eV foi utilizado para definir os raios de corte para os orbitais da base.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, as propriedades estruturais e eletrônicas das estruturas da α e β -ciclodextrina, assim como do ácido acetilsalicílico em suas formas isoladas foram analisadas. Nas figuras 1 e 2, mostram-se, respectivamente, os níveis eletrônicos de energia e os plots da densidade de carga associados aos orbitais HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) e LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) para as ciclodextrinas e para a molécula do ácido acetilsalicílico.

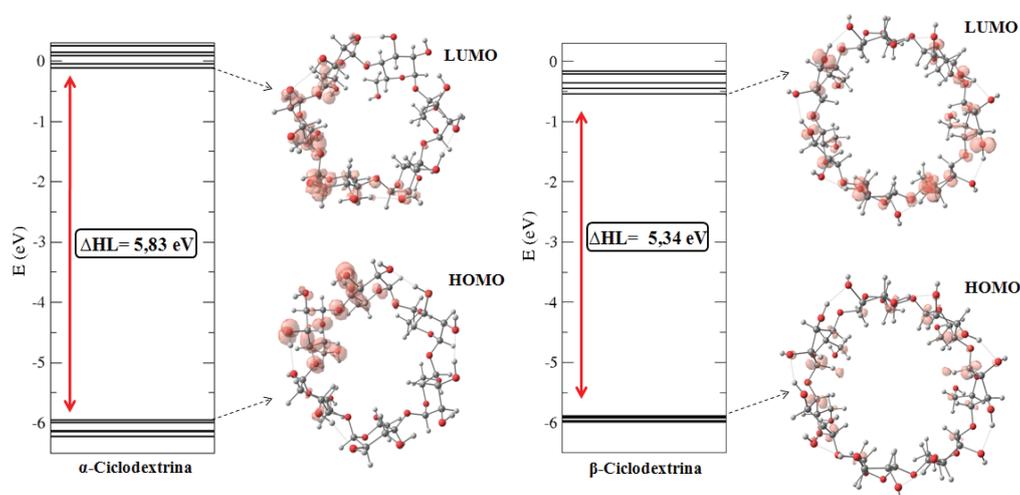


Figura 1 - Níveis de energia e plots da densidade de carga eletrônica para os orbitais HOMO e LUMO (isosuperfície $1,50 \times 10^{-3} \text{ e}/\text{\AA}^3$) da molécula α -ciclodextrina e da molécula β -ciclodextrina.

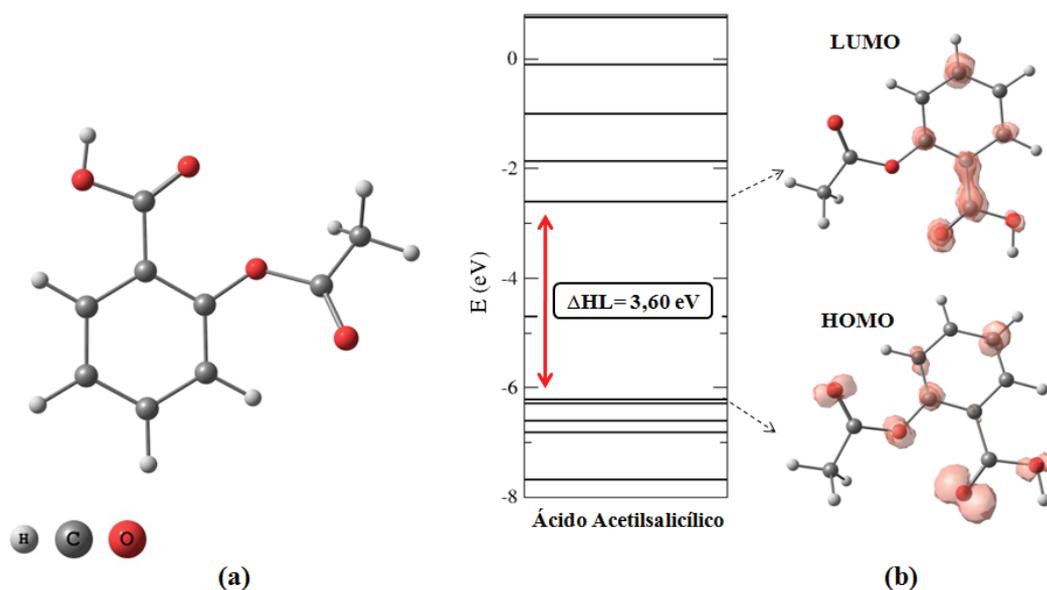


Figura 2 - (a) Estrutura atômica otimizada do ácido acetilsalicílico; (b) níveis de energia do ácido acetilsalicílico com as densidades de carga para os orbitais HOMO e LUMO (isosuperfície $4,50 \times 10^{-3} \text{ e}/\text{\AA}^3$).

Os cálculos mostram que a diferença de energia entre os estados HOMO-LUMO (ΔHL) observada para a α -ciclodextrina foi de 5,83 eV enquanto que para a β -ciclodextrina foi de 5,34 eV. Para o ácido acetilsalicílico, o valor obtido para ΔHL foi de 3,60 eV.

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

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 inclusão e a complexação do ácido acetilsalicílico em ciclodextrinas, diversos arranjos configuracionais foram estudados dos quais somente os mais estáveis serão descritos a seguir.

A energia de ligação desses sistemas foi calculada através da seguinte equação,

$$E_L = [E_T(\text{ciclo+fármaco}) - E_T(\text{ciclo}) - E_T(\text{fármaco})] \quad (1)$$

onde $E_T(\text{ciclo+fármaco})$ 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 $E_T(\text{fármaco})$ é a energia total do fármaco.

INTERAÇÃO DA α -CICLODEXTRINA COM O ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

As configurações mais estáveis do ácido acetilsalicílico interagindo com a α -ciclodextrina podem ser vistos na figura 3. Em A, foi aproximado o grupamento ácido carboxílico da molécula do ácido à parte interna da ciclodextrina enquanto que em B, foi aproximado o anel aromático do ácido à parte externa da ciclodextrina.

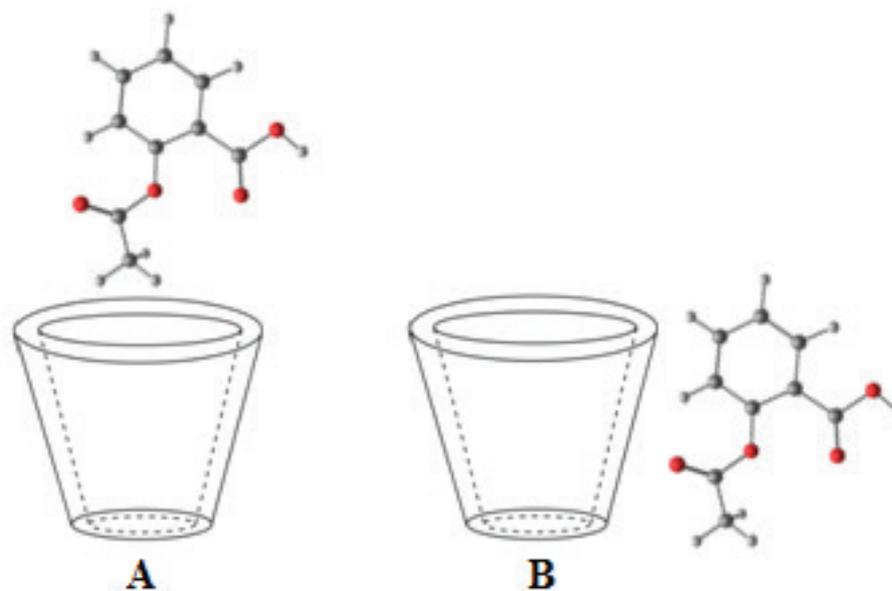


Figura 3 - Configurações mais estáveis da α -ciclodextrina interagindo com a molécula de ácido acetilsalicílico.

Os níveis de energia e os plots de densidade de carga para as regiões HOMO e LUMO, para ambas as configurações, podem ser visualizadas na figura 4. Como pode ser observado, o orbital HOMO está localizado na molécula de α -ciclodextrina e o orbital LUMO encontra-se distribuído na molécula de ácido acetilsalicílico. Além disso, ocorreu uma redução em ΔHL quando comparada com a molécula de α -ciclodextrina isolada.

Na tabela 1, apresentam-se os valores de energia de ligação, as distâncias de ligação com os átomos envolvidos na interação e as diferenças ΔHL encontrados para cada complexo de α -ciclodextrina com o ácido acetilsalicílico. Na quarta coluna da tabela, encontra-se a porcentagem de redução da diferença HOMO-LUMO ($R\Delta HL$).

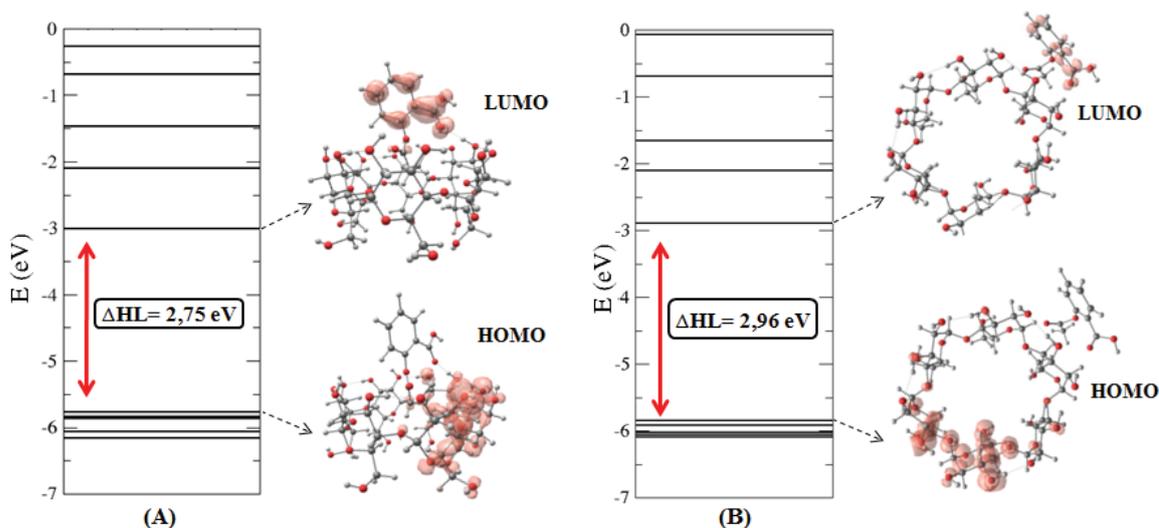


Figura 4 - Níveis de energias e plots da densidade de carga eletrônica para os complexos de α -ciclodextrina com ácido acetilsalicílico (isosuperfície $7,79 \times 10^{-3} \text{ e}/\text{\AA}^3$).

Tabela 1 - Energias de ligação, distâncias de ligação e ΔHL para as configurações de α -ciclodextrina (CD) interagindo com ácido acetilsalicílico (AAS).

Configurações	Energia de Ligação (eV)	Distâncias de Ligação (Å)	ΔHL (eV)	ΔRHL (%)
A	-0,60	($\text{H}_{\text{CD}}-\text{O}_{\text{AAS}}$) 1,79	2,75	47,16
B	-0,36	($\text{H}_{\text{CD}}-\text{H}_{\text{AAS}}$) 2,07	2,96	50,77

Observando os valores de energia de ligação da tabela 1, 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 carregamento do fármaco. Essa fraca interação entre as moléculas irá facilitar a entrega do medicamento no local desejado, sem alteração no ativo.

INTERAÇÃO DA B-CICLODEXTRINA COM O ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Os arranjos configuracionais estudados para a β -ciclodextrina interagindo com o ácido acetilsalicílico foram analisados somente para a cavidade interna da β -ciclodextrina. Esse critério foi adotado, pois a parte externa da α -ciclodextrina e β -ciclodextrina são similares e esse tipo de interação já foi realizada para α -ciclodextrina conforme mostrado na seção anterior. Das configurações estudadas para o ácido acetilsalicílico interagindo com a β -ciclodextrina, a que demonstrou uma maior estabilidade pode ser visualizada na figura 5, na qual o grupamento ácido carboxílico do ácido foi aproximado da cavidade interna da β -ciclodextrina.

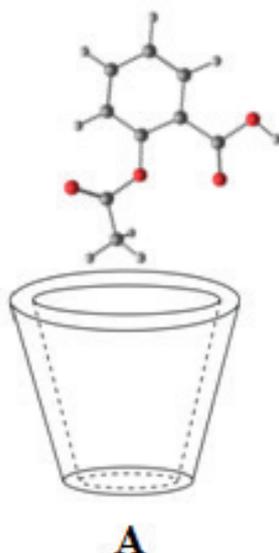


Figura 5 - Configuração de maior estabilidade da β -ciclodextrina interagindo com a molécula de ácido acetilsalicílico.

O plot de densidade de carga eletrônica para as regiões HOMO e LUMO bem como os níveis de energia encontrados para a configuração estudada podem ser visualizados na figura 6. Como pode ser visto, o orbital LUMO encontra-se na molécula do ácido acetilsalicílico enquanto que o orbital HOMO localiza-se na molécula da β -ciclodextrina. Além disso, observamos uma redução na diferença HOMO-LUMO quando estas foram comparadas com a β -ciclodextrina isolada.

As energias de ligação, as distâncias de ligação com os respectivos átomos envolvidos na interação entre os dois sistemas e as diferenças HOMO-LUMO estão apresentadas na tabela 2. A quarta coluna representa a redução da porcentagem da diferença HOMO-LUMO.

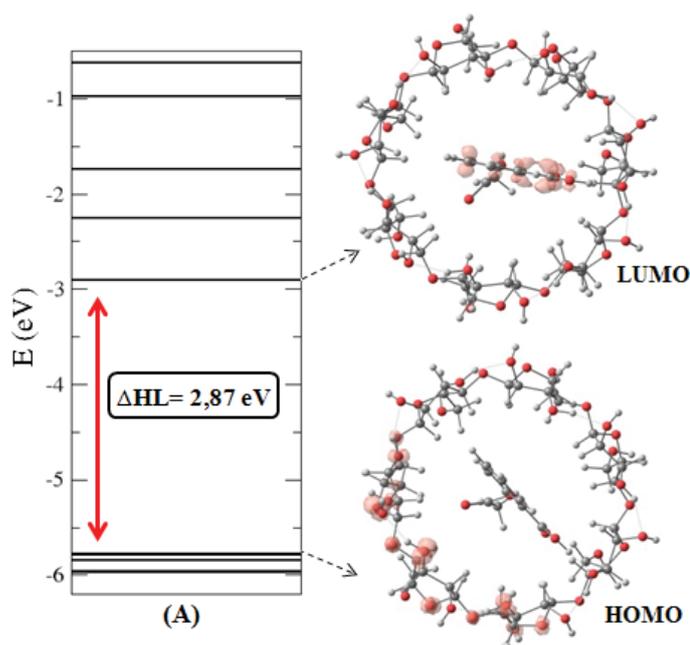


Figura 6 - Níveis de energias e plots da densidade de carga eletrônica para o complexo de β -ciclodextrina com o ácido acetilsalicílico (isosuperfície $2,60 \times 10^{-3} \text{ e}/\text{\AA}^3$).

Tabela 2 - Energia de ligação, distância de ligação e diferenças HOMO-LUMO para a configuração de β -ciclodextrina (CD) interagindo com o ácido acetilsalicílico (AAS).

Configuração	Energia de ligação (eV)	Distância de ligação (Å)	Diferença HOMO-LUMO (eV)	Δ RHL (%)
A	-1,17	(H _{CD} -O _{AAS}) 1,67	2,87	53,7

Analisando os valores de energia de ligação da tabela 2, pode-se dizer que o complexo não é favorável para carregamento de fármacos, pois apresenta alta energia de ligação. Sendo assim, o fármaco pode vir a não se desprender da β -ciclodextrina ou modificar seu princípio ativo.

CONCLUSÃO

Através de cálculos de primeiros princípios, a interação da α e β -ciclodextrina com a molécula de ácido acetilsalicílico foi estudada. Em ambos os complexos 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 o fármaco e vir a formar complexo de inclusão e complexação, sendo que a energia de ligação dos mesmos ficou na faixa de 0,36 - 1,17 eV. A β -ciclodextrina por possuir um diâmetro maior consegue formar complexos de inclusão. Neste caso, o fármaco pode vir a interagir com ambas 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. Em nenhum dos casos estudados houve a formação de ligações químicas. Os sistemas interagem via adsorção física, o que é muito importante para um sistema de carregamento de drogas, ou seja, não há mudanças estruturais nas moléculas que, em princípio, poderiam modificar o princípio ativo das mesmas.

REFERÊNCIAS

- 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.
- 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 Terapéutica del Sistema Nacional de Salud**. v. 25, n. 6, p. 161-168, 2001.
- 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.

- HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas. **Phys. Rev. B.**, v. 136, p. 864, 1964.
- 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.
- LOFTSSON T.; BREWSTER M.E. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. **J Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 85, n. 10, p. 1017-1025, 1996.
- MATIOLI, G.; RODRIGUEZ-AMAYA, D. B. **Microencapsulation of lycopene with cyclodextrins. Ciênc. Tecnol. Aliment.**, v. 23, p.102-105, 2003.
- 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.
- SINGH, P. H., 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, 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.
- 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 , 2004.
- XING, S. K. et al. Theoretical study of the interactions of β -cyclodextrin with 2'-hydroxyl-5'-methoxyacetophone and two of its isomers. **J. Mol. Liq.**, v. 146, p. 15-22, 2009.
- YEH, M. K. et al. Formulation factors for preparing ocular biodegradable delivery system of 5-fluorouracil microparticles. **Journal of microencapsulation**. v. 18, p. 507-19, 2001.
- ZIMMER, A.; KREUTER, J. *Microspheres* and Nanoparticles Used in Ocular Delivery. **Adv. Drug Delivery Rev.**, v. 73, n .26, p. 61-73, 1995.