

## INTERAÇÃO DA $\beta$ -CICLODEXTRINA COM DIFERENTES METILXANTINAS<sup>1</sup>

### *INTERACTION OF $\beta$ -CYCLODEXTRIN WITH DIFFERENT METHYLXANTHINES*

**Isabel Roggia<sup>2</sup>, Mariana Zancan Tonel<sup>2</sup>, Renata Platcheck Raffin<sup>3</sup>,  
Ivana Zanella da Silva<sup>3</sup> e Solange Binotto Fagan<sup>3</sup>**

#### RESUMO

A *Paullinia cupana* var. *Sorbilis* (Mart.) Ducke Sapindaceae popularmente conhecida como guaraná é uma planta nativa da Amazônia, a qual possui inúmeras propriedades terapêuticas, como efeito antioxidante, estimulante e antibacteriana. As metilxantinas presentes no guaraná são as responsáveis por essas propriedades. Entretanto, a baixa estabilidade físico-química destes compostos pode levar a degradação dos ativos e, conseqüentemente, a perda das atividades. A inclusão destes ativos na ciclodextrina (CD) pode ser uma alternativa para protegê-los e evitar a degradação. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar a interação de diferentes metilxantinas (cafeína, teofilina e teobromina), associadas a  $\beta$ -CD. A metodologia utilizada foi a simulação computacional, através de cálculos de primeiros princípios de energia total, baseados na teoria funcional da densidade. Observou-se que as metilxantinas apresentaram interação com a  $\beta$ -CD sendo que a cafeína foi a que obteve mais alta energia de ligação. Sendo assim, a  $\beta$ -CD mostrou ser um sistema adequado para a interação destas moléculas.

**Palavras-chave:** cafeína, simulação *ab initio*, teobromina, teofilina.

#### ABSTRACT

*The Paullinia cupana* var. *Sorbilis* (Mart.) Ducke Sapindaceae popularly known as Guarana is a plant native to the Amazon, which has many therapeutic properties as antioxidant, stimulator and antibacteria. The Methylxanthines present in guarana are responsible for these properties. However, the low physicochemical stability of these compounds can lead to a loss of activity. The inclusion of these assets in cyclodextrin (CD) may be an alternative to protect them and prevent degradation. Thus, the aim of this study was to evaluate the interaction of different methylxanthines (caffeine, theophylline and theobromine), associated with  $\beta$ -CD. The methodology used was the computer simulation, using calculations from first principles total energy, based on the functional theory of density. It was observed that methylxanthines exhibited interaction with the  $\beta$ -CD and that caffeine was the one that got a higher connection power. Thus, the  $\beta$ -CD was found to be a suitable system for the interaction of these molecules.

**Keywords:** caffeine, simulation *ab initio*, theobromine, theophylline.

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

<sup>2</sup> Alunas de doutorado do Programa de Pós-graduação em Nanociências - Centro Universitário Franciscano. E-mail: isa\_roggia@yahoo.com.br; marianazonel@gmail.com

<sup>3</sup> Orientadoras. Docentes do Programa de Pós-graduação em Nanociências - Centro Universitário Franciscano. E-mail: solange.fagan@gmail.com; reraffin@gmail.com

## INTRODUÇÃO

A planta do guaraná, *Paullinia cupana var. sorbilis* (Mart.) Ducke, pertencente à família Sapindaceae. Essa variedade *sorbilis* é conhecida como guaraná verdadeiro e é uma planta exclusiva do Brasil, encontrada nas áreas centrais da Amazônia brasileira, principalmente na região de Maués (ARAÚJO et al., 2009; SOUSA et al., 2010; KLEIN et al., 2012).

O produto de maior interesse comercial do guaraná é a semente, na qual se encontram os principais constituintes químicos, compostos principalmente pelas metilxantinas (cafeína, teofilina e teobromina), saponinas e polifenóis, principalmente os taninos (catequina e epicatequina) (KLEIN et al., 2012). Das metilxantinas, a cafeína, conhecida quimicamente por 1,3,7-trimetilxantina, apresenta efeito estimulante sobre o sistema nervoso central, sobre o músculo cardíaco e o sistema respiratório. Apresenta também ação diurética e relaxante muscular e auxilia na secreção de ácido gástrico. A teobromina, quimicamente chamada de 3,7-dimetilxantina, apresenta ação diurética e a teofilina, 1,3-dimetilxantina, possui efeito broncodilatador (SOUSA et al., 2010).

Quando não armazenado de forma adequada, o pó e/ou extrato do guaraná podem ter sua estabilidade físico-química comprometida pela oxidação de seus ativos, podendo acarretar diminuição ou perda da sua eficácia. Desta forma, novas tecnologias são propostas para melhorar o desempenho dos produtos contendo extratos vegetais em sua composição, como é o caso do guaraná. Entre essas tecnologias, podemos destacar a nanotecnologia. Através da nanoestruturação de um composto, podem-se consolidar diversos ativos, aumentando também a estabilidade do produto final pela proteção da degradação, além de aumentar a sua biocompatibilidade e biodisponibilidade (FARAJI; WIPF, 2009).

Paralelamente, as nanopartículas apresentam grande superfície de contato e um grande número de partículas, podendo aumentar  $10^2$  vezes a sua área de superfície quando a partícula é reduzida de 1  $\mu\text{m}$  para 10 nm. Com isso, as propriedades originais dos materiais nanoparticulados se modificam quando comparado ao material bruto. Consequentemente, há uma melhor disponibilidade e estabilidade quando comparada com o mesmo material na forma molecular (DAUDT et al., 2013).

Vários são os sistemas nanoestruturados carreadores de ativos, como por exemplo, as nanoemulsões, nanopartículas poliméricas (nanocápsulas e nanoesferas), lipossomas, complexos lipídicos (nanopartículas lipídicas sólidas e carreadores lipídicos nanoestruturados) e as ciclodextrinas (CDs) (SCHAFFAZICH et al., 2003; MORA-HUERTAS et al., 2010).

As CD são oligossacarídeos cíclicos formadas por, pelo menos, 6 unidades de glicose, sendo as mais conhecidas a  $\alpha$ -CD (6 unidades), a  $\beta$ -CD (7 unidades) e a  $\gamma$ -CD (8 unidades). Essas unidades de glicose encontram-se unidas por ligações  $\alpha$  1-4 e a sua estrutura apresenta-se na forma tronco-cônicas. Possuem propriedades hidrofílicas, devido à presença de grupos hidroxilas orientados para o exterior da molécula, e propriedades hidrofóbicas devido ao caráter apolar determinado pelos anéis dos grupos C-H (H3 e H5) e pelo anel de átomos de oxigênio incluídos nas ligações glicosídicas (O4-O4')

(MARTINS; VEIGA, 2002). Desta forma, esse tipo de sistema se faz de fundamental importância por incluir compostos hidro e lipofílicos. A inclusão de compostos na CD pode favorecer as propriedades dos mesmos, como proteção dos ativos da degradação pela luz, calor e perda por volatilidade, aumentando com isso a estabilidade e a biodisponibilidade dos ativos.

As metilxantinas são solúveis em água, etanol e solventes orgânicos clorados, além de soluções alcalinas e soluções aquosas ácidas à quente. A cafeína, teofilina e teobromina apresentam solubilidades diferenciadas. A cafeína é a mais hidrofílica, quando comparada à teofilina e teobromina, ela é solúvel em água, etanol, clorofórmio, éter etílico e tetracloreto de carbono. A teofilina é solúvel em água fervente e soluções alcalinas e levemente solúveis em água fria, etanol e clorofórmio. Já a teobromina, é solúvel em soluções ácidas ou alcalinas e levemente solúveis em água e etanol (O'NEIL, 2006). Neste sentido, a inclusão das mesmas pode ocorrer de forma diferenciada na molécula da CD.

O estudo teórico da interação destes ativos com a CD, utilizando simulação computacional, o qual faz uso do conhecimento sobre um problema e o incorpora em um modelo matemático, é de fundamental importância. Por meio da resolução de cálculos baseados na teoria funcional da densidade (DFT), pode-se descrever com uma boa precisão as propriedades eletrônicas e estruturais do sistema complexado, permitindo desta forma, uma análise dos fenômenos ocorridos, e com isso prever resultados da forma de interação dos ativos com a CD, auxiliando com isso os estudos experimentais (FIGUEIREDO, 2010). Desta forma, estudos neste contexto são importantes para auxiliar no desenvolvimento experimental de novos sistemas, com características de instabilidade. No caso do guaraná, o objetivo principal é a melhora da estabilidade físico-química dos ativos, os quais sofrem degradação, podendo levar a diminuição dos efeitos benéficos do produto.

Levando em consideração o exposto, esse trabalho tem como objetivo avaliar o comportamento estrutural e eletrônico de diferentes metilxantinas (cafeína, teofilina e teobromina) por meio da interação com a  $\beta$ -CD.

## **METODOLOGIA**

A metodologia do presente trabalho foi baseada na simulação computacional (*ab initio*) de diferentes ativos, pertencentes à classe das metilxantinas (cafeína, teofilina e teobromina), através da interação com a  $\beta$ -CD.

Nesta metodologia para obter a função de onda e conhecer as propriedades dos sistemas é necessário resolver a equação de Schroedinger via o formalismo da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) e fazendo algumas aproximações como aproximação de Born-Oppenheimer, pseudopotencial, supercélula e funções de base (SOLER et al., 2002).

No presente trabalho foram utilizados cálculos de primeiros princípios de energia total, baseados na DFT que realiza cálculos pela aproximação de orbitais atômicos numéricos, resolvendo

autoconsistentemente a equação radial de Kohn-Sham (HOHENBERG; KOHN, 1964). Esses cálculos foram realizados através do código computacional SIESTA (*Spanish Initiative for Electronic Simulations with Thousand of Atoms*) (SOLER et al., 2002), utilizando as moléculas de cafeína, teofilina e teobromina e  $\beta$ -CD. Todas as otimizações de geometria foram realizadas com a relaxação total dos átomos da  $\beta$ -CD, bem como das moléculas dos ativos. As energias de ligação ( $E_L$ ) foram calculadas utilizando a equação (1).

$$E_L = -\{E_{ativo+CD} - E_{CD} - E_{ativo}\} \quad (1)$$

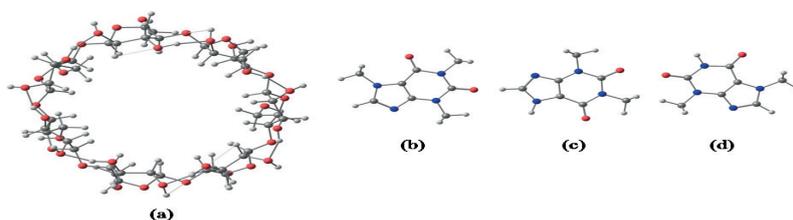
em que  $E_{ativo+CD}$  é a energia total do sistema, isto é, a energia total da molécula interagindo com o ativo,  $E_{CD}$  é a energia total da CD e  $E_{ativo}$  é a energia total do ativo (cafeína, teofilina ou teobromina).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

As CDs apresentam como sua principal característica a possibilidade de inclusão de moléculas na sua cavidade interna, possibilitando uma maior estabilidade dos compostos (MARTINS; VEIGA, 2002). Desta forma, estudos da possível inclusão de diferentes compostos e a avaliação dos sistemas mais estáveis são de fundamental importância.

Neste trabalho, avaliou-se a interação de três diferentes metilxantinas na cavidade interna da  $\beta$ -CD. Primeiramente, realizou-se a otimização das estruturas isoladas, as quais estão apresentadas na figura 1.

**Figura 1** - Estrutura atômica otimizada da  $\beta$ -CD (a) e das diferentes metilxantinas: cafeína (b); teofilina (c) e teobromina (d).

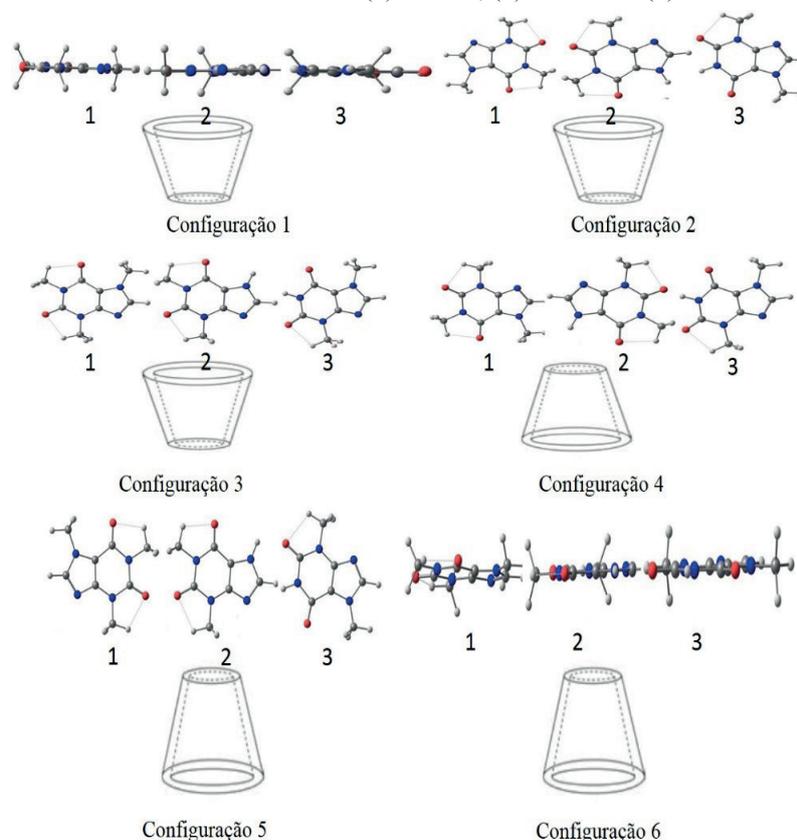


Posteriormente, interagiu-se as moléculas de cafeína (Figura 1b), teofilina (Figura 1c) e teobromina (Figura 1d) em seis diferentes configurações com a  $\beta$ -CD, conforme a figura 2. Para todas as configurações as moléculas foram colocadas na cavidade externa da  $\beta$ -CD.

Através destas interações, foi possível obter valores de energia e distância de ligação, além das diferenças HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) - LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular*

*Orbital*) para cada ativo interagindo com a  $\beta$ -CD. Com esses dados, avaliou-se a configuração e a molécula que apresentou melhor interação quando associada a  $\beta$ -CD.

**Figura 2** - Esquema das configurações (1 a 6) realizadas para  $\beta$ -CD interagindo com as diferentes metilxantinas: (1) cafeína, (2) teofilina e (3) teobromina.



Analisando-se esses resultados, observa-se que a faixa de energia de ligação encontraram-se entre 2,84 a 0,01 eV. A configuração 6 da molécula de cafeína (2,84 eV) foi a mais estável para essa molécula e também, a mais estável quando comparada com as demais configurações da teofilina e teobromina.

Para as moléculas de teofilina e teobromina, a mais estável, também foi a configuração 6, com energia de ligação de 2,46 e 2,61 eV, respectivamente.

Em relação à distância de ligação, observa-se na configuração mais estável da cafeína, que a menor distância de ligação foi de 1,62 Å entre a molécula de hidrogênio da  $\beta$ -CD e o oxigênio da cafeína. Para a teofilina, essa distância foi de 1,71 Å entre a molécula de oxigênio da  $\beta$ -CD e o hidrogênio da teofilina. Da mesma forma, para a molécula de teobromina, a menor distância de ligação foi de 1,07 Å entre a molécula de hidrogênio da  $\beta$ -CD e o nitrogênio da teobromina.

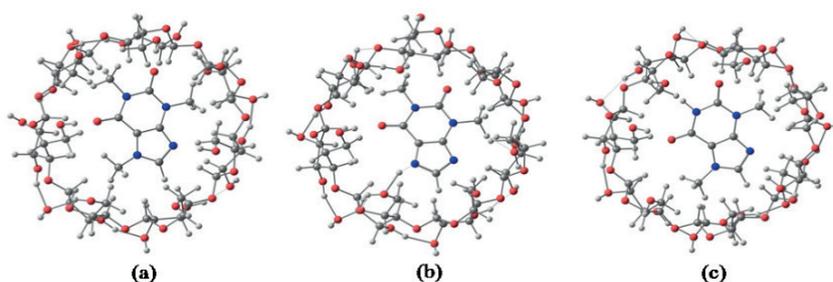
Na tabela 1 são apresentados os dados de energia de ligação, distância de ligação e diferença HOMO-LUMO para as diferentes configurações da  $\beta$ -CD interagindo com as diferentes metilxantinas.

**Tabela 1** - Energia de ligação, distância de ligação e diferença HOMO-LUMO para as diferentes configurações da  $\beta$ -CD interagindo com as diferentes metilxantinas.

Configuração CD + molécula	Energia de ligação (eV)	Diferença HOMO-LUMO (eV)	Distância de ligação inicial (Å)	Distância de ligação final (Å)	
Cafeína	Configuração 1	1,76	3,40	(O <sub>ciclo</sub> -H <sub>caf.</sub> ) 2,39	(H <sub>ciclo</sub> -N <sub>caf.</sub> ) 1,76
	Configuração 2	0,70	3,40	(O <sub>ciclo</sub> -H <sub>caf.</sub> ) 2,48	(O <sub>ciclo</sub> -H <sub>caf.</sub> ) 2,19
	Configuração 3	0,01	3,43	(O <sub>ciclo</sub> -H <sub>caf.</sub> ) 3,81	(O <sub>ciclo</sub> -H <sub>caf.</sub> ) 3,81
	Configuração 4	0,07	3,14	(H <sub>ciclo</sub> -H <sub>caf.</sub> ) 3,12	(H <sub>ciclo</sub> -H <sub>caf.</sub> ) 3,14
	Configuração 5	0,03	3,77	(H <sub>ciclo</sub> -H <sub>caf.</sub> ) 3,76	(H <sub>ciclo</sub> -H <sub>caf.</sub> ) 3,77
	Configuração 6	2,84	2,86	(H <sub>ciclo</sub> -H <sub>caf.</sub> ) 3,65	(H <sub>ciclo</sub> -O <sub>caf.</sub> ) 1,62
Teofilina	Configuração 1	1,07	3,44	(O <sub>ciclo</sub> -H <sub>Teof.</sub> ) 3,01	(O <sub>ciclo</sub> -H <sub>Teof.</sub> ) 1,94
	Configuração 2	1,34	3,43	(H <sub>ciclo</sub> -H <sub>Teof.</sub> ) 2,58	(O <sub>ciclo</sub> -H <sub>Teof.</sub> ) 2,07
	Configuração 3	1,08	3,61	(O <sub>ciclo</sub> -H <sub>Teof.</sub> ) 2,98	(H <sub>ciclo</sub> -H <sub>Teof.</sub> ) 3,61
	Configuração 4	1,23	3,43	(O <sub>ciclo</sub> -H <sub>Teof.</sub> ) 2,41	(H <sub>ciclo</sub> -O <sub>Teof.</sub> ) 2,09
	Configuração 5	1,51	3,23	(H <sub>ciclo</sub> -H <sub>Teof.</sub> ) 4,08	(O <sub>ciclo</sub> -H <sub>Teof.</sub> ) 2,05
	Configuração 6	2,46	3,24	(O <sub>ciclo</sub> -H <sub>Teof.</sub> ) 3,73	(O <sub>ciclo</sub> -H <sub>Teof.</sub> ) 1,71
Teobromina	Configuração 1	1,57	3,30	(O <sub>ciclo</sub> -H <sub>Teob.</sub> ) 2,40	(H <sub>ciclo</sub> -N <sub>Teob.</sub> ) 1,06
	Configuração 2	1,52	3,21	(O <sub>ciclo</sub> -H <sub>Teob.</sub> ) 3,21	(H <sub>ciclo</sub> -N <sub>Teob.</sub> ) 1,07
	Configuração 3	2,42	3,30	(O <sub>ciclo</sub> -H <sub>Teob.</sub> ) 2,25	(O <sub>ciclo</sub> -H <sub>Teob.</sub> ) 1,92
	Configuração 4	0,05	3,44	(H <sub>ciclo</sub> -H <sub>Teob.</sub> ) 3,11	(H <sub>ciclo</sub> -H <sub>Teob.</sub> ) 5,12
	Configuração 5	0,04	3,42	(H <sub>ciclo</sub> -H <sub>Teob.</sub> ) 2,89	(O <sub>ciclo</sub> -H <sub>Teob.</sub> ) 3,73
	Configuração 6	2,61	3,19	(H <sub>ciclo</sub> -H <sub>Teob.</sub> ) 2,48	(H <sub>ciclo</sub> -N <sub>Teob.</sub> ) 1,07

A representação das configurações estruturais finais mais estáveis para cada metilxantina apresentada na figura 3.

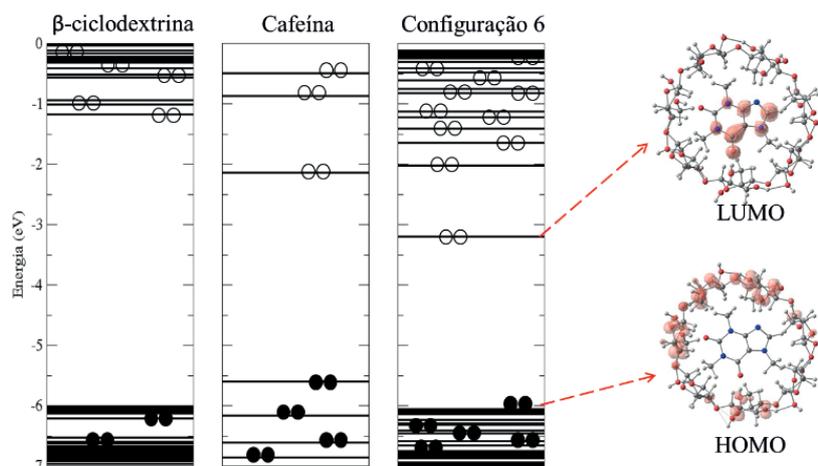
**Figura 3** - Configuração estrutural final mais estável para a molécula de cafeína (a), teofilina (b) e teobromina (c) interagindo com a  $\beta$ -CD.



Fazendo-se uso dos níveis moleculares das configurações estudadas para a molécula de cafeína (Figura 4), observa-se que a  $\beta$ -CD isolada apresenta uma diferença HOMO-LUMO de 4,83 eV. A configuração mais estável da  $\beta$ -CD com a cafeína apresenta uma diferença HOMO-LUMO de 2,86 eV, para as demais configurações esta distância HOMO-LUMO encontra-se na faixa de 3,14 a 3,77 eV.

Observa-se que através dos *plots* de densidade de carga ocorreu uma maior concentração da carga HOMO na molécula da  $\beta$ -CD e LUMO na molécula de cafeína.

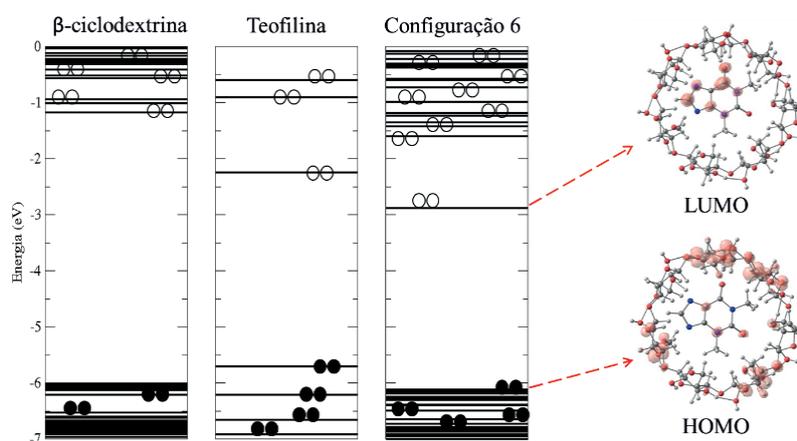
**Figura 4** - Níveis de energia e plots da densidade de carga eletrônica da cafeína interagindo com a  $\beta$ -CD e sua configuração mais energética. Valor da isosuperfície de carga é de  $0,001\text{eV}/\text{Bohr}^3$ .



Para a molécula de teofilina (Figura 5), encontrou-se uma diferença HOMO-LUMO de  $3,24\text{ eV}$  para a configuração mais estável. As demais configurações apresentaram uma diferença HOMO-LUMO muito próxima da configuração mais estável, na faixa de  $3,23$  a  $3,61\text{ eV}$ , para essas, da mesma forma que a configuração mais estável. Todas as configurações apresentaram diferença HOMO-LUMO menor que a da molécula de  $\beta$ -CD isolada com diferença de  $4,83\text{ eV}$ , indicando desta forma uma boa interação entre a molécula e a  $\beta$ -CD

Observa-se, através dos *plots* de densidade de carga que ocorreu uma maior concentração da carga HOMO na molécula da  $\beta$ -CD e LUMO na molécula de teofilina.

**Figura 5** - Níveis de energia e *plots* da densidade de carga eletrônica da teofilina interagindo com a  $\beta$ -CD e sua configuração mais energética. Valor da isosuperfície de carga é de  $0,001\text{eV}/\text{Bohr}^3$ .

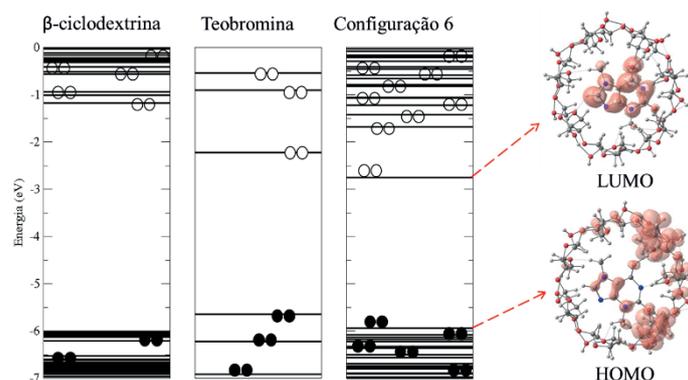


Da mesma forma, para a molécula de teobromina (Figura 6), a configuração mais estável através da interação da  $\beta$ -CD com a teobromina foi a configuração 6 a qual apresentou diferença HOMO-LUMO de  $3,19\text{ eV}$ . Para as demais configurações a diferença HOMO-LUMO encontram-se muito próximas da

configuração mais estável, na faixa de 3,21 a 3,44 eV. A diferença HOMO-LUMO, para essas moléculas também foi menor que a da molécula de  $\beta$ -CD isolada (4,83 eV).

Observa-se, através dos *plots* de densidade de carga que ocorreu uma maior concentração da carga HOMO na molécula da  $\beta$ -CD e LUMO na molécula de teobromina.

**Figura 6** - Níveis de energia e *plots* da densidade de carga eletrônica da teobromina interagindo com a  $\beta$ -CD e sua configuração mais energética. Valor da isosuperfície de carga é de  $0,001\text{eV/Bohr}^3$ .



Através da interação da  $\beta$ -CD com as diferentes metilxantinas, observou-se uma redução na diferença HOMO-LUMO, para todos os compostos quando estes foram comparados com a estrutura isolada da  $\beta$ -CD. Isso acontece devido aos níveis originados da interação da molécula da  $\beta$ -CD com as diferentes metilxantinas, essa redução mostra uma boa interação da CD com os compostos ativos, podendo formar complexos de inclusão de forma estável.

A estabilidade da inserção dos ativos as CD também pode ser observada pela análise de energia e distância de ligação para os diferentes compostos ativos estudados, onde se observou através da simulação computacional que a configuração 6 (Figura 3a) da molécula de cafeína foi a mais estável, por apresentar a menor distância (1,62 Å) e maior energia de ligação (2,84 eV). Da mesma forma, para as moléculas de teofilina e teobromina, a melhor interação entre as configurações testadas, também foi observada na configuração 6, com a energia de ligação de 2,46 e 2,61 eV e com a menor distância de 1,71 e 1,07 Å para as moléculas de teofilina e teobromina, respectivamente.

Apesar da forte interação entre os sistemas, as distâncias das ligações intermoleculares permaneceram inalteradas, não ocorrendo mudanças estruturais dos ativos após a interação com a  $\beta$ -CD.

Neste sentido, estudo teórico utilizando simulação computacional pelo código SIESTA, apresentou-se como sistemas importantes, uma vez que, as  $\beta$ -CD confirmaram a sua capacidade de interação com diferentes compostos.

Cabe ressaltar ainda, que apesar dos resultados mostrarem uma forte interação dos sistemas por meio da simulação computacional ab initio utilizando o código SIESTA, esse tipo de simulação é realizado no vácuo. Desta forma, a simulação em água pelos métodos empíricos, através do código GROMACS, por exemplo, simulando um meio biológico seria interessante para comprovar esses dados.

## CONCLUSÃO

Através da simulação computacional de primeiros princípios, utilizando DFT para avaliar a interação das diferentes metilxantinas (cafeína, teofilina e teobromina) com a  $\beta$ -CD, podemos concluir que este sistema obtido mostrou-se adequado para a adsorção destes compostos, uma vez que, os ativos em estudo apresentaram boa interação com a  $\beta$ -CD. Os resultados teóricos obtidos são de fundamental importância para auxiliar os estudos experimentais, pois esses servem para orientar o desenvolvimento de uma metodologia mais adequada partindo de condições favoráveis evitando assim, desperdício de reagentes e tempo.

A configuração mais estável para a cafeína apresentou uma diferença HOMO-LUMO de 2,86 eV. Para a teofilina, diferença HOMO-LUMO de 3,24 eV e para a teobromina, diferença HOMO-LUMO de 3,19 eV. Todas as interações foram maiores que a da molécula de  $\beta$ -CD isolada com diferença HOMO-LUMO de 4,83 eV.

A configuração 6 da molécula de cafeína (2,84 eV) foi a mais estável para essa molécula e também, a mais estável quando comparada com as demais configurações da teofilina e teobromina. Para a molécula de teofilina e teobromina a estrutura mais estável, também foi a configuração 6, com energia de ligação de 2,46 e 2,61 eV, respectivamente. Para todas as moléculas as energias de ligação encontraram-se na faixa de 2,84 a 0,01 eV.

De modo geral, a associação da teórica e prática demonstra-se uma ferramenta importante para a compreensão das interações das estruturas, facilitando desta forma, o desenvolvimento de um produto com características desejadas.

Estudos complementares de simulação em água pelo método empírico seriam interessantes para comprovar os dados obtidos por meio da simulação computacional *ab initio*.

## REFERÊNCIAS

ARAÚJO, I. L. et al. Guaraná, os segredos moleculares de uma planta lendária. **Ciência Hoje**, São Paulo, v. 43, p. 30-35, 2009.

DAUDT, R. M. et al. A nanotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de cosméticos. **Ciência e Cultura**, v. 65, n. 3, p. 28-31, 2013.

FARIJI, A. H.; WIPF, P. Nanoparticles in cellular drug delivery. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 17, p. 2950-2962, 2009.

FIGUEIREDO, J. E. **Estudo da interação da ciclodextrina com fármacos via simulação de primeiros princípios**. 2010. 83f. Dissertação (Mestrado em Nanociências) - Centro Universitário Franciscano, Santa Maria, 2010.

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

KLEIN, T. et al. Development of an analytical method using reversed-phase HPLC-PDA for a semi-purified extract of *Paullinia cupana* var. *sorbilis* (guaraná). **Talanta**, v. 88, p. 502-506, 2012.

MARTINS, M. R. F. M.; VEIGA, F. Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para as ciclodextrinas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 1, p. 33-53, 2002.

MORA-HUERTAS, C. E. H.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 385, p. 113-142, 2010.

O'NEIL, M. J. **The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals**. 14. ed. New Jersey: Merck, 2006.

SCHAFFAZICK, S. R. et al. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, v. 26, p. 726-737, 2003.

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

SOUSA, S. A. et al. Determinação de taninos e metilxantinas no guaraná em pó (*Paullinia cupana* Kunth, Sapindaceae) por cromatografia líquida de alta eficiência. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 6, p. 866-870, 2010.