

# SIMULAÇÃO DE PRIMEIROS PRINCÍPIOS DE TEMOZOLAMIDA INTERAGINDO COM NANOESTRUTURAS<sup>1</sup>

## *SIMULATION OF TEMOZOLOMIDE FIRST PRINCIPLES INTERACTING WITH NANOSTRUCTURES*

Laura Vendrame<sup>2</sup>, Renata Platcheck Raffin<sup>3</sup>,  
Solange Binotto Fagan<sup>4</sup> e Ivana Zanella da Silva<sup>5</sup>

### RESUMO

O objetivo deste trabalho é avaliar, por meio de cálculos *ab initio*, as propriedades estruturais eletrônicas e energéticas da molécula de temozolamida interagindo com as nanoestruturas  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD) e fulereno  $C_{60}$  funcionalizado com COOH ( $C_{60}$ -COOH). Este estudo é baseado na teoria do funcional da densidade, utilizando o código computacional SIESTA. Constatou-se que há uma interação física entre todas as configurações estudadas das nanoestruturas e a molécula de temozolamida. Apesar de alguns valores altos de energia, não há características de ligações covalentes, devido a sua baixa transferência de carga e a distância na interação entre os átomos mais próximos entre ambas as nanoestruturas e a temozolamida. O complexo formado poderia ser mantido associado sem alterar os princípios ativos do fármaco original, indicando, assim, que o medicamento conseguiria ser facilmente removido das nanoestruturas. O estudo destes sistemas torna-se importante para contribuir com o futuro desenvolvimento de nanomedicamentos do sistema nervoso central melhorando o desempenho e retardando a eliminação do fármaco pelo organismo.

**Palavras-chave:** *ab initio*, anticâncer,  $\beta$ -ciclodextrinas, entrega de fármacos, fulereno carboxilado.

### ABSTRACT

*The objective of this study is to evaluate, by means of ab initio calculations, the electronic and energy structural properties of the temozolomide molecule interacting with  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) and fullerene  $C_{60}$  functionalized with COOH ( $C_{60}$  COOH). This study is based on density functional theory using the computer code SIESTA. It was found that there is a physical interaction between all configurations of the nanostructures studied and temozolomide molecule. Although some high power values, there is no covalent bonding characteristics due to its low load transfer and the interaction distance between the nearest atoms of both temozolomide and nanostructures. The formed complex could be kept associated without changing the active ingredients of the original drug, thereby indicating that the drug could be easily removed from nanostructures. The study of these systems is important to contribute to the further development of nanodrugs for the central nervous system, which may improve the performance and slow down the drug elimination from the body.*

**Keywords:** *ab initio*, anticancer,  $\beta$ -cyclodextrins, drug delivery, carboxylated fullerene.

<sup>1</sup> Trabalho realizado no Programa de Pós-graduação em Nanociências.

<sup>2</sup> Aluna de doutorado do Programa de Pós-graduação em Nanociências - Centro Universitário Franciscano. E-mail: laura.o.vendrame@gmail.com

<sup>3</sup> Colaboradora. Programa de Pós-graduação em Nanociências – Centro Universitário Franciscano.

<sup>4</sup> Coorientadora. Programa de Pós-graduação em Nanociências – Centro Universitário Franciscano.

<sup>5</sup> Orientadora. Programa de Pós-graduação em Nanociências – Centro Universitário Franciscano.

## INTRODUÇÃO

A temozolamida é utilizada para o tratamento de tumores cerebrais e também é indicada no tratamento de pacientes com melanoma maligno metastático em estágio avançado. É um medicamento antineoplásico, que atua no DNA da célula cancerígena evitando a continuação da duplicação celular e interferindo assim no crescimento do tumor (PAYNE et al., 2005; PETRELLA et al., 2007). Apesar de a temozolamida ter considerável penetração na barreira hematoencefálica, ela apresenta rápida eliminação (8h após a ingestão). Estudos determinam que a dose tolerada máxima deveria ser de 1.000mg/m<sup>2</sup> divididos em 5 dias com uma dose por dia, a cada 28 dias (HENRY; MARIA, 2003).

Um dos meios usados para retardar seu tempo de meia vida e sua excreção está na sua complexação com nanoestruturas como ciclodextrinas (CD) e fulerenos funcionalizados. Assim, ter-se-ia um número menor de doses aplicadas com uma eficácia terapêutica maior e menos efeitos colaterais. Poderia-se até mesmo preservar a estrutura química da molécula e aumentar a biodisponibilidade de substratos (STEPNIAK et al., 2015).

Na década de 80, químicos descobriram uma molécula com formato de bola de futebol, de 60 átomos de carbono, a qual foi dada o nome de *buckyminsterfullerene* (C<sub>60</sub>) (KROTO et al., 1985). A partir de então, os fulerenos tornaram-se um campo de pesquisa muito ativo, em grande parte pela singularidade da molécula C<sub>60</sub> e da variedade de derivativos possíveis. Apenas o C<sub>60</sub> atuando com fármacos já engloba um amplo campo e tem agregado muitos estudos, principalmente os referentes a fármacos empregados no combate ao câncer, assim como o uso na liberação controlada de fármacos (YANG; WANG; WANG; 2015, GROBMYERA; KRISHNAB, 2012).

No entanto, a estabilidade elevada e a baixa reatividade química das referidas nanoestruturas introduzem algumas dificuldades em trabalhar com essas partículas. Essas dificuldades podem ser superadas através do processo de funcionalização (SANTOS, 2010). A funcionalização de forma covalente de nanoestruturas de carbono pode ser feita combinando grupos químicos, como -COOH e - (COOH)<sub>2</sub>, através de ligações covalentes (VELOSO et al., 2006; ZANELLA et al., 2008). Além disso, essas conformações modificadas podem ser utilizadas para favorecer a interação de nanoestruturas de carbono com moléculas orgânicas e biológicas, com outros grupos químicos como fármacos ou moléculas tóxicas (DAI et al., 2012; SINNOTT, 2002) e, até mesmo, com vírus e bactérias (TOLLAS et al., 2014; FEDOROVA et al., 2012). Isto faz com que se tornem sensores capacitados em detectar o alvo com alta seletividade. Dentre as atividades biológicas estão, uso em terapia fotodinâmica, atividade neuroprotetora, atividade antimicrobiana, antiviral entre outros alvos biológicos (SHI et al., 2014; CAPUTO; NICOLA; GHIBELLI, 2014).

As ciclodextrinas que pertencem aos compostos orgânicos cíclicos são polissacarídeos naturais e quirais. Estes polímeros compostos por unidades de glicose têm sua cavidade externa formada por grupos hidroxilo primários e secundários dando um caráter hidrofóbico para a mo-

lécua. A estrutura específica da ciclodextrina permite incluir na cavidade hidrofóbica moléculas orgânicas. O fato de as ciclodextrinas não apresentarem qualquer citotoxicidade tornou possível o seu uso como nanocarreadores de fármacos, (STEPNIAK et al., 2015). Além de aumentar a solubilidade em água, sua eficácia e seu tempo na circulação sanguínea, as CDs protegem os fármacos contra a oxidação, hidrólise, fotodecomposição, perda por volatilidade, calor e características organolépticas indesejáveis, aumentando sua estabilidade (LOFTSSON; DUCHÊNE, 2007; BRITO et al., 2004)

As mais importantes CDs que apresentam ocorrência natural são  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD,  $\gamma$ -CD, constituídas por 6, 7 e 8 unidades de glicose, respectivamente, que adotam a conformação de cadeira. O requisito mínimo para que se forme o complexo é a compatibilidade de tamanhos e geometrias entre a cavidade da CD e o composto hóspede (OLIVEIRA et al., 2009). Esta compatibilidade de tamanhos pode não corresponder à totalidade da molécula, sendo que apenas uma parte do hóspede pode ficar incluída na cavidade (STELLA; ARUN, 2008). A estrutura molecular da  $\beta$ -CD torna-se mais vantajosa tendo em vista o carregamento de fármacos pela sua disponibilidade e baixa toxicidade, tamanho da cavidade (0,60 a 0,65 nm) e baixo custo (SZEJTLI, 1998). Em compensação, a  $\beta$ -CD apresenta uma baixa solubilidade aquosa que pode ser contornada elevando a temperatura ou utilizando solventes orgânicos (metanol ou etanol, abaixo de 30 %) (SZEJTLI, 1998).

Considerando a contribuição desses nanomateriais para o estudo e avanço da entrega de fármacos, neste trabalho, as propriedades estruturais e eletrônicas de  $C_{60}$ -COOH e  $\beta$ -CD, interagindo com a molécula temozolamida serão estudadas através de simulações de primeiros princípios. O entendimento das propriedades energéticas e estruturais dessas estruturas pode auxiliar no uso desses nanomateriais em futuras aplicações biomédicas e prever as melhores formas de interação, diminuindo o custo e tempo para possíveis experimentos futuros. Considerando estes argumentos, as nanoestruturas de carbono estudadas podem ser consideradas como um candidato promissor para transporte da molécula de temozolamida, tendo como principal objetivo aumentar seu tempo de circulação no organismo, retardando sua excreção.

## MATERIAL E MÉTODOS

Para o estudo da associação da temozolamida com  $\beta$ -CD e  $C_{60}$  funcionalizados são utilizados cálculos *ab initio* baseados na teoria do funcional da densidade (DFT) (HOHENBERG; KOHN, 1964).

Os cálculos foram realizados utilizando o código SIESTA (*Spanish Initiative for Electronic Simulations with Thousand of Atoms*) (SOLER et al., 2002), que executa cálculos autoconsistentes, resolvendo as equações de Kohn-Sham e usando orbitais numéricos atômicos como base.

Em todos os cálculos foram utilizadas bases *double  $\zeta$*  mais a função polarização (DZP), com um *energy shift* de 0,05 eV para os orbitais atômicos numéricos. Para representar a densidade de carga, foi utilizado um raio de corte (*cutoff*) de 200 Ry (SOLER et al., 2002) para a malha (*grid*) de

interação no espaço real. O potencial de troca e correlação foi tratado dentro da aproximação da densidade local (LDA) (PERDEW; ZUNGER, 1981).

Todas as otimizações de geometria foram executadas com a relaxação total de todos os átomos das nanoestruturas (N), bem como da molécula de temozolamida (critério de convergência sobre todas as coordenadas atômicas de 0,05 eV/Å).

A energia de ligação ( $E_{lig}$ ) foi calculada usando a correção do erro da superposição de bases BSSE (*Basis Set Superposition Error*) (BOYS; BERNARDI, 1970). Esta correção é feita através do método de contagem utilizando átomos “fantasma”, como na eq. (1) a seguir:

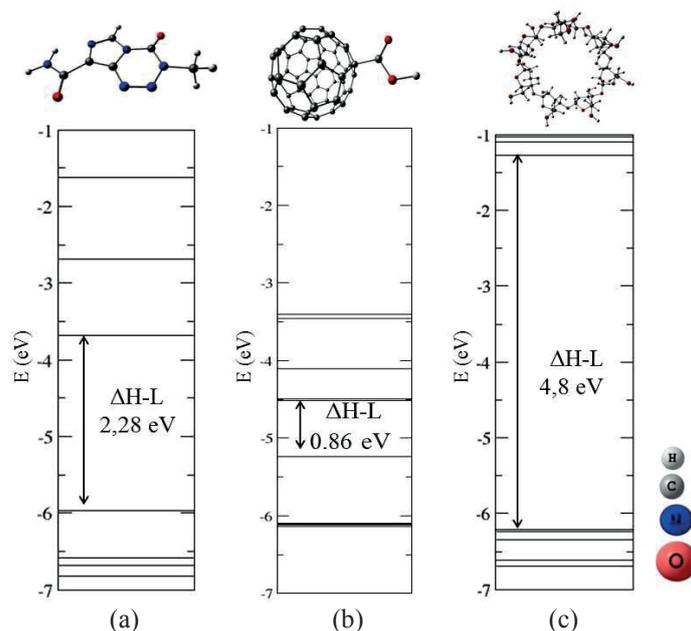
$$E_{lig} = - [E_T(N+ temo) - E_T(N_{fantasma} + temo) - E_T(N + temo_{fantasma})] \quad (1)$$

em que  $E_{lig}$  é a energia total de ligação do sistema,  $E_T(N+ temo)$  a energia total do complexo, isto é, a energia total da molécula de temozolamida interagindo com a nanoestrutura (N),  $E_T(N_{fantasma} + temo)$  a energia total da molécula de temozolamida e  $E_T(N + temo_{fantasma})$  a energia total da N.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

As propriedades eletrônicas e estruturais das moléculas de temozolamida,  $C_{60}$ -COOH e  $\beta$ -CD foram avaliadas e estão representadas na figura 1 (a), (b) e (c), respectivamente. A geometria de equilíbrio calculada para a molécula de temozolamida isolada e os níveis eletrônicos correspondentes podem ser vistos na figura 1 (a). A diferença de energia observada entre os estados HOMO - LUMO neste caso é 2,28 eV.

**Figura 1** - Configurações estruturais e níveis de energia para: (a) temozolamida, (b)  $C_{60}$ -COOH e (c)  $\beta$ -CD.



Há dois tipos de ligações C-C na estrutura do  $C_{60}$  isolado. Temos as ligações curtas entre hexágonos adjacentes que correspondem a ligações duplas, e ligações mais longas entre hexágonos e pentágonos adjacentes que correspondem às ditas ligações simples. Segundo estudos já realizados, o comprimento das ligações para uma molécula pura de  $C_{60}$  está entre de 1,39 Å para hexágonos e 1,46 Å para pentágonos com diferença HOMO-LUMO nos níveis de energia de 1,60 eV. Esses valores já foram encontrados em dados experimentais (HEDBERG, 1991) e resultados teóricos (FEUSTON et al., 1991).

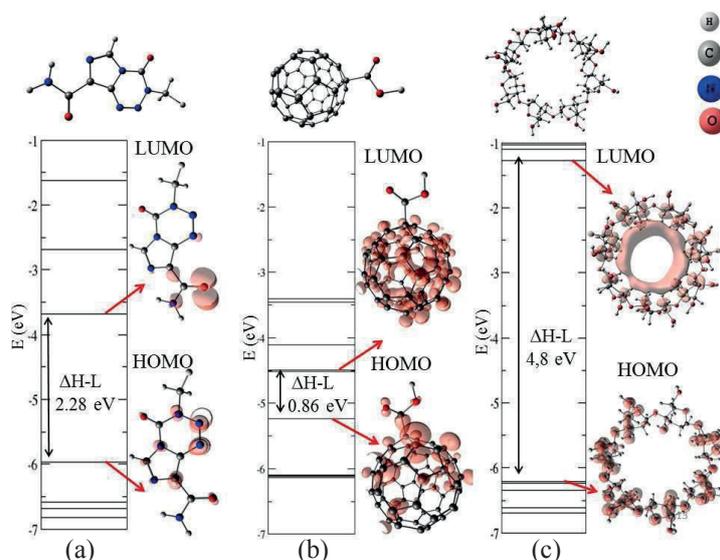
Para  $C_{60}$ -COOH, figura 1 (b), os comprimentos de ligação médios C-C foram encontrados com distâncias de 1,39 Å para os hexágonos e 1,44 Å para os pentágonos. Foram obtidos valores de distância C-O de 1,21 Å e 1,34 Å e distância O-H de 0,99 Å. Não houve alterações significativas na estrutura após a funcionalização com o grupo COOH quando comparado com estudos de  $C_{60}$  puro. Ainda, como mostrado na figura 1 (b), pode-se verificar uma diferença entre HOMO e LUMO de 0,86 eV para o  $C_{60}$ -COOH, o que está de acordo com a literatura (ECHEGOYEN; ECHEGOYEN, 1998).

Observa-se após a funcionalização que a diferença HOMO-LUMO diminui cerca de 50% em relação à degenerescência dos orbitais de fulereno puro. Isto ocorre principalmente devido ao aparecimento de estados eletrônicos adicionais induzidos pela localização precisa dos grupos COOH, assim como pelas distorções resultantes na superfície do  $C_{60}$ , o que pode ser responsável pela diminuição da simetria da estrutura molecular.

Além disso, a forte interação entre o  $C_{60}$  puro e os grupos funcionais resultou em distorções na superfície da nanoestrutura na região de ligação com esses grupos funcionais, porém tais distorções foram insuficientes para que houvesse a quebra das ligações entre C-C, demonstrando uma boa flexibilidade da superfície formada. Na figura 1 (c), temos a estrutura de níveis e geometria para a  $\beta$ -CD. Neste caso temos uma diferença entre HOMO-LUMO de 4,8 eV, que está em acordo com (FIGUEIREDO et al., 2013).

A figura 2 (a), (b) e (c) mostra os *plots* de densidade de carga eletrônica da temozolamida,  $C_{60}$ -COOH e  $\beta$ -CD, respectivamente. Para a temozolamida isolada, figura 2 (a), no orbital HOMO a carga ficou concentrada principalmente nos átomos de nitrogênio do pentágono e do hexágono da molécula. Já para o orbital LUMO, a carga ficou concentrada no átomo de oxigênio e nitrogênio de uma das extremidades da molécula. Nota-se que o  $C_{60}$ -COOH apresenta uma densidade de carga maior no hemisfério da funcionalização do COOH, tendo portanto, uma reatividade considerável nesta região (Figura 2 (b)). Logo fica claro que a densidade de carga passou a ser dependente da localização do grupo COOH após a funcionalização. Para  $\beta$ -CD (Figura 2 (c)), a distribuição de carga para LUMO mostra distribuição por toda  $\beta$ -CD com concentração na cavidade interna próximo a parede da molécula. Para HOMO a carga se distribui por toda a  $\beta$ -CD sem contribuição na parte interna.

**Figura 2** - Estruturas, níveis de energia e *plots* da densidade eletrônica de carga para (a) temozolamida, (b) C<sub>60</sub>(COOH) e (c)  $\square$ -CD.

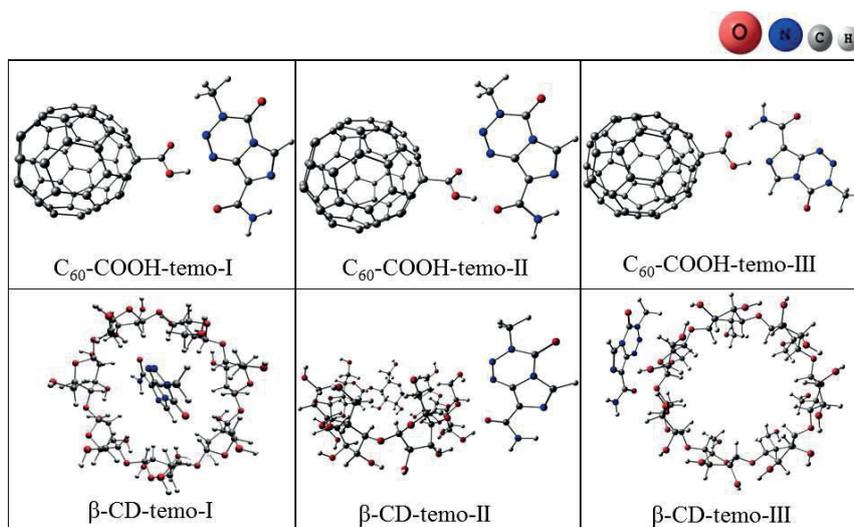


Várias configurações da interação do C<sub>60</sub>-COOH com a temozolamida foram estudadas considerando a interação da molécula de temozolamida com o grupo orgânico COOH do C<sub>60</sub>. Essa escolha foi feita pela localização da carga mais forte observada do C<sub>60</sub> próximo aos grupos COOH. Além disso, foi estudado várias conformações da interação da temozolamida com a  $\beta$ -CD. Dentre estas, após otimizadas, três das configurações mais estáveis resultantes foram selecionadas tanto para  $\beta$ -CD como para C<sub>60</sub>-COOH, como mostra a figura 3.

Para as interações do C<sub>60</sub>-COOH com a temozolamida, foram aproximadas a região do átomo de nitrogênio do hexágono da temozolamida com o átomo de hidrogênio do C<sub>60</sub>-COOH (Temo-C<sub>60</sub>-COOH-I), o átomo de oxigênio de uma das extremidades da temozolamida com o hidrogênio do C<sub>60</sub>-COOH, assim como o átomo de nitrogênio do pentágono da temozolamida com o hidrogênio do C<sub>60</sub>-COOH para esta mesma configuração (Temo-C<sub>60</sub>-COOH-II). Na última configuração foi aproximado o átomo de hidrogênio de uma das extremidades da temozolamida com oxigênios do C<sub>60</sub>-COOH, (Temo- C<sub>60</sub>-COOH-III).

Para as interações da  $\square$ -CD com a temozolamida primeiramente introduzimos perpendicularmente a molécula de temozolamida dentro da cavidade da  $\square$ -CD ( $\square$ -CD-temo-I). Posteriormente aproximou-se o átomo de oxigênio da temozolamida perpendicularmente ao átomo de hidrogênio da parede externa da  $\square$ -CD ( $\square$ CD-temo-II). Também, a molécula de temozolamida foi colocada de forma paralela a parede externa da  $\square$ -CD ( $\square$ CD-temo-III).

**Figura 3** - Configurações estruturais para o C<sub>60</sub>-COOH interagindo com a molécula de temozolamida: Temo-C<sub>60</sub>-COOH-I, Temo-C<sub>60</sub>-COOH-II, Temo-C<sub>60</sub>-COOH-III.



Na tabela 1 é possível observar os valores das energias de ligação (calculadas pela eq. (1)), transferências de carga e as distâncias de ligação relevantes com os respectivos átomos envolvidos para todas as configurações estudadas. A configuração mais estável dentre as três estudadas para C<sub>60</sub>-COOH interagindo com a temozolamida se dá por Temo-C<sub>60</sub>-COOH-III com energia de ligação de 1,0 eV. A menor distância encontrada foi de 1,47 Å entre o átomo de nitrogênio do pentágono da temozolamida com o hidrogênio do C<sub>60</sub>-COOH e de 1,05 Å entre átomo de hidrogênio de uma das extremidades da temozolamida com o oxigênio do C<sub>60</sub>-COOH.

Para as configurações estudadas para β-CD com temozolamida a mais estável foi a configuração β-CD-temo-I com energia de ligação de 1,23 eV. A energia de ligação para a temozolamida introduzida na concavidade da β-CD (β-CD-temo-I) é maior do que nas configurações em que a temozolamida é aproximada da parede externa da β-CD de forma perpendicular. Isso pode ser influenciado pelo fato de que a possibilidade de ocorrer mais de uma ligação de hidrogênio da temozolamida com a β-CD é muito maior neste caso.

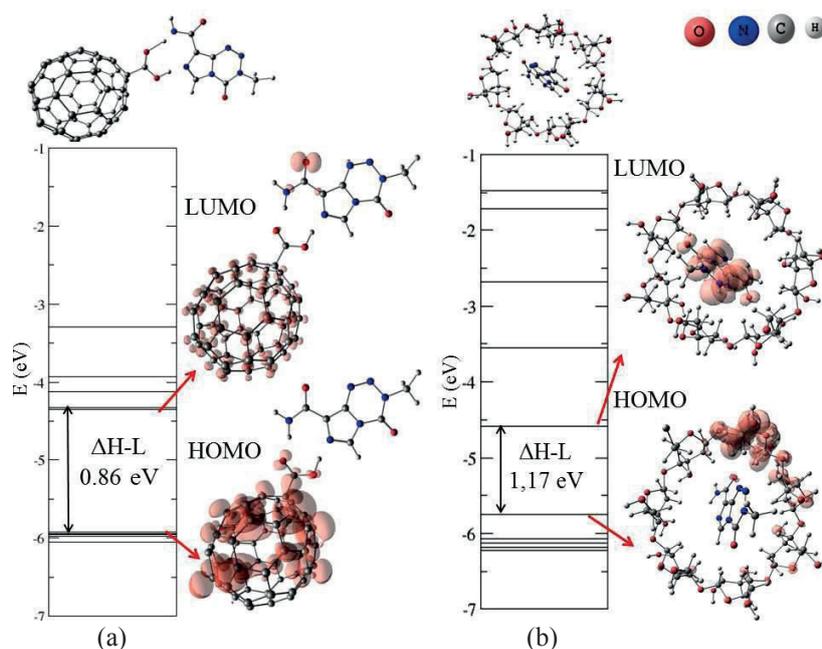
**Tabela 1** - Distâncias interatômicas, energias de ligação (E<sub>lig</sub>) e transferências de carga (Dq) para as diferentes configurações apresentadas na figura 3 (valores positivos indicam que as nanoestruturas de carbono são receptoras de elétrons).

Conformação	E <sub>lig</sub> (eV)	Distância (Å)	ΔH-L	Dq (e)
Temo-C <sub>60</sub> -COOH-I	0,37	1,68 (H <sub>C60(COOH)</sub> -N)	0,90	0,13
Temo-C <sub>60</sub> -COOH-II	0,72	1,48 (H <sub>C60(COOH)</sub> -O)	0,86	0,14
Temo-C <sub>60</sub> -COOH-III	1,00	1,05 (H <sub>C60(COOH)</sub> -N) 1,47 (H <sub>C60(COOH)</sub> -O)	0,86	0,11
β-CD-temo-I	1,23	2,09 ((2)H <sub>□CD</sub> - (1)O) 1,81 (O <sub>□CD</sub> - (3)H)	1,17	0,90
β-CD-temo-II	0,52	1,52 (H <sub>□CD</sub> - (3)O)	1,85	0,13
β-CD-temo-III	0,90	2,04 (H <sub>□CD</sub> -N)	1,97	0,05

Estas interações das nanoestruturas com a temozolamida ocorrem através de adsorção física através de ligações de hidrogênio, dado que os valores das distâncias de interação entre os átomos mais próximos são maiores do que em ligações covalentes.

A figura 4 (a) (b) apresenta respectivamente os níveis de energias e o *plot* da densidade de carga eletrônica para as configurações mais estáveis, Temo- $C_{60}$ -COOH-III e  $\beta$ -CD-temo-I.

**Figura 4** - (a) Níveis de energia e *plots* da densidade eletrônica de carga da configuração mais estável para Temo- $C_{60}$  (COOH)-III utilizando valor de isosuperfície de  $0,000582 \text{ e}/(\text{\AA})^3$  e (b) Níveis de energia e *plots* da densidade eletrônica de carga da configuração mais estável para  $\beta$ -CD-temo-I, utilizando valor de isosuperfície de  $0,000782 \text{ e}/(\text{\AA})^3$ .



Para a configuração Temo- $C_{60}$ -COOH-III (Figura 4 (a)) não é observado diferença HOMO- LUMO quando comparado ao  $C_{60}$ -COOH isolado (Figura 1 (b)). *Plots* da densidade de carga eletrônica para o orbital HOMO está distribuída na superfície do  $C_{60}$ -COOH principalmente próximo da carboxilação. Já no orbital LUMO é concentrada no oxigênio localizado na extremidade da temozolamida mais próxima do  $C_{60}$ -COOH. A partir da análise da população Mulliken (Tabela 1), as transferências de carga do sistema estudado mostram que o  $C_{60}$ -COOH se comporta como um receptor de elétrons. Há transferência de carga da molécula de temozolamida para a molécula de  $C_{60}$ -COOH entre 0,11 e 0,14 e-.

A figura 4 (b) apresenta a estrutura de níveis de energia e o *plot* da densidade de carga eletrônica para a configuração  $\beta$ -CD-temo-I. Observa-se uma redução na diferença HOMO-LUMO da configuração para 1,97 eV. Isso acontece devido ao surgimento de níveis provenientes da interação da  $\beta$ -CD com a temozolamida. Os *plots* da densidade de carga eletrônica para o LUMO mostram uma grande contribuição de carga na superfície da temozolamida, principalmente nos anéis e na extremidade onde temos os átomos de oxigênio e hidrogênio. Para HOMO uma pequena distribuição

próximo ao oxigênio na molécula de temozolamida é observada, juntamente com uma distribuição homogênea de carga na  $\beta$ -CD.

A partir da análise da população Mulliken, as transferências de carga dos sistemas estudados mostram que a  $\beta$ -CD se comporta como um sistema receptor de elétrons com uma transferência de carga que variam entre 0,05 e 0,90 e- da temozolamida para a  $\beta$ -CD. A partir dos resultados encontrados, pode-se observar que nesta interação da  $\beta$ -CD com a temozolamida em sua cavidade, uma interação fraca ocorre, em regime de adsorção física.

Devido a algumas aproximações teóricas utilizadas para os cálculos, não se deve utilizar somente este valor para julgar entre os possíveis regimes de adsorção. A aproximação LDA, utilizada nesse trabalho, para as energias de troca e correlação superestima as energias de ligação, porém descrevem muito bem as interações do tipo Van der Waals (GIRIFALCO; HODAK, 2002). Além disso, sistemas interagentes com arranjo do tipo  $\pi$  como nanoestruturas de carbono em moléculas orgânicas, são bem representadas por essa aproximação (TOURNUS et al., 2005).

Conectando esses dados encontrados e considerando que usou-se o funcional LDA para o termo de troca e correlação, a interação entre as nanoestruturas e a temozolamida ocorre via um processo de adsorção física sem alterações nas moléculas, o que é muito interessante para os sistemas de entrega de fármacos.

## CONCLUSÃO

A adsorção das moléculas de temozolamida na superfície das nanoestruturas foi investigada utilizando cálculos de primeiros princípios com o código SIESTA. Para as configurações da temozolamida com  $C_{60}$ -COOH, as transferências de carga mantiveram-se entre 0,11 e 0,14 e-. Para as configurações com a  $\beta$ -CD, houve uma variação de 0,05 a 0,90 e-. A partir da análise da população de Mulliken, as transferências de carga obtidas demonstraram que ambas nanoestruturas se comportam como receptoras de elétrons para todas as configurações estudadas. Não houve significativas alterações nas diferenças entre os orbitais HOMO-LUMO para as interações da temozolamida com as nanoestruturas.

Em alguns casos, para as interações do fármaco com ambas as nanoestruturas as energias de ligações se demonstraram altas, pois a aproximação LDA para as energias de troca e correlação superestima as energias de ligação, porém descrevem muito bem as interações do tipo van der Waals. Os valores de energia de interação resultantes dos sistemas revelam um processo de adsorção física. Apesar de alguns valores altos de energia, não há características de ligações covalentes, devido a sua baixa transferência de carga e a distância na interação entre os átomos mais próximos entre ambas as nanoestruturas e a temozolamida.

Além disso, obteve-se uma energia de interação maior nas configurações na qual introduzimos a temozolamida dentro da cavidade da  $\beta$ -CD e foi aproximado de forma paralela a parede exter-

na. Nestes casos, tivemos a possibilidade de realizar mais de uma ligação de hidrogênio, o que pode influenciar no aumento da energia final do sistema.

As ligações não covalentes podem ser vantajosas na liberação ou no transporte de medicamentos pela sua facilidade de liberar moléculas ativas quando elas já estiverem dentro da célula. Além disso, o sistema absorvente poderá ser mantido ligado ao seu transportador correspondente (neste caso as nanoestruturas) sem alterações dos seus princípios ativos originais e podendo ser facilmente removido.

O entendimento das propriedades energéticas e estruturais dessas estruturas pode auxiliar no uso desses nanomateriais em futuras aplicações biomédicas e prever as melhores formas de interação, diminuindo o custo e tempo para possíveis experimentos futuros.

Considerando estes argumentos, as nanoestruturas estudadas podem ser consideradas como um candidato promissor para transporte da molécula de temozolamida, tendo como principal objetivo aumentar seu tempo de circulação no organismo, retardando sua excreção. Sendo assim, torna-se importante para contribuir com o futuro desenvolvimento de nanomedicamentos para o sistema nervoso central que solucionam o desempenho e aumentam a especificidade da entrega do fármaco.

## REFERÊNCIAS

BOYS, S. F.; BERNARDI, F. The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors. **Molecular Physics**, v. 19, p. 553-566, 1970.

BRITTO, M. A. F. O. et al. Análise estrutural de ciclodextrinas: um estudo comparativo entre métodos teóricos clássicos e quânticos. **Quím. Nova**, v. 27, p. 882-888, 2004.

CAPUTO, F.; NICOLA D. M.; GHIBELLI, L. Pharmacological potential of bioactive engineered nanomaterials. **Biochemical Pharmacology**, v. 92, p. 112-130, 2014.

DAI, X. et al. Energetics and Electronic Properties of a Neutral Diuranium Molecule Encapsulated in C<sub>90</sub> Fullerene. **Procedia Chemistry**, v. 7, p. 528-533, 2012.

ECHEGOYEN, L.; ECHEGOYEN, L. E. Fullerenes: From Synthesis to Optoelectronic Properties. **Acc. Chem. Res**, n. 31, p. 163-212, 1998.

FEDOROVA, E. N. et al. Carboxylic Fullerene C<sub>60</sub> Derivatives: Efficient Microbicides Against Herpes Simplex Virus And Cytomegalovirus Infections In Vitro. **Mendeleev Communications**, v. 22, p. 254-256, 2012.

FEUSTON, B. P. et al. Electronic and vibrational properties of  $C_{60}$  at finite temperature from ab initio molecular dynamics. **Phys. Rev**, v. 44, p. 4056-4059, 1991.

FIGUEIREDO, J. et al. Interação da ciclodextrina com ácido acetilsalicílico: um estudo de primeiros princípios. **Disciplinarum Scientia. Série: Ciências Naturais e Tecnológicas**, Santa Maria, v. 14, n. 1, p. 139-147, 2013.

GIRIFALCO, L. A.; HODAK, M. Van der Waals binding energies in graphitic structures. **Phys. Rev. B.**, n. 65, p. 125404-1-125404-5, 2002.

GROBMYERA, R. S.; KRISHNAB, V. Minimally invasive cancer therapy using polyhydroxy fullerenes. **European Journal of Radiology**, v. 81, p. 51-S53, 2012.

HEDBERG, K. et al. Bond lengths in free molecules of buckminsterfullerene,  $C_{60}$ , from gas-phase electron diffraction. **Science**, v. 254, p. 410-412, 1991.

HENRY, N.; MARIA, I. P. G. Temozolamida. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, p. 439-445, 2003.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas. **Physics. Review**, v. 136, p. 864-871, 1964.

KROTO, H. W. et al.  $C_{60}$ : Buckminsterfullerene. **Nature**, v. 318, p. 162-163, 1985.

LOFTSSON, T.; DUCHÊNE, D. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 329, p. 1-11, 2007.

OLIVEIRA, R. et al. Ciclodextrinas: formação de complexos e sua aplicação farmacêutica. **Revista da Faculdade de Ciências da Saúde**, v. 6, p. 70-83, 2009.

PAYNE, M. J.; PRATAP, S. E.; MIDDLETON, M. R. Temozolomide in the treatment of solid tumours: current results and rationale for dosing/scheduling. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 53, p. 241-252, 2005.

PERDEW, J. P.; ZUNGER, A. Self-interaction correction to density-functional approximations for many- electron systems. **Phys. Rev. Lett**, v. 23, p. 5048-5079, 1981.

PETRELLA, T. et al. Single-agent interleukin-2 in the treatment of metastatic melanoma: A systematic review. **Cancer Treatment Reviews**, v. 33, p. 484-496, 2007.

SANTOS, J. L. FulereoC<sub>60</sub>: química e aplicações. **Quimica Nova**, v. 33, p. 680-693, 2010.

SHI, J. et al. A tumoral acidic pH-responsive drug delivery system based on a novel photosensitizer (fullerene) for in vitro and in vivo chemo-photodynamic therapy. **Acta Biomaterialia**, v. 10, p. 1280-129, 2014.

SINNOTT, S. B. Chemical functionalization of carbon nanotubes. **Journal Nanoscience Nanotechnology**, v. 2, p. 113-123, 2002.

STELLA, V. J.; ARUN, Q. Cyclodextrins. **Toxicology Pathology**, v. 36, p. 30-42, 2008.

STEPNIAK, A. et al. Study on a host guest interaction of  $\beta$ -cyclodextrin with tebuconazole in water. **Journal of Molecular Liquids**, v. 211, p. 288-293, 2015.

SOLER, J. M. et al. The SIESTA method for ab-initio order-N materials simulation. **J. Phys.: Condens Matter**, v. 14, n. 11, p. 2745-2779, 2002.

SZEJTLI, J. Introduction and General Overview of Cyclodextrin. **Chemistry. Chem. Rev.**, v. 98, p. 1743-1753, 1998.

TOLLAS, S. et al. Synthesis of a cluster-forming sialylthio-D-galactose fullerene conjugate and evaluation of its interaction with influenza virus hemagglutinin and neuraminidase. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, p. 2420-2423, 2014.

TOURNUS, F. et al.  $\pi$ -stacking interaction between carbon nanotubes and organic molecules. **Phys. Rev. B.**, n. 72, p. 720-754, 2005.

VELOSO, M. V. et al. Ab initio study of covalently functionalized carbon nanotubes. **Chem. Phys. Lett**, v. 430, p. 71-74, 2006.

YANG, L.; WANG, Z.; WANG, X. AFM-Based Study of Fullerenol (C<sub>60</sub>(OH)<sub>24</sub>)-Induced Changes of Elasticity in Living SMCC-7721 Cells. **J Mech Behav Biomed Mater**, n. 45, p. 65-74, 2015.

ZANELLA, I. et al. Theoretical study of ascorbic acid with C<sub>61</sub>(COOH)<sub>2</sub> complexes. **Journal of Computational and Theoretical Nanoscience**, v. 5, p. 2176- 2179, 2008.

