



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**CENTRO DE TECNOLOGIA**  
**DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA**  
**CURSO DE ENGENHARIA QUÍMICA**

**ALEXANDRE BRUNO RODRIGUES**

**PARÂMETROS FUNDAMENTAIS DE ADSORÇÃO DE BUSSULFANO EM MIL-100**

**FORTALEZA**

**2017**

**ALEXANDRE BRUNO RODRIGUES**

**PARÂMETROS FUNDAMENTAIS DE ADSORÇÃO DE BUSSULFANO EM MIL-100**

Monografia apresentada ao Curso de Engenharia Química do Departamento de Engenharia Química da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Engenharia Química.

Orientador: Prof. Dr. Sebastião Mardônio Pereira de Lucena

**FORTALEZA**

**2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária  
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

R611p Rodrigues, Alexandre Bruno.  
Parâmetros fundamentais de adsorção de bussulfano em MIL-100 / Alexandre Bruno Rodrigues. – 2017.  
45 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Tecnologia,  
Curso de Engenharia Química, Fortaleza, 2017.  
Orientação: Prof. Dr. Sebastião Mardônio Pereira de Lucena.

1. Adsorção. 2. Simulação molecular. 3. Bussulfano. 4. MOF MIL-100. I. Título.

CDD 660

---

**ALEXANDRE BRUNO RODRIGUES**

**PARÂMETROS FUNDAMENTAIS DE ADSORÇÃO DE BUSSULFANO EM MIL-100**

Monografia apresentada ao Curso de Engenharia Química do Departamento de Engenharia Química da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Engenharia Química.

Aprovada em: \_\_/\_\_/\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Sebastião Mardônio Pereira de Lucena (orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Msc José Carlos Alexandre de Oliveira  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Rílvia Saraiva de Santiago Aguiar  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

## AGRADECIMENTOS

A minha família, por todo o amor e carinho com o qual me cercaram por toda a minha vida; por todo o esforço para que eu buscasse meus objetivos; por sonhar todos os meus sonhos; por todo o apoio e dedicação; por investir em minha educação e minha formação de caráter; por todo o respeito e admiração.

A memória de minha avó Suzete, que me ensinou que amar é o que de mais precioso podemos fazer pelo mundo.

Aos meus amigos, que me incentivaram e acreditaram em mim em momentos que minha fé falhou. Em especial, Emanuel Farias, Letícia Fernandes, Laís Lopes, Igor Brasil, Isabella Quaranta, Amanda Lemos e Paula Pereira.

Ao Professor Dr. Sebastião Mardônio Pereira de Lucena, pela oportunidade de crescer profissionalmente em seu Laboratório de Pesquisa e por sua orientação.

Aos professores doutores participantes da banca, Mardônio Lucena e Rílvia Santiago, pela dedicação à minha orientação.

Ao coordenador operacional, Paulo Graziane Mendonça Mileo, por toda a paciência, dedicação e por todos os conhecimentos compartilhados.

A todos aqueles que, de alguma forma, me ajudaram a continuar perseverando e a não desistir.

*A minha incrível família.*

“Se algo queima sua alma com propósito e desejo, é seu dever ser reduzido a cinzas por isso.”

*Charles Bukowski*

## RESUMO

Avanços na tecnologia aliados à medicina verificaram que os métodos de liberação controlada são uma alternativa importante para o emprego de drogas agressivas quando empregadas por métodos tradicionais, pois, além de permitirem um maior tempo de permanência dos fármacos na corrente sanguínea, diminuem a toxicidade destes no corpo. Dentre os materiais usados para o método de liberação controlada em processo de desenvolvimento, as *MOF's – Metal-organic Framework*, por serem materiais nano e mesoporosos com grande área superficial surgem como uma importante alternativa, por serem capazes de adsorverem uma maior quantidade de material e se adaptar a diferentes tipos de moléculas. A principal vantagem do uso desses materiais é a conformação da sua estrutura tridimensional, que permitem uma flexibilidade da sua porosidade. Visando uma redução nos efeitos colaterais acarretados do uso do bussulfano – uma molécula de caráter anfifílico –, um fármaco comumente usado na quimioterapia do câncer, o presente trabalho tem por objetivo descrever os sítios de adsorção do fármaco citado na MOF MIL-100. Os campos de força *OPLS-AA* e *CharMM* serão utilizados para localizar os sítios de adsorção na estrutura, empregando, para realizar as simulações no *Materials Studio*. Para realizar as simulações, utiliza-se o método de Monte Carlo no *ensemble* canônico, a fim de fornecer a distribuição radial da droga adsorvida bem como um estudo sobre os aspectos moleculares envolvidos na adsorção desta, a fim de realizar a comparação entre os resultados obtidos. O campo de força *OPLS-AA* apresentou resultados mais fidedignos e fora usado para as simulações de dinâmica molecular para estimar os coeficientes de difusão para sistemas com e sem solvente.

Palavras chave: Sistemas de liberação controlada; Bussulfano; MIL-100; Adsorção.



## ABSTRACT

Improvements in technology, aided by medicine, proved that the Controlled Release Drug Delivery Systems are an important alternative to the use of aggressive drugs when used in traditional methods, as they not only allow a longer durability of drugs in the blood stream, but they also decrease the toxicity of those body. Amongst the methods used in Drug Delivery Systems in development, the MOF's – Metal-organic Framework, come up as an important alternative, as they are nano and mesoporous materials, with great superficial area, allowing them to adsorb bigger amounts of material and to adapt to different types of molecules. The main advantage of employing those materials is the arrangement of their tridimensional structure, granting flexibility to their porosity. Aiming at reducing side effects caused by busulfan – an amphiphilic molecule –, a drug commonly used in chemotherapy, this thesis' main goal is to describe the adsorption sites of the drug mentioned in MOF MIL-100. The force fields OPLS-AA and CharMM will be used to locate the adsorption sites along the structure in order to accomplish the simulations in the Material Studio. In the interest of accomplishing those simulations, it was used the Monte Carlo method in the canonical ensemble, in order to provide radial distribution of the adsorbed drug, along with a study the molecular aspects involved in its adsorption, concerning the comparison between obtained results. The force field OPLS-AA presented the most reliable results and was used for simulations of cellular dynamics to estimate the diffusion coefficients for system with and without solvent.

Keywords: Controlled Release Drug Delivery Systems; Busulfan; MIL-100; Adsorption.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>Ca</i>	Cálcio
<i>pH</i>	Concentração hidrogeniônica do meio
<i>E<sub>covalente</sub></i>	Energia das ligações covalentes
<i>E<sub>não-covalente</sub></i>	Energia das ligações não-covalentes
<i>E<sub>Van der Waals</sub></i>	Energia das interações de Van der Waals
<i>E<sub>eletrostáticas</sub></i>	Energia das interações eletrostáticas
<i>E<sub>total</sub></i>	Energia total do campo de força
<i>E<sub>ligações</sub></i>	Energia total relacionada as ligações
<i>E<sub>angular</sub></i>	Energia total relacionada aos ângulos
<i>E<sub>diedros</sub></i>	Energia total relacionada aos diedros
<i>Fe</i>	Ferro
<i>LJ</i>	Lennard-Jones
<i>Mg</i>	Magnésio
<i>MOF</i>	Metal-organic framework
<i>MSD</i>	Mean square displacement
<i>MC</i>	Monte Carlo
<i>ST</i>	Supertetraédricas
<i>Ti</i>	Titânio
<i>Zn</i>	Zinco
<i>Zr</i>	Zircônio

## LISTA DE SÍMBOLOS

$q$	Cargas atômicas
$D_s$	Coefficiente de difusão
$\sigma$	Distância em que o potencial de interação é nulo
$d$	Distância em que o potencial de interação é nulo
$F(r_{ij})$	Força de uma partícula nas posições $i$ e $j$
$N$	Número de partículas
$\varepsilon$	Parâmetro energético de Lennard-Jones
$r(t_0)$	Posição de uma partícula no tempo inicial
$r(t_0 + t)$	Posição de uma partícula no tempo $(t_0 + t)$
$V(r_{ij})$	Potencial de uma partícula nas posições $i$ e $j$
$\mu$	Potencial químico
$P$	Pressão
$T$	Temperatura
$t$	Tempo
$t_0$	Tempo inicial
$V$	Volume
$\Delta U$	Varição de energia
$\Delta V(r_{ij})$	Varição de potencial de uma partícula nas posições $i$ e $j$

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Estrutura da molécula de bussulfano	<b>13</b>
<b>Figura 2</b>	Protocolo geral de simulação molecular proposto por Silvino e colaboradores (SILVINO et al., 2015)	<b>15</b>
<b>Figura 3</b>	Célula primitiva da MOF MIL-100.	<b>17</b>
<b>Figura 4</b>	Tipificação da molécula de bussulfano	<b>18</b>
<b>Figura 5</b>	Função de Distribuição Radial entre o C2_b (bussulfano) e o C2_b (bussulfano)	<b>21</b>
<b>Figura 6</b>	Função de Distribuição Radial entre o C2_b (bussulfano) e o S_b (bussulfano)	<b>22</b>
<b>Figura 7</b>	Função de Distribuição Radial entre o O-oh (MIL-100) e o O1_b (bussulfano)	<b>22</b>
<b>Figura 8</b>	Função de Distribuição Radial entre o O-h2o (MIL-100) e o O1_b (bussulfano)	<b>23</b>
<b>Figura 9</b>	Distribuição espacial do bussulfano adsorvido na MOF MIL-100 com o campo de força CharMM	<b>24</b>
<b>Figura 10</b>	Distribuição espacial do bussulfano adsorvido na MOF MIL-100 com o campo de força OPLS-AA	<b>24</b>
<b>Figura 11</b>	MSD da dinâmica de adsorção do bussulfano sem solvente com a MIL-100	<b>26</b>
<b>Figura 12</b>	MSD da dinâmica de adsorção do bussulfano com solvente com a MIL-100	<b>26</b>
<b>Figura 13</b>	Ajuste linear do MSD para a dinâmica de adsorção do bussulfano na MIL-100 em sistemas com e sem solvente	<b>27</b>

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** Parâmetros de Lennard-Jones para a estrutura tridimensional da MOF MIL-100 utilizando UFF e o DREIDING. **17**
- Tabela 2** Parâmetros de Lennard-Jones para os modelos de campos de força CharMM e OPLS-AA para moléculas de bussulfano. **19**
- Tabela 3** Ajuste linear e coeficiente de difusão para sistemas de adsorção do bussulfano na MIL-100 com e sem solvente. **27**

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Métodos de liberação controlada .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1.1</b>	<b>Sistemas de liberação controlada de matriz polimérica .....</b>	<b>4</b>
2.1.1.1	Matriz hidrofílica .....	6
<b>2.1.2</b>	<b>Metal-organic Frameworks - MOFs.....</b>	<b>6</b>
2.1.2.1	MIL-100 .....	7
<b>2.2</b>	<b>Simulação de Monte Carlo .....</b>	<b>8</b>
<b>2.2.1</b>	<b>Método de Monte Carlo no ensemble canônico.....</b>	<b>9</b>
<b>2.2.2</b>	<b>Parâmetros de Lennard-Jones .....</b>	<b>10</b>
<b>2.3</b>	<b>Campos de Força .....</b>	<b>11</b>
<b>2.4</b>	<b>Bussulfano .....</b>	<b>12</b>
<b>2.5</b>	<b>Dinâmica molecular .....</b>	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>15</b>
<b>3.1</b>	<b>Metodologia do método de Monte Carlo.....</b>	<b>15</b>
<b>3.2</b>	<b>Descrição dos modelos moleculares .....</b>	<b>16</b>
3.2.1	MOF.....	16
3.2.2	Bussulfano .....	18
<b>3.3</b>	<b>Metodologia da dinâmica molecular .....</b>	<b>19</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>	<b>21</b>
<b>4.1</b>	<b>Distribuição radial.....</b>	<b>21</b>
<b>4.2</b>	<b>Distribuição espacial .....</b>	<b>23</b>
<b>4.3</b>	<b>Simulação com e sem solvente explícito .....</b>	<b>25</b>
4.3.1	MSD – Desvio quadrático médio.....	25
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>29</b>
<b>6</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>30</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O bussulfano é um agente alquilante bifuncional amplamente usado no tratamento de leucemia mielogênica crônica. Apesar de sua vasta utilização, o bussulfano é conhecido por ter um índice terapêutico restrito. Recaída de doenças malignas e rejeição são associadas a exposições insuficientes à droga, enquanto toxicidades como síndrome obstrutiva sinusoidal e mucosite grave são associadas a exposições acima dos níveis recomendados (NAVA, 2017).

A incorporação dessa droga a um sistema de liberação controlada é uma alternativa a fim de reduzir os efeitos colaterais acarretados de doses excessivas de bussulfano. Esses sistemas, formados a partir da adsorção de uma droga em um material suporte, exercem um controle temporal-espacial sobre a concentração de fármaco liberada na corrente sanguínea. Embora muitos materiais suportes tenham sido estudados para adsorver o bussulfano, a baixa afinidade desta molécula, que tem caráter anfifílico em relação aos materiais suportes, levou a capacidades de armazenamento entre 5 e 6% em peso e relativamente rápidos padrões de liberação usando suportes poliméricos (LAYRE et al., 2004; 2006). Usando MOFs de carboxilatos e ferro como metal de coordenação, o encapsulamento desta droga antineoplásica foi realizada com sucesso sem precedentes, com cargas superiores a 25% em peso, o que permitiria a administração de doses elevadas da droga usando poucas quantidades de MOFs (HORCAJADA et al., 2010; CHALATI et al., 2011)

Além disso, a incorporação do bussulfano à um método de liberação controlada permite, não só a proteção desta droga da biodegradação, mas também evita a microcristalização, que, provavelmente, é a responsável por fenômenos hepatotóxicos - principal efeito colateral dos atuais tratamentos utilizando o bussulfano.

Dentre os diversos tipos de materiais que foram estudados como suporte para esse tipo de método, destacaram-se as MOFs - estruturas metalorgânicas - principalmente por sua elevada área superficial e sua versatilidade para adsorver materiais de caráter diversos. É possível obter uma grande quantidade de MOFs por sua possibilidade de ajuste na composição, mudando o metal ou o ligante orgânico de sua estrutura (HORCAJADA, 2010). A MOF MIL-100 – material do Instituto Lavoisier – apresenta o ferro na posição do metal de coordenação, sendo o material pelo qual Horcajada et. al obteve os resultados experimentais citados anteriormente.

Os parâmetros fundamentais de adsorção podem ser estimados por meio de simulação molecular. Para este fim, utiliza-se o algoritmo de Metropolis do método de Monte Carlo no ensemble canônico aliado à dinâmica molecular, para estimar a distribuição espacial do sistema material/suporte e propriedades termodinâmicas, como o coeficiente de difusão no sistema com e sem solvente. Dentro da metodologia do método de Monte Carlo e da dinâmica molecular, há a exigência do uso de um campo de força para descrever as forças inter e intramoleculares dos componentes da simulação. Neste trabalho, serão comparados os campos de força CharMM e OPLS-AA a fim de estabelecer qual é mais fidedigno ao sistema real. O modelo de campo de força que apresentar melhores resultados será usado na dinâmica, formando sistemas com e sem solvente com o propósito de comparar os coeficientes de difusão destes.



## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. Métodos de liberação controlada

A abordagem terapêutica tradicional tem como principal desvantagem os problemas inerentes ao uso de drogas em elevadas concentrações. A fim de promover uma diminuição dos efeitos colaterais e da toxicidade dos fármacos no corpo humano, além de gerar um controle temporal e espacial da concentração destes, diversos estudos na última década (HANNAH et al., 2007; DING et al., 2012), promoveram a pesquisa e o desenvolvimento dos mais variados métodos de liberação controlada capazes de potencializar a abordagem farmacêutica e melhorar a farmacocinética.

O princípio básico desse tipo de sistema é a combinação - física ou química - de materiais suportes que sejam biocompatíveis às drogas terapêuticas. Esse sistema, uma vez administrado *in vivo*, deve apresentar um controle sobre a concentração e à taxa com a qual ocorre a liberação do fármaco do sistema para o sítio de atuação, que não seria possível por métodos convencionais.

Esses métodos permitem uma liberação constante da concentração do fármaco na corrente sanguínea, dentro da faixa terapêutica, por um longo período de tempo. Como consequência, há uma otimização na eficiência do tratamento em comparação aos sistemas convencionais. Nestes, apenas uma pequena parcela da dose inicial ingerida pelo paciente cumpre sua função terapêutica devido à um rápido declínio da concentração da droga no corpo do paciente.

Pode haver uma variação quanto à natureza do material utilizado como suporte, levando a uma série de especificações para o uso. Esses materiais podem ser de natureza polimérica, lipídica ou inorgânica. Outros critérios para a classificação de materiais de liberação controlada englobam a natureza do mecanismo de controle, as vias de administração, o tamanho do sistema, estado físico, estado de imobilização da droga, entre outras.

É importante ressaltar que não há um sistema ideal de liberação controlada, necessitando de uma análise da biocompatibilidade do agente terapêutico, em diferentes concentrações, com os diversos arranjos do conjunto droga-suporte para definir sua disposição final.

Nos tópicos seguintes haverá uma breve explanação sobre diversos tipos de sistemas de liberação de drogas no organismo, bem como suas características, vantagens e desvantagens.

### **2.1.1. Sistemas de liberação controlada de matriz polimérica**

A classificação mais fundamental dos sistemas de liberação controlada de fármacos relacionada ao seu funcionamento baseia-se na sua estrutura. Assim, eles podem ser classificados como sistemas reservatórios e sistemas matriciais ou monolíticos, e há também o tipo misto, em que o núcleo matricial se encontra revestido (TONGWEN, BINGLIN, 2000).

A melhoria do desenvolvimento desses sistemas depende estritamente da seleção de um agente apropriado capaz de regular a concentração do fármaco, sustentar a ação terapêutica ao longo do tempo e/ou de liberar o fármaco em um determinado tecido ou órgão-alvo. Dentro das várias opções, os polímeros demonstram ser agentes versáteis e promissores para exercer tal função (LOPES et al., 2005).

Sistemas matriciais são destinados a prolongar e a controlar o desprendimento da droga da matriz. São dispersões de partículas uniformemente distribuídas de um fármaco em um polímero resistente à degradação (RABASCO, 1997; EVANGELISTA, 2000).

Alguns fatores são determinantes para que um determinado polímero possa ser usado na composição matricial desse método alternativo de controle do fármaco, como: índices mínimos de toxicidade, biocompatibilidade ótima, uma cinética de degradação em equilíbrio com a taxa de liberação do fármaco de forma constante (uma cinética de liberação ideal é de ordem zero), fácil excreção dos produtos de degradação do corpo e não acumulação nos tecidos e órgãos do paciente. Outra característica do material polimérico a se considerar para uma aplicação específica é sua natureza hidrofílica/hidrofóbica.

De um modo geral, quando as estruturas matriciais entram em contato com o meio de dissolução (ou fluido biológico) podem manter a sua estrutura mais ou menos constante ao longo de todo o processo de dissolução ou podem sofrer um fenômeno de intumescimento (“swelling”) e, posteriormente, de erosão (LOPES et al., 2005).

A degradação do polímero é um fator de extrema importância para definir sua praticabilidade e aplicação. A degradação *in vivo* pode ser biodegradável, não biodegradável

ou bioereditável. Um polímero biodegradável pode ser definido como um polímero que sofre degradação química *in vivo*, por hidrólise ou ação enzimática, originando produtos não tóxicos e bicompatíveis, capazes de ser metabolizados e excretados pelas vias fisiológicas normais (SALTZMAN, 2001). Já os materiais poliméricos bioereditáveis são aqueles que podem vir a se dissolver em soluções fisiológicas, sem sofrer degradação química. Materiais biodegradáveis são amplamente estudados como integrante de sistemas de liberação controlada.

Segundo Lordi (1970), os materiais poliméricos de suporte que podem ser utilizados para formular sistemas de liberação controlada matriciais dividem-se nos grupos: matrizes insolúveis e inertes, matrizes insolúveis em água e erodíveis e polímeros hidrofílicos. Neste contexto, a palavra inerte refere-se não à inércia farmacológica, mas sim à inércia relativamente ao comportamento mecânico do polímero quando na presença da água, mantendo praticamente constante a sua estrutura (LOPES et al., 2005).

As matrizes inertes são estruturas mesoporosas de polímero insolúvel contendo o fármaco adsorvido em sua superfície e que não apresenta nenhuma alteração de forma durante o período de liberação da droga em questão. A dissolução do fármaco nas matrizes inertes verifica-se após penetração do líquido de dissolução nos poros do sistema matricial, seguindo-se etapa de difusão lenta do fármaco dissolvido nos canalículos (SALOMON, DOELKER, 1980).

As matrizes lipídicas ou hidrofóbicas - que têm compostos lipídicos como base - também são consideradas como matrizes inertes, por não apresentar mudanças em sua estrutura. O processo de liberação do fármaco pode acontecer por difusão ou por erosão e as particularidades de cada sistema suporte/droga define qual processo irá se sobrepor ao outro. Essas matrizes apresentam diversos problemas de estabilidade nas condições normais de acondicionamento, uma vez que as gorduras e os compostos lipídicos têm tendência a com o tempo sofrerem transições polimórficas que levam ao seu endurecimento, o que tem como consequência a diminuição da velocidade de dissolução do fármaco (WISE, 2000). Além disso, o teor gastrointestinal e o pH também influenciam a difusão do fármaco nesse tipo de matriz.

Soluções estudadas para contornar os problemas de estabilidade dessas matrizes envolvem mudanças em suas formulações, de forma a incluir componentes que possam efetuar uma penetração ideal de água ou outro fluido biológico.

Quando se formula esse tipo de sistemas, deve-se atentar ao fato de que caso não se inclua outro tipo de excipientes, a liberação do fármaco será excessivamente lenta e incompleta (LACHMAN *et al.*, 2001).

#### 2.1.1.1. Matriz hidrofílica

O grupo de polímeros hidrofílicos é o mais empregado para a formulação em sistemas de liberação controlada. A principal característica desses polímeros é a propensão ao intumescimento/relaxamento, que influencia positivamente na cinética de liberação.

Alguns autores consideram que os polímeros que apresentam a capacidade de intumescimento e que são insolúveis em água devem ser designados hidrogéis, enquanto que os hidrossolúveis devem ser designados polímeros hidrofílicos ou hidrodispersíveis (Peppas *et al.*, 2000; LOPES *et al.*, 2005).

A penetração de água no sistema matricial é o primeiro passo no processo de intumescimento do polímero e conseqüentemente do processo de dissolução da substância ativa (HARLAND, *et al.*, 1998). A presença de água dentro da matriz hidrofílica faz com que haja a transição do estado vítreo polimérico para o estado maleável, formando uma camada geleificada na superfície - onde ocorre a difusão.

Depois da formação, a camada geleificada pode passar pelo processo de dissolução, onde a erosão passa a auxiliar a difusão no processo de liberação do fármaco. A estrutura do sistema suporte e suas respectivas interações com a droga e com o fluido biológico influenciam na espessura da camada geleificada e em sua taxa de formação.

Em geral, a liberação dos fármacos incorporados em sistemas constituídos por polímeros hidrofílicos baseia-se na transição do estado vítreo (“glassy”) para o estado maleável (“rubbery”), resultante da penetração da água na matriz (COLOMBO *et al.*, 1996; JUANG, STOREY, 2003).

#### 2.1.2. Metal-Organic Frameworks – MOFs

As MOFs – ou polímeros de coordenação - são estruturas nanoporosas, formadas por uma parte orgânica e outra inorgânica, que, por suas características particulares, vêm

sendo alvo de inúmeras pesquisas nas últimas duas décadas. Diversas aplicações já foram sugeridas para esses materiais, como catálise e separação, entre outras. Como uma de suas principais características é sua grande área superficial, podendo servir como reservatório de grandes quantidades de material adsorvido na superfície de seus poros, as MOFs vêm tomando atenção especial em pesquisa e desenvolvimento em seu uso como suporte de sistemas de liberação controlada.

Uma das suas principais vantagens em comparação com as suas partes – em separado – orgânicas ou inorgânicas (zeólitos, sílica) é a possibilidade de ajustar facilmente sua composição através de uma mudança do metal e/ou do ligante orgânico. Os possíveis ligantes são quase infinitos, que vão desde policarboxilatos, fosfonatos, sulfonatos, imidazolatos, aminas e piridil a fenolatos. Em comparação com os zeólitos, além de uma maior versatilidade química, as MOFs exibem um painel maior de poros e formas (túneis, gaiolas, etc.), e, por vezes, uma porosidade flexível que permite adaptar reversivelmente o tamanho do poro ao adsorvente (KITAGAWA et al., 2004; FÉREY, SERRE, 2009).

Para ter um uso biomédico seguro, esse tipo de material deve cumprir todos os pré-requisitos anteriormente mencionados, principalmente no que se refere a biocompatibilidade e à toxicidade. Segundo Van Der Merwe et al.(2009), os metais mais apropriados para funcionarem como ligantes nas estruturas das MOFS, por apresentarem índices de toxicidade amplamente inferiores aos limites aceitáveis pelo corpo são: Ca, Mg, Zn, Fe, Ti e/ou Zr.

Estudos mais recentes relacionados às MOFs focam no uso de ligantes endógenos - moléculas que constituem a estruturação corporal -, que excluiria os problemas de biocompatibilidade, absorção e excreção do material polimérico. Enquanto não há o desenvolvimento adequando desses ligantes, os mais usados na síntese dos sistemas de liberação controlada incluem ligantes exógenos, sintéticos ou emitidos a partir de compostos naturais que não intervêm no ciclo do corpo. Esses ligantes exógenos devem ser excretados do corpo após a administração *in vivo* (HORCAJADA et al., 2012).

#### 2.1.2.1. MIL-100

Dos diversos tipos de MOFs existentes, destacam-se as MOFs MIL-100 e MIL-101 (Material do Instituto Lavoisier), portadoras de diversas características que fazem com

que esses materiais possam ser utilizados como excelentes suportes em sistemas de liberação controlada de fármacos. Estes sólidos híbridos são construídos a partir de unidades de construção supertetraédricas (ST), que são formadas por ligantes rígidos de ácido tereftálico ou trimésico e aglomerados octaédricos de óxido de cromo (III). Os sólidos resultantes contêm dois tipos de gaiolas mesoporosas quase esféricas, limitadas por 12 faces pentagonais para as gaiolas menores e 16 faces para as gaiolas maiores. As primeiras cavidades médias são acessíveis através de janelas pentagonais de 0,5 nm (MIL-100), enquanto que as grandes cavidades são comunicadas através de janelas hexagonais de 0,9 nm (MIL100). Desde a descoberta das duas estruturas, numerosas publicações relataram sua excelente estabilidade e várias aplicações prospectivas (DHAKSHINAMOORTH et al., 2012; JUAN-ALCAÑIZ et al., 2012; SOUBEYRAND-LENOIR et al., 2012; WUTTKE et al., 2012).

Por ter uma grande área superficial, uma grande capacidade de armazenamento de fármaco é observada, o que torna vantajoso o uso dessa estrutura. Além disso, por ter poros dilatados e por se adaptar a vários tipos de moléculas, a MOF MIL-100 foi escolhida para ter simulado seu comportamento de adsorção com o bussulfano.

## **2.2. Simulação de Monte Carlo**

O método de Monte Carlo, ou MC, foi desenvolvido nos Estados Unidos na década de 40 para resolver as equações da mecânica estatística clássica, e estudar o comportamento de uma quantidade finita de corpos rígidos em um sistema fechado (METROPOLIS, 1987). Durante a Segunda Guerra Mundial, o método ficou amplamente popular por seu uso como base do projeto Manhattan, em que o objetivo era a definição da capacidade destrutiva da fusão e fissão nuclear no projeto de desenvolvimento da bomba atômica.

O método de Monte Carlo pode ser descrito como um método estatístico, no qual se utiliza uma sequência de números aleatórios para a realização de uma simulação. O comportamento médio dessas partículas é descrito em termos de grandezas macroscópicas, como fluxo ou densidade de partículas. O valor esperado dessas grandezas corresponde à solução determinística da equação de Boltzman. Grandezas específicas como energia depositada ou dose são derivadas destas grandezas (YORIAYZ, 2009).

O método de Monte Carlo mais popular atualmente, utilizado em diversas aplicações, é o algoritmo de Metropolis-Hasting, publicado em 1953 tendo Nicholas Metropolis como autor principal, e, estendido por W. K. Hasting. Nessas publicações, é possível encontrar toda a estruturação do método, bem como sua descrição matemática.

Segundo Yoriayz (2009), em muitas aplicações práticas do método de Monte Carlo, o processo físico é simulado diretamente, sem necessidade de se descreverem as equações matemáticas que representam o comportamento do sistema, sendo que o único requisito necessário é que o processo físico possa ser descrito por funções densidades de distribuição de probabilidade, que delineiam o processo físico do fenômeno observado.

Para a utilização do método na adsorção é necessário que o estado termodinâmico e o conjunto de propriedades físicas (temperatura e pressão) que definem o equilíbrio sejam especificados. Ou seja, é necessário definir o ensemble (conjunto de configurações com as mesmas propriedades termodinâmicas) que melhor representa o processo (GOMES, 2015).

O método de Monte Carlo é um dos métodos mais consagrados da literatura, por permitir determinar com facilidade propriedades de equilíbrio (FRENKEL E SMITH, 2002). Dessa forma, diversos trabalhos utilizam-se desse método para determinação de diversas propriedades, entre outras aplicações, e, o seguinte trabalho utilizará esse método na descrição dos sítios de adsorção do bussulfano na MOF MIL-100.

### **2.2.1. Método de Monte Carlo no ensemble canônico.**

Segundo Gomes (2009), o ensemble pode ser definido como o conjunto de configurações que possuem o mesmo estado termodinâmico, porém as configurações moleculares não são necessariamente iguais. A medida que o número de membros em um ensemble se torna muito grande a adsorção pode ser calculada. A média dos valores individuais de cada amostra fornece o número de moléculas e os valores de energia do sistema. Quanto maior o número de amostras, mais representativo é o sistema e mais próximo o valor calculado estará do resultado obtido experimentalmente (quando o equilíbrio for atingido). Existem vários ensembles que são diferentes entre si pelas propriedades que especificam o estado termodinâmico.

Existem algumas combinações de propriedades fixas ( $N$  – número de moléculas,  $T$  – temperatura,  $V$  – volume,  $P$  – pressão e  $\mu$  – potencial químico) que determinam

completamente o sistema termodinâmico do ensemble em questão. Pode-se citar o conjunto microcânico ( $N, V, E$ ), conjunto canônico ( $N, V, T$ ), conjunto isotérmico-isobárico ( $N, T, P$ ) e o conjunto grande canônico ( $\mu, T, P$ ). Como na adsorção se faz a consideração de estudo em um sistema aberto, usa-se o conjunto canônico, por ser aplicável a esse tipo de caso.

Cada passo da simulação de Monte Carlo baseia-se em acessar todas as moléculas que estão posicionadas de forma aleatória no volume de controle estudado e movimentá-las, ao mesmo tempo, de forma que as variações de energia ( $\Delta U$ ) possam ser aferidas. Esse movimento pode ou não ser aceito, dependendo do valor de variação de energia referente a ele e se esse valor torna o sistema mais ou menos estável que no movimento anterior, de acordo com a probabilidade de ocorrência. Quando a energia variar em torno de uma média, o sistema atingiu o equilíbrio.

Ainda segundo Gomes (2009), a energia do sistema pode ser calculada como o somatório da energia potencial e eletrostática existente entre os átomos do adsorbato e adsorvente. Por uma maior aproximação com os valores experimentais, o modelo de Lennard-Jones é utilizado como modelo de interação de átomos para diversas simulações, incluindo a deste trabalho.

### 2.2.2. Potencial de Lennard-Jones

O potencial de Lennard-Jones é um modelo matemático, com fundamentação empírica, que representa o comportamento das forças atrativas e repulsivas presentes nas interações atômicas. As forças de atração e repulsão estão associadas à uma energia específica em um limite à maior ou menor distância entre os átomos neutros em questão.

Como essas forças dependem apenas da distância, elas são conservativas, ou em outras palavras, o trabalho realizado por elas somente depende dos pontos inicial e final do movimento considerado. Isto significa que podemos associar a tais forças a um potencial  $V(r_{ij})$  tal que a força seja obtida através da seguinte equação:

$$F(r_{ij}) = -\nabla V(r_{ij}) \quad (1)$$

O modelo matemático da equação do potencial de Lennard Jones é apresentado na equação a seguir:



$$V(r_{ij}) = 4\varepsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (2)$$

No modelo matemático acima,  $\varepsilon_{ij}$  é o parâmetro energético,  $\sigma_{ij}$  é a distância em que o potencial de interação é nulo, e,  $r_{ij}$  é a distância entre os centros dos átomos das moléculas em questão. Os valores de  $\varepsilon_{ij}$  e  $\sigma_{ij}$  são funções dos parâmetros unitários e podem ser indicados pela regra Lorentz-Berthelot, representada pelas equações a seguir:

$$\varepsilon_{ij} = \sqrt[2]{\varepsilon_i \varepsilon_j} \quad (3)$$

$$\sigma_{ij} = \frac{\sigma_i + \sigma_j}{2} \quad (4)$$

Não levando em consideração os átomos eletricamente neutros, suas cargas podem ser representadas adicionando-se o termo de interações ou energia eletrostática à equação de Lennard-Jones, como mostrado na equação a seguir, em que  $q_i$  e  $q_j$  são cargas atômicas.

$$V(r_{ij}) = 4\varepsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad (5)$$

### 2.3. Campos de força

O campo de força pode ser definido como um conjunto de funções e parametrizações usados em cálculos de mecânica molecular (DE SANT'ANNA, 2002). Estas funções são equações dedicadas a reproduzir certos aspectos do comportamento molecular, como o estiramento de ligações químicas, a deformação de um ângulo de ligação ou a torção de um diedro (LEACH, 2001).

Algumas simplificações podem ser consideradas dentro da descrição energética da molécula, gerando algumas classes de campos de força. O que leva a um maior custo computacional é chamado de todos-átomos (*allatom*), que descreve e gera parâmetros para todos os tipos de átomos. Outra classe de campos de força é chamada de átomo-unido (*unitedatom*), que simplifica átomos de carbono e hidrogênio de grupos metil como um centro único de interação. Simplificações abruptas podem ocorrer para facilitar simulações

moleculares de múltiplos componentes, como a classe *coarse-grained*, que simplifica todo um grupo de átomos, como um aminoácido, como um único centro de interação.

Alguns métodos se destacam para a obtenção dos parâmetros que descrevem um campo de força específico. Maurin et al. (2005b) e Fang et al. (2013) citam o uso do cálculo *ab initio* para obter curvas de energia potencial de interação entre dois átomos, ou curvas de probabilidade que posteriormente serão ajustadas fornecendo os parâmetros do campo de força. Um outro método bastante presente na literatura utiliza as isotermas experimentais para o ajuste dos parâmetros, em que os métodos empíricos podem analisar um conjunto de parâmetros capazes de ajustar isotermas ou curvas de potencial (WATANABE et al., 1995), ou podem utilizar métodos matemáticos para resolução de sistemas de equação, conseguindo, assim, determinar os parâmetros do campo de força (GARCÍA-SANCHEZ et al., 2009).

As interações intermoleculares (também chamadas de interações não-ligadas, não-covalentes ou de longo alcance), usadas para integrar as interações eletrostáticas e/ou de Van der Waals, e as interações intramoleculares (conhecidas como interações ligadas ou covalentes), usadas para integrar as interações por ligações covalentes, são parâmetros essenciais de descrição da forma funcional da energia potencial da molécula. Por isso, a energia total do campo de força é representada por:

$$E_{total} = E_{covalente} + E_{não-covalente} \quad (6)$$

$$E_{covalente} = E_{ligações} + E_{angular} + E_{diedros} \quad (7)$$

$$E_{não-covalente} = E_{eletrostáticas} + E_{Van\ der\ Waals} \quad (8)$$

#### 2.4. Bussulfano

O bussulfano (1,4-butanodiol dimetanosulfonato, C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>) é uma droga antineoplásica de caráter anfifílico, com efeito imunossupressivo seletivo na medula óssea, usada no tratamento de leucemia mielogênica crônica. Seu uso como agente quimioterápico mostrou alívio sintomáticos mas não apresentou nenhuma remissão permanente.

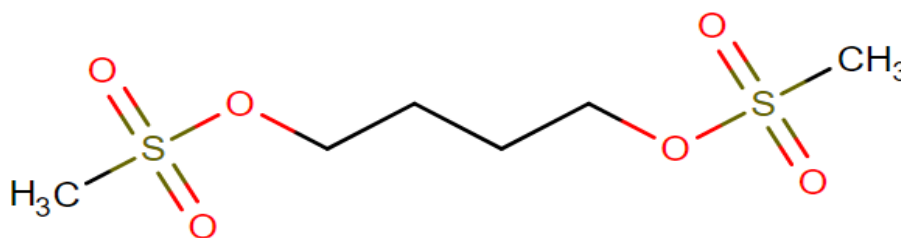
Essa droga apresenta uma série de restrições ao uso com outros medicamentos, como alguns anti-inflamatórios ou vacinas de vírus vivo. A principal desvantagem ao uso desse fármaco é a série de efeitos colaterais que podem ser ocasionados por seu uso, como

reações cardiovasculares, hematológico, hepático, metabólico, musculoesquelético e pulmonar, entre outros.

Atualmente, o bussulfano é amplamente usado em crianças, aparecendo como alternativa à irradiação corporal total, com sobrevida livre de evento comparável em pacientes com leucemia mieloide aguda (SISLER et al., 2009) e, com menor impacto cognitivo e no crescimento em sobreviventes a longo prazo (BERNARD et al., 2014; SHI-XIA et al., 2010).

Uma alternativa ao uso mais seguro dessa droga é a liberação controlada deste, em concentrações constantes na corrente sanguínea. Por isso, vários trabalhos estudam o uso do bussulfano em diferentes sistemas de liberação controlada para verificar sua estabilidade e eficácia, além de comparar os benefícios e o custo.

Figura 1 – Estrutura da molécula de bussulfano.



Fonte: DRUG BANK.

## 2.5. Dinâmica Molecular

Para a representação de fenômenos a nível macroscópico com métodos determinísticos como abordagem fundamental, utilizam-se as equações do movimento da mecânica clássica a fim de se determinar a evolução da energia potencial, momentum e posição dos átomos com o tempo, sendo tal abordagem conhecida como Dinâmica Molecular (ALLEN e TILDESLEY, 1991).

Através da dinâmica molecular podemos gerar sucessivas configurações do sistema, integrando as equações do movimento de Newton. O resultado são trajetórias que especificam as variações das posições e velocidades com o tempo (KUKOL, 2008; RAMACHANDRAN et al., 2008).

Além da obtenção de propriedades em uma evolução temporal, outra vantagem desse método é a inserção do solvente de forma explícita. Isso possibilita que o solvente realmente esteja presente nos cálculos da simulação. A inclusão de íons para equilibrar a carga do sistema também é um diferencial aplicável da dinâmica molecular.

A solvatação do sistema necessita de um critério especial para a análise do tipo de solvente que melhor vai se adequar ao sistema. Existem diversos modelos de água como solvente presentes na literatura, (JORGENSEN et al., 1983; NICO, 2006), como o modelo SPC, TIP3P e TIP4P, que apresentam diversas vantagens e desvantagens entre si.

De forma similar ao método de Monte Carlo, a energia potencial do sistema é descrita por intermédio de um campo de força, que também contabilizará as interações inter e intratômicas.

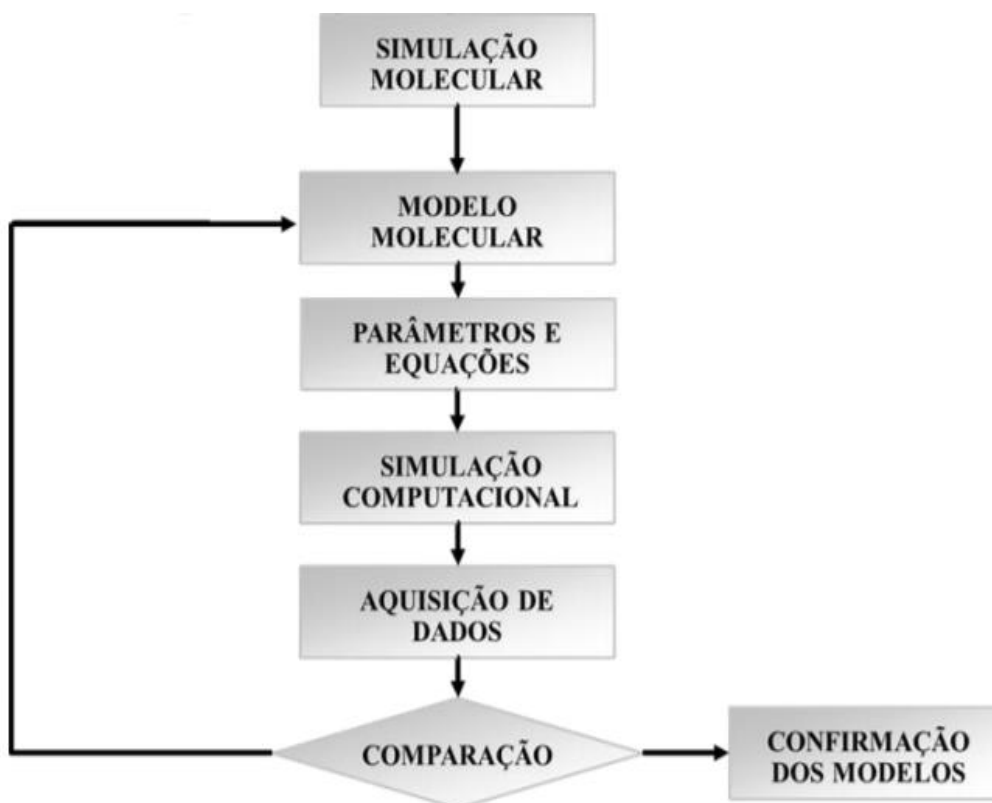
No decorrer da simulação por dinâmica molecular, são realizadas duas fases do processo. A primeira denomina-se fase de equilíbrio e a segunda fase de produção. Na fase de equilíbrio os átomos pesados da estrutura são restritos por um potencial harmônico de constante  $1000 \text{ KJ}/(\text{mol} \cdot \text{nm}^2)$  enquanto o solvente é relaxado em torno da estrutura. Após esta fase inicial todo o sistema pode movimentar-se livremente até atingir uma conformação de equilíbrio, onde as propriedades termodinâmicas de interesse são medidas. Algumas funções podem esclarecer muitas propriedades estruturais, tais como, distribuição atômica, diferença de conformação e compactação de uma determinada estrutura (GONÇALVES, 2012).

### 3. MODELOS E MÉTODOS

#### 3.1. Metodologia do Método de Monte Carlo

O protocolo geral da simulação molecular usado nesse trabalho baseou-se nas etapas estabelecidas por Silvino (2011). A primeira parte do projeto é o desenvolvimento do tipo de modelo molecular usado, que pode ser um modelo de ajuste empírico ou obtido por meio do método *ab initio*. Em seguida, determina-se condições de temperatura e pressão, parâmetros de campos de forças e as respectivas cargas para adsorbatos e adsorventes. O algoritmo usado na simulação em questão é de Metropolis-Hasting, que usa o método de Monte Carlo. O retorno dessa simulação conta com resultados de energias e isotermas de adsorção, que devem ser comparados para modelos previamente validados.

Figura 2 – Protocolo geral de simulação molecular proposto por Silvino e colaboradores (SILVINO *et al.*, 2011)



FONTE: Gomes (2015) adaptado pelo autor.

Como previamente citado, existem duas sistemáticas principais para a definição do modelo de potencial de interação a ser usado. O primeiro entre estes, consiste no ajuste empírico de dados experimentais presentes na literatura de isotermas de adsorção, tendo como uma premissa os dados de campos de força genéricos (parâmetros pré-determinados). Já o método de obtenção de parâmetros por cálculos *ab initio*, usando a Teoria da Densidade do Funcional (DFT). Por critérios de limitação computacional, o método de ajuste empírico será usado por se adaptar melhor a cálculos em estruturas com grande área superficial, como é o caso do adsorvente em questão.

## **3.2. Descrição dos modelos moleculares**

### **3.2.1. MOF**

A construção da estrutura da MOF MIL-100 tomou como base os dados de estrutura cristalina desenvolvidos por Horcajada *et al.* (2007). O método de construção da estrutura em questão utiliza adição de unidades coadjuvantes, resultando em uma célula unitária com grande extensão. Dessa forma, a fim de otimizar a simulação, usa-se uma estrutura primitiva de cerca de um quarto da célula unitária original. Mesmo com essa alteração, o formato da célula primitiva (cúbica) é igual à estrutura da célula unitária.

Nas simulações realizadas, a estrutura em questão foi considerada como rígida, com a consideração de não incluir nenhuma imperfeição ou presença de contaminante. Esse fato deve ser levando em consideração uma vez comparado resultados experimentais com os resultados obtidos por simulação.

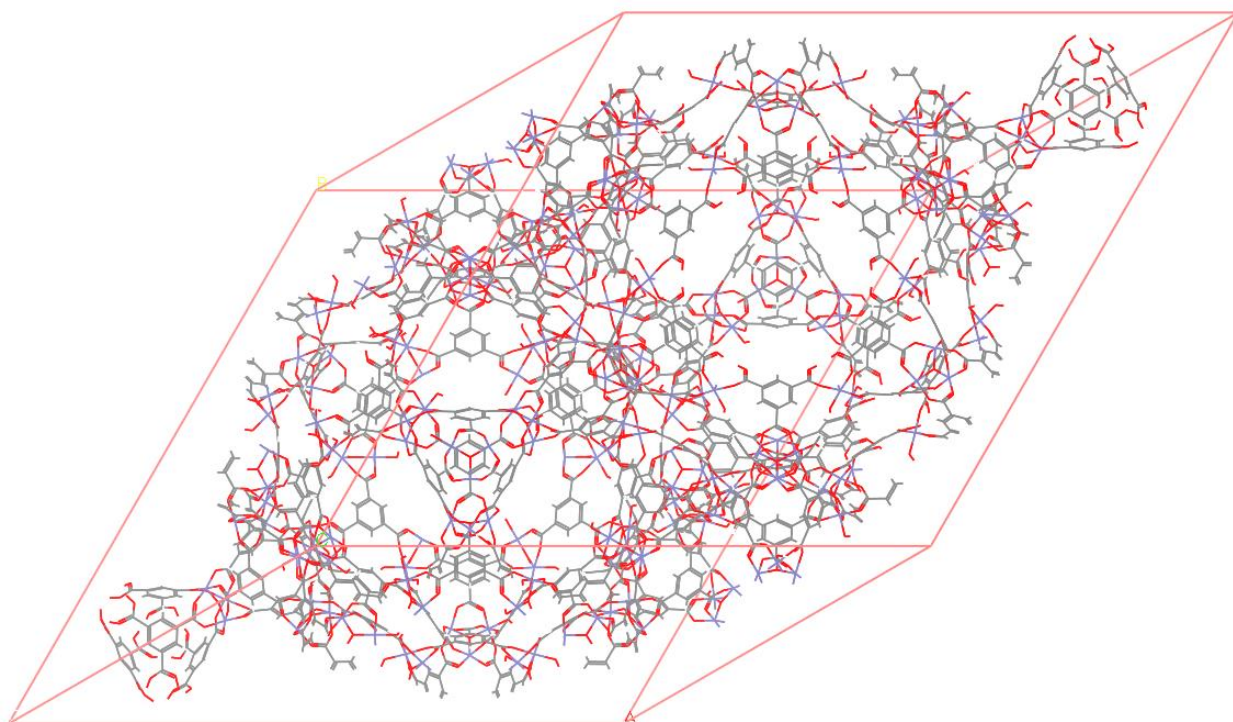
O grupo cristalográfico usado para essa MOF é o Fd3m. As cavidades tetraédricas de sua estrutura foram bloqueadas, a fim de não permitir que o método de Monte Carlo, randomicamente, inserisse moléculas em regiões onde geralmente não há adsorção.

Para a MIL-100, utilizaram-se os campos de força genéricos UFF (RAPPÉ *et al.*, 1993) para descrever a parte inorgânica da molécula, e, o DREIDING, para descrever a parte orgânica. Em ambos campos de força genéricos, as cargas são calculadas utilizando o método de equilíbrio. A tabela 1 exibe os parâmetros de Lennard Jones utilizados inicialmente na simulação.

Tabela 1 – Parâmetros de Lennard-Jones utilizando UFF e o DREIDING.

Modelo	Átomo	$\sigma$ (Å)	$\epsilon$ (K)
UFF	Fe	2,912	6,5419
UFF	O	3,5	30,193
DREIDING	C	3,8983	47,85648
DREIDING	H	3,195	7,648985
DREIDING	O	3,4046	48,15841

Figura 3 - Célula primitiva da MOF MIL-100.



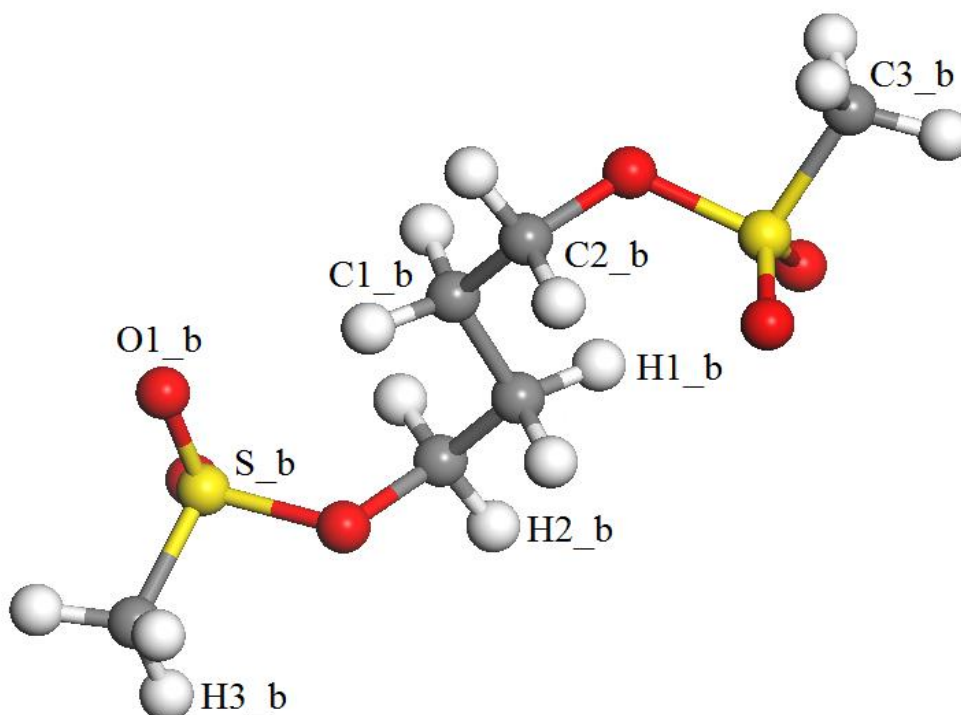
Fonte: Próprio autor.

### 3.2.2. Bulssufano

Dois modelos de campos de força serão usados para descrever a molécula de bussulfano nas simulações. O campo de força CharMM utiliza o potencial de (12-6) Lennard Jones e regras de mistura de Lorentz-Berthelot, com interações intra-moleculares com dinâmicas harmônicas para estiramentos de ligações, torções angulares e diedros impróprios. O campo de força OPLS-AA (*Optimized Potentials for Liquid Simulations – allatoms*) também utiliza o potencial de (12-6) Lennard Jones, com regras de misturas geométricas, mas diedros impróprios são utilizados apenas para restringir a planaridade de anéis aromáticos; átomos realizando três ligações são regidos igualmente tanto por potencial de Lennard Jones como por potencial de Coloumb.

O plano de topologia do modelo CharMM foi gerado por intermédio do CGenFF, assim como o do modelo OPLS-AA foi gerado por intermédio do LigPargen. A tabela 2 mostra os valores dos parâmetros de Lennard-Jones para os modelos, enquanto a figura 4 representa a molécula de bussulfano tipificada.

Figura 4 – Tipificação da molécula de bussulfano.



Fonte: Próprio autor.



Tabela 2 - Parâmetros de campos de força para modelos de bussulfano.

Átomo	CharMM		OPLS-AA	
	$\sigma$ (Å)	$\epsilon$ (K)	$\sigma$ (Å)	$\epsilon$ (K)
<b>S_b</b>	4,00	176,13	3,985	125,81
<b>O1_b</b>	3,40	60,387	3,332	85,55
<b>O2_b</b>	3,30	50,32	3,255	70,45
<b>C3_b</b>	4,10	39,25	3,928	33,21
<b>C2_b</b>	4,02	28,18	3,928	33,21
<b>H1_b</b>	2,68	12,08	2,806	15,1
<b>H2_b</b>	2,68	17,61	2,806	15,1
<b>H3_b</b>	2,68	22,64	2,806	15,1

### 3.3. Metodologia de Dinâmica Molecular

Como indicado por Gonçalves (2012), a metodologia básica para uma simulação de dinâmica molecular segue os passos a seguir:

- 1) As configurações iniciais para as estruturas envolvidas na simulação devem ser geradas por algum programa ou obtidas de um banco de dados especializado;
- 2) Os modelos do campo de força e do solvente a serem utilizados devem ser especificados de acordo com as necessidades de cada sistema;
- 3) Otimização da estrutura – mais recomendado para aplicações envolvendo proteínas, sendo um passo opcional, sem diferenças significativas nos resultados obtidos;
- 4) Dinâmica do modelo, empregando a integração das equações de Newton;
- 5) Análise dos resultados a partir das propriedades de equilíbrio.

O campo de força a ser utilizado para o estudo da dinâmica do sistema será o que apresentar resultados que corresponderem mais fielmente ao esperado. Além disso, o campo de força deve formar um sistema com comportamento similar ao já verificado de interações entre a MIL-100 e o bussulfano.

Para o estudo de dinâmica serão utilizados os sistemas MOF + fármaco com e sem solvente, a fim de comparar o coeficiente de difusão entre os dois sistemas adsortivos.

O modelo de água utilizado como solvente é o modelo TIP4P, que descreve a molécula de água com três sítios de interação, adicionado de mais um ponto de carga, no qual não existe átomo. Esse modelo traduz melhor a realidade de uma molécula de água, pois esse ponto de carga adicional torna o modelo dipolo mais próximo do valor real, quando comparado com outros modelos já citados anteriormente.

A dinâmica será realizada pelo visualizador VMD, utilizando o DL\_POLY.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

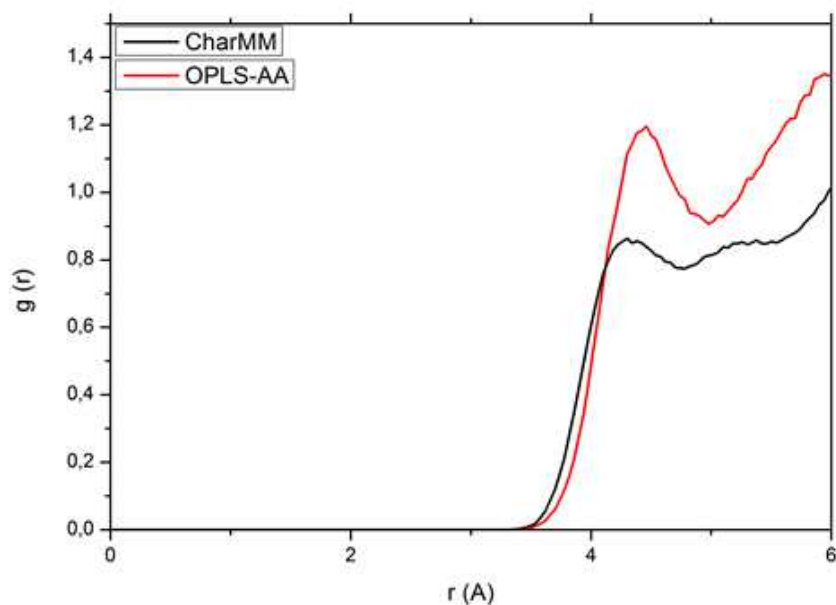
### 4.1. Distribuição Radial

A função de distribuição radial calcula a probabilidade de uma determinada partícula P1 se encontrar a uma distância  $r$  de outra partícula P2. A função de densidade radial  $g(r)$  representa, portanto, a distribuição atômica em torno de cada átomo.

Da figura 5 a figura 8 têm-se a função de distribuição radial para interações fármaco/MOF e fármaco/fármaco para os campos de força empregados na simulação - OPLS-AA e CharMM.

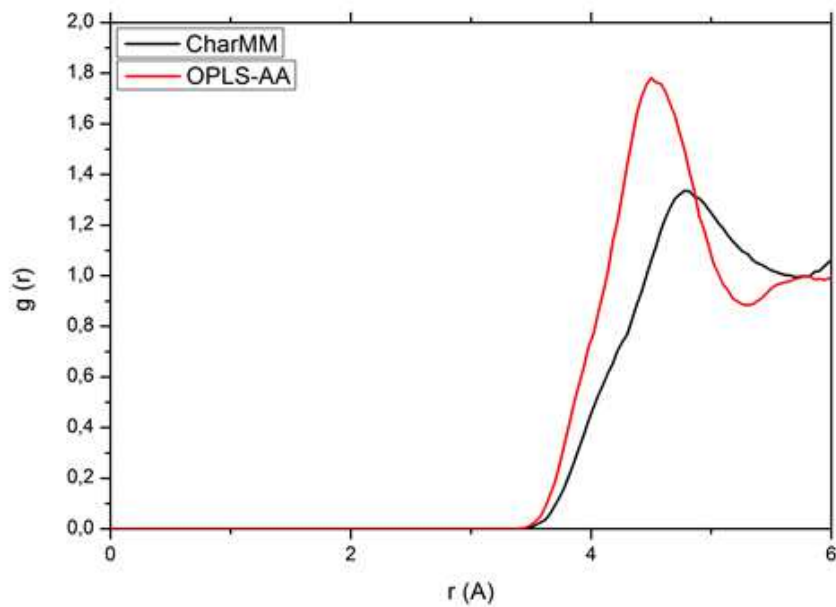
Percebe-se que a função de distribuição radial apresenta comportamentos similares para ambos os modelos de campo de força, tanto para interação fármaco/MOF, quanto para interações fármaco/MOF. Entretanto, observando o primeiro pico da função em todos os gráficos analisados, nota-se uma maior intensidade de interação quando empregado o campo de força OPLS-AA. Este fato mostra que o modelo de campo de força OPLS-AA transcreve as interações analisadas de uma forma mais fidedigna, quando comparado com o modelo CharMM.

Figura 5 - Função de Distribuição Radial entre o C2\_b (bussulfano) e o C2\_b (bussulfano).



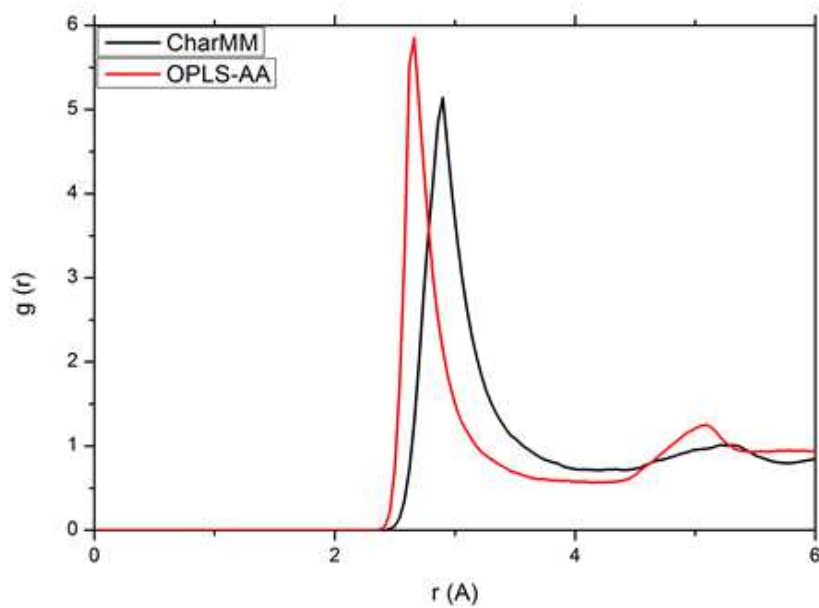
Fonte: Próprio autor.

Figura 6 - Função de Distribuição Radial entre o C2\_b (bussulfano) e o S\_b(bussulfano).



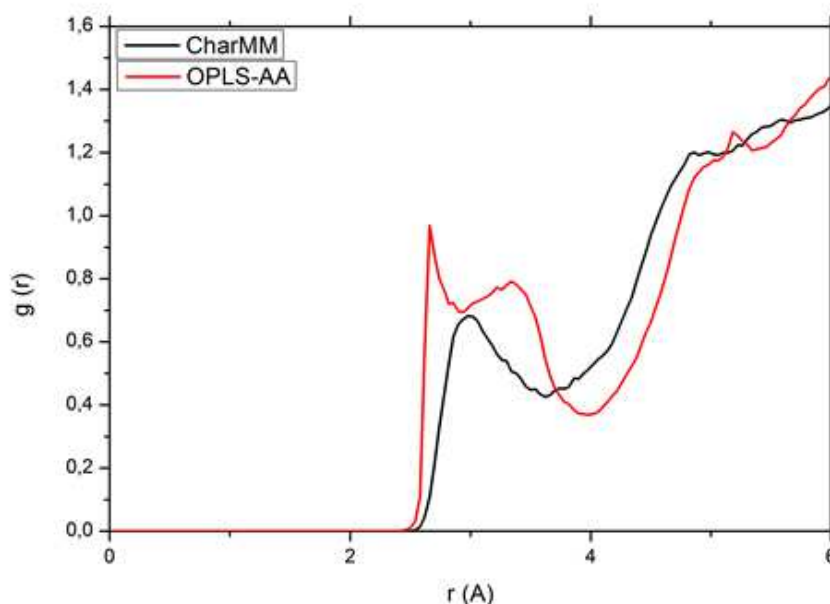
Fonte: Próprio autor.

Figura 7 - Função de Distribuição Radial entre o O-oh (MIL-100) e o O1\_b (bussulfano).



Fonte: Próprio autor.

Figura 8 – Função de Distribuição Radial entre o O-h2o (MIL-100) e o O1\_b (bussulfano).

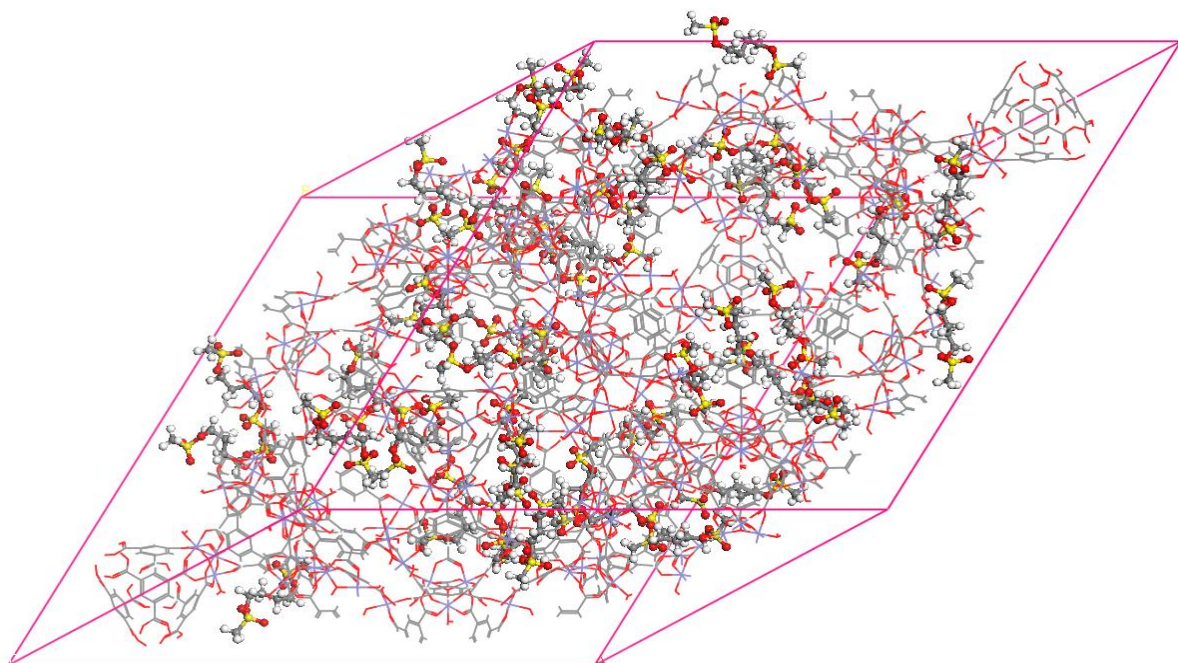


Fonte: Próprio autor.

#### 4.2. Distribuição Espacial

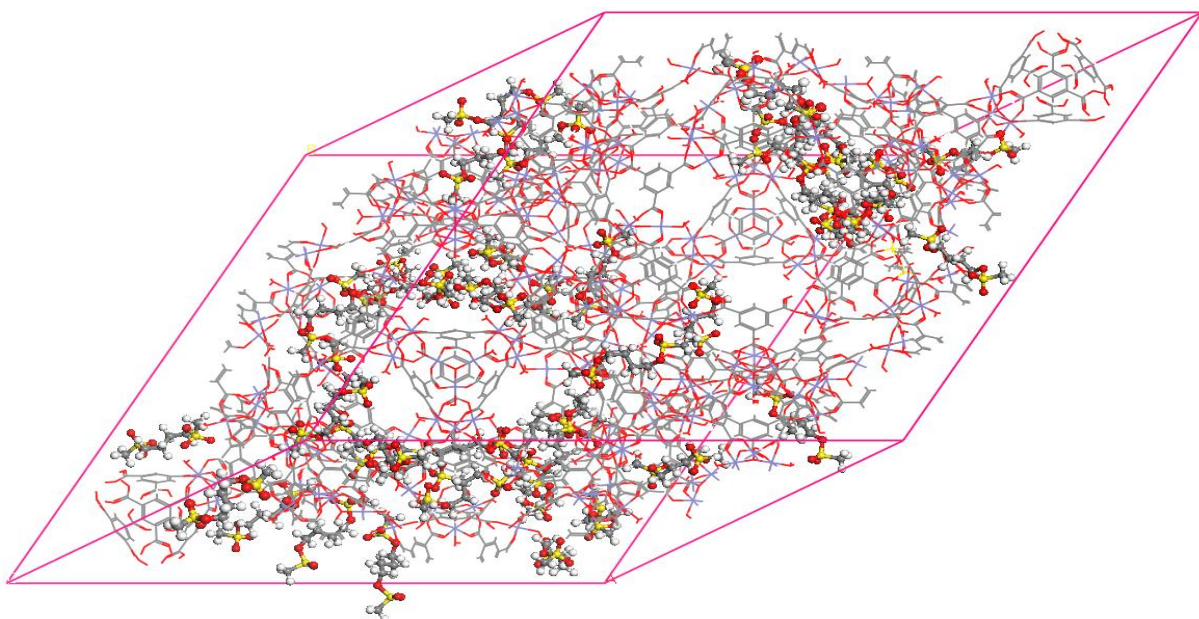
As estruturas obtidas da adsorção do bussulfano da MIL-100 usando os dois modelos de campo de força são apresentadas na figura 9 e figura 10. Com o modelo de campo de força do CharMM nota-se que as moléculas de bussulfano estão distribuídas de forma mais espalhadas nos poros da MOF. Já a distribuição espacial da adsorção utilizando o modelo de campo de força OPLS-AA indica que há uma tendência de formação de agrupamentos de moléculas de bussulfano nos poros da MIL-100. Segundo Horcajada *et al.* (2010), apesar de haver uma maior quantidade adsorvida em comparação a outros métodos, há uma rápida cinética de liberação do bussulfano quando adsorvido em MIL-100 nas primeiras quatro horas. Essa característica de liberação é favorecida pelo caráter anfifílico do bussulfano, que faz com que essas moléculas tenham tendências a se ligarem entre si. Dessa forma, percebe-se que o campo de força OPLS-AA apresentou resultados de distribuição espacial similares aos esperados.

Figura 9 – Distribuição espacial do bussulfano adsorvido na MOF MIL-100 com o campo de força CharMM.



Fonte: Próprio autor.

Figura 10 – Distribuição espacial do bussulfano adsorvido na MOF MIL-100 com o campo de força OPLS-AA.



Fonte: Próprio autor.

Como resultado da simulação de adsorção do bussulfano na MIL-100, o modelo de campo de força OPLS-AA apresentou resultados mais fidedignos que os gerados pelo uso do modelo CharMM. Dessa forma, o primeiro modelo será usado nas simulações de dinâmica molecular com e sem o uso de solvente (água) a fim de comparar seus respectivos coeficientes de difusão.

### 4.3. Simulação com e sem solvente explícito

Realizaram-se dinâmicas para a adsorção do bussulfano na MIL-100 com um tempo de 9 ns para a simulação sem solvente e 10 ns para a simulação com solvente. A dinâmica foi realizada pelo DL\_POLY, utilizando o visualizador VMD. Como citado na metodologia, o modelo de solvente utilizado para essa simulação é o modelo TIP4P da água.

#### 4.3.1. MSD – Desvio quadrático médio

Como citado previamente, em simulações de dinâmica, a posição de cada átomo em relação ao tempo é aferida resolvendo as equações do movimento de Newton. O deslocamento quadrático médio (MSD) é o quadrado da média do conjunto formado pela diferença da posição de uma determinada molécula em um determinado tempo ( $t_0 + t$ ), de sua posição inicial em um tempo ( $t_0$ ).

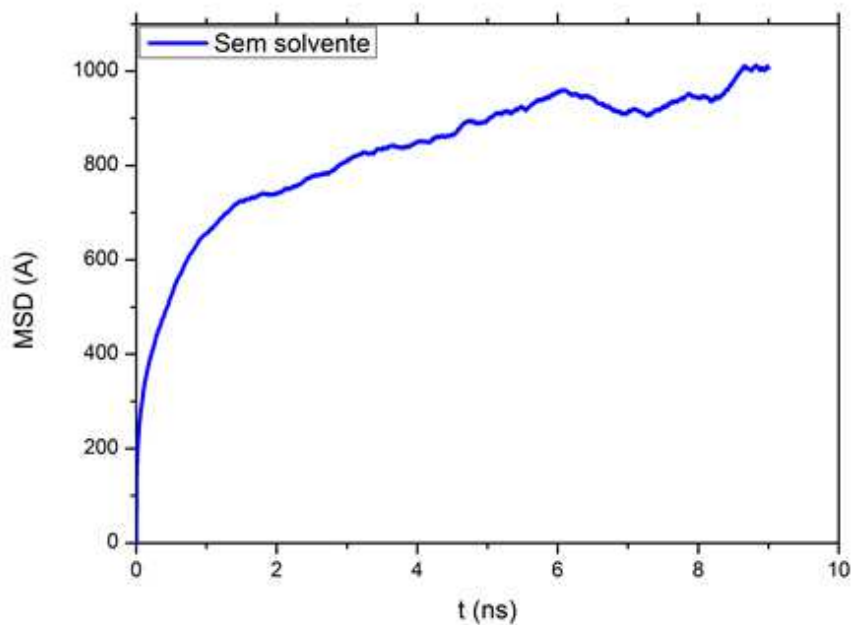
Pelo deslocamento quadrático médio ser proporcional ao tempo no limite em que este tende ao infinito, através da equação de Einstein é possível relacionar o coeficiente de difusão com o MSD através da seguinte equação:

$$D_s \equiv \frac{1}{2d} \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{\langle [r(t_0+t) - r(t_0)]^2 \rangle}{t} = \frac{1}{6} \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{MSD}{t}$$

(9)

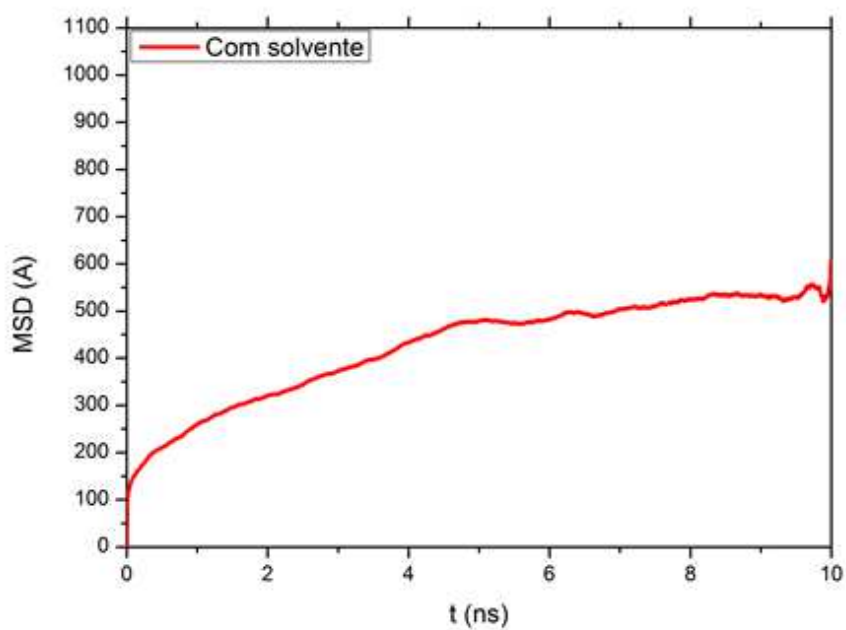
Portanto, o coeficiente de difusão pode ser aferido fazendo um ajuste linear do MSD em relação ao tempo, pelo equilíbrio do centro de massa da molécula. As figuras 11 e 12 mostram o comportamento do MSD pelo tempo de simulação para a dinâmica com e sem solvente.

Figura 11 - MSD da dinâmica de adsorção do bussulfano sem solvente com a MIL-100.



Fonte: Próprio autor.

Figura 12 - MSD da dinâmica de adsorção do bussulfano com solvente com a MIL-100.

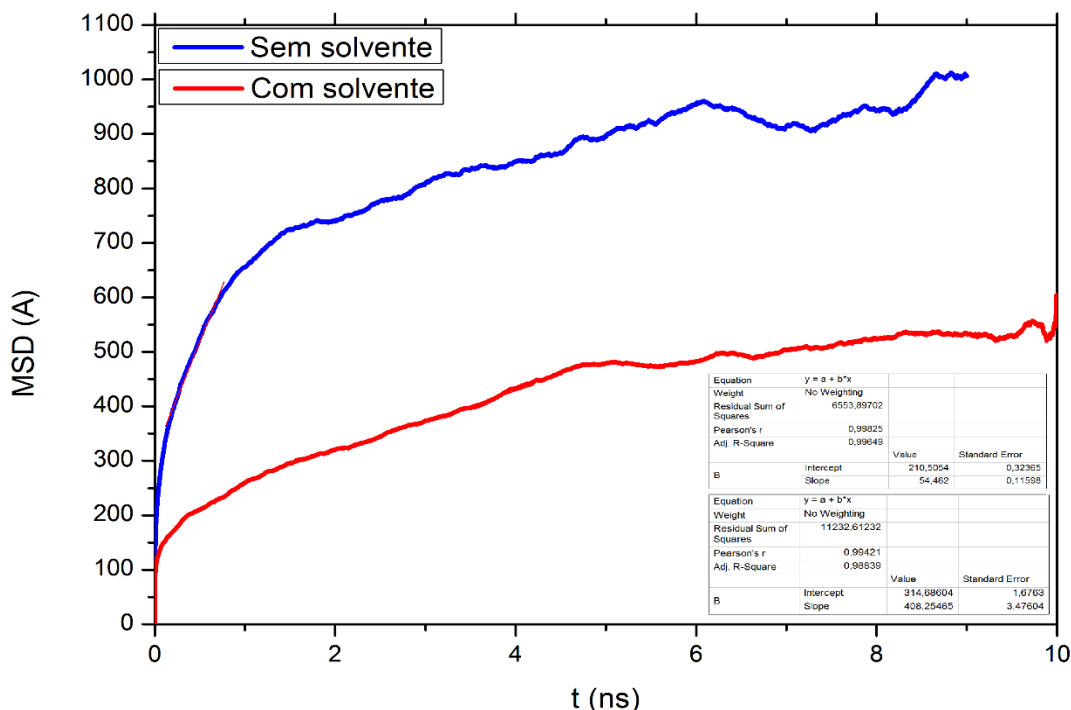


Fonte: Próprio autor.



A fim de comparar os coeficientes de difusão dos dois sistemas descritos acima, é necessário que o intervalo em que será feito o ajuste tenha um comportamento similar ao de todo o conjunto de dados. Dessa forma, a figura 13 apresenta os intervalos usados para o cálculo de propriedade, bem como seu respectivo ajuste linear.

Figura 13 – Ajuste linear do MSD para a dinâmica de adsorção do bussulfano na MIL-100 em sistemas com e sem solvente.



Fonte: Próprio autor.

Fazendo-se o ajuste linear e as conversões necessárias, na tabela abaixo encontram-se os parâmetros de ajuste, bem como os resultados dos coeficientes de difusão para as dinâmicas realizadas.

Tabela 3 – Ajuste linear e coeficiente de difusão para sistemas de adsorção do bussulfano na MIL-100 com e sem solvente.

	Com solvente	Sem solvente
Ajuste linear	$Y = 210,5054 + 54,462x$	$Y = 314,68604 + 408,25465x$
Coefficiente de difusão	9,077E-11	6,80427E-10

(m <sup>2</sup> /s)		
---------------------	--	--

Pode-se afirmar que o resultado para o coeficiente de difusão para o bussulfano sem solvente adsorvido na MOF ser maior que o coeficiente de difusão sem solvente para o mesmo sistema valida a dinâmica realizada.

## 5. CONCLUSÕES

Diante dos resultados obtidos no presente trabalho, pode-se concluir que os objetivos foram atingidos e, alguns dos parâmetros fundamentais de adsorção do bussulfano na MIL-100 puderam ser estimados pelo uso de simulação molecular.

Através da análise do (estado mínimo de energia) e da distribuição espacial da adsorção do fármaco na MOF, gerados pela simulação usando o algoritmo de Metrópolis, do método de Monte Carlo no grande ensemble canônico, pode-se afirmar que o modelo de campo de força OPLS-AA descreve de forma mais segura as interações entre fármaco/fármaco e fármaco/MOF em comparação ao modelo CharMM.

A dinâmica molecular foi realizada para dois sistemas diferentes a fim de comparar o coeficiente de difusão destes. Os sistemas foram: bussulfano + MIL-100 e bussulfano + MIL-100 + solvente. O solvente usado na simulação foi o modelo TIP4P para descrever as moléculas de água. Com os resultados obtidos pelo ajuste linear do MSD da dinâmica é possível afirmar que o coeficiente de difusão para o sistema sem solvente é superior ao do sistema com solvente, sugerindo que a água diminui a taxa com a qual a droga pode ser liberada.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERNARD, F.; AUQUIER, P.; HERRMANN, I.; CONTET, A.; POIREE M.; DEMEOCQ F.; et al. *Health status of childhood leukemia survivors who received hematopoietic cell transplantation after BU or TBI: an LEA study*. Bone Marrow Transplant. 2014;49(5):709-16.

CHALATI, T.; HORCAJADA, P.; COUVREUR, P.; SERRE, C.; MAURIN, G.; GREF, R. *Nanomedicine* 2011, DOI: 10.2217/NNM.1169.

COLOMBO, P.; BETTINI, R.; SANTI, P.; DE ASCENTIS, A.; PEPPAS, N.A. *Analysis of the swelling and release mechanisms from drug delivery systems with emphasis on drug solubility and water transport*. J. Control. Release, Amsterdam, v. 39, n. 2-3, p. 231-237, 1996.

DE SANT'ANNA, C. M. R.: *Glossário de termos usados no planejamento de fármacos (recomendações IUPAC 1997)*. Quim. Nova, 2002, 25, 505- 512.

DHAKSHINAMOORTH, A.; ALVARO, M.; HORCAJADA, P.; Gibson, E.; VISHNUVARTHAN, M.; VIMONT, A.; GRENECHE, J.-M.; SERRE, C.; DATURI, M.; GARCIA, H. *Comparison of Porous Iron Trimesates Basolite F300 and MIL-100(Fe) As Heterogeneous Catalysts for Lewis Acid and Oxidation Reactions: Roles of Structural Defects and Stability*. ACS Catal. 2012, 2 (10), 2060–2065

DING et al. *pH-Responsive Drug Delivery Systems Based on Clickable Poly(Lglutamic acid)-Grafted Comb Copolymers*. Macromolecular Research. v20 292-301. 2012.

EVANGELISTA, R. C.; *Sistemas de liberação controlada de fármacos*. 2006. 485f. Tese (Livre-Docência em Farmacotécnica) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, Araraquara, 2006.

FANG, H.; KAMAKOTI, P.; RAVIKOVITCH, P. I.; ARONSON, M.; PAUR, C.; SHOLL, D. S. *First principles derived, transferable force fields for CO<sub>2</sub> adsorption in Na-exchanged cationic zeolites*. Phys. Chem. Chem. Phys., v. 15, p. 12882–12894, 2013.

FÉREY, G; SERRE, C. Chem. Soc. Rev. 2009, 38, 1380.

FRENKEL, D.; SMITH, B. **Understanding Molecular Simulation**. Ed. Academic Press, NY, 2002.

GARCÍA-SÁNCHEZ, A.; ANIA, C. O.; PARRA, J. B.; DUBBELDAM, D.; VLUGT, T. J. H.; KRISHNA, R.; CALERO, S. *Transferable force field for carbon dioxide adsorption in zeolites*. J. Phys. Chem. C, v. 113, p. 8814–8820, 2009.

GOMES, V.A.M. *Campos de força para predição da adsorção em Faujasitas: metodologia empírica*. 2015. 112 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Departamento de Engenharia Química, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2015.

GONÇALVES, R.B. *Modelagem Teórica e Computacional de Dendrímeros para o Transporte de Tuberculostáticos*. 2012. 152 f. Tese (Doutorado em Engenharia Elétrica) –

Departamento de Engenharia Elétrica, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012.

HANNAH et al. *Dendrimers as drug delivery vehicles: non-covalent interactions of bioactive compounds with dendrimers*. Polymer International.56(4).489- 496.2007.

HARLAND, R.S.; GAZZANIGA, A.; SANGALLI, M.E.; COLOMBO, P; PEPPAS, N.A. - *Drug/polymer matrix swelling and dissolution*. Pharm. Res. 5: 488-494, 1988.

HORCAJADA, P.; SURBLÉ, S.; SERRE, C.; HONG, D.; SEO, Y.; CHANG, J.; GRENÈCHE, J.; MARGIOLAKI, I.; FÉREY, G. *Synthesis and Catalytic Properties of MIL-100(Fe), an Iron(III) Carboxylate with Large Pores*. Chemical Communications, p. 2820-2822, 2007.

HORCAJADA, P.; CHALATI, T.; SERRE, C.; GILLET, B.; SEBRIE, C.; BAATI, T.; EUBANK, J. F.; HEURTAUX, D.; CLAYETTE, P.; KREUZ C.; CHANG, J.-S.; HWANG, Y. K.; MARSAUD, V.; BORIES, P.-N.; CYNOBER, L.; GIL, S.; FÉREY, G.; COUVREUR, P.; GREF, R. *Nat. Mater.* 2010, 9, 172.

JORGENSEN et al. *Comparasion of simple potential functions for simulating liquid water*.J Chem Physics.79.10p.1993

JUAN-ALCAÑIZ, J.; GOESTEN, M. G.; RAMOS-FRANDEZ, E. V.; GASCON, J.; KAPTEIJN, F. *Towards Efficient Polyoxometalate Encapsulation in MIL-100(Cr): Influence of Synthesis Conditions*. New J. Chem. 2012, 36 (4), 977–987.

JUANG, R.H.; STOREY, D. *Correlation of characteristics of gel extrusion module (GEM) tablet formulation and drug dissolution rate*. J. Control. Release, Amsterdam, v. 89, n. 3, p. 375-385, 2003.

KITAGAWA, S; KITAURA, R; NOROS, S. – I. *Angew Chem., Int. Ed.* 2004, 43, 2334.

KUKOL. **Molecular Modeling of Proteins**. Humana Press.383p.2008.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, A.; KANING J. - *Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica I Vol.* Ed. Gulbenkian, 2001.

LAYRE, A.; GREF, R.; RICHARD, J.; REQUIER, D.; COUVREUR, P. *Nanoparticules polymériques composites*. FR 04 07569, 7 july 2004

LAYRE, A.; COUVREUR, P.; CHACUN, H.; RICHARD, J.; PASSIRANI, C.; REQUIER, D.; BENOIT, J. P.; GREF, R. J. *Controlled Release* 2006, 111, 271.

LEACH, A. R.: *Molecular Modelling: Principles and Applications*. 2nd Ed., 2001, Longman, Cingapura.

LENNARD-JONES, J. E. *Cohesion. P Phys. Soc.* v. 43, p. 461-482, 1931.

LOPES, C. M.; LOBO J. M. S.; COSTA P.; *Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos*. Rev. Bras. Ciênc. Farm., v.41, n.2, p.143-154, 2005.

MAURIN, G.; LLEWELLYN, P.L.; BELL, R.G.; *Adsorption mechanism of carbon dioxide in faujasites: grand canonical monte carlo simulations and microcalorimetry measurements.* J. Phys. Chem. B, v. 109, p. 16084–16091, 2005b.

METROPOLIS, N. *The Beginning of the Monte Carlo Method.* Los Alamos Sci., v. 15 (Special Issue dedicated to Stanislaw Ulam), p. 125-130, 1987.

NICO et al. *Hydratation Thermodynamics properties of amino acid analogues: systematic comparasion of biomolecular force fields and water models.*J.PhysChem.110(35).17616-17626 .2006.

PEPPAS, N.A.; BURES, P.; LEOBANDUNG, W.; ICHIKAWA, H. *Hydrogeles in pharmaceutical formulations.* Eur. J. Pharm. Biopharm., Amsterdam, v. 50, n. 1, p. 27-46, 2000

SALOMON, J.L.; DOELKER, E. *Formulation of sustained release tablets. I. Inert matrices.* Pharm. ActaHelv., Amsterdam, v. 55, p.174-182, 1980.

RAMACHANDRAN et.al. *Transport of dendrimernanocarriers through epithelial cells via the transcellular route.* Journal of Controlled Release.97(2). 259– 267.2004.

SALTZMAN, W., *Drug Delivery - Engineering principles for drug therapy.* Oxford University Press: NY, 2001.

SHI-XIA, X.; XIAN-HUA, T.; HAI-QIN, X.; BO F.; XIANG-FENG, T. *Total body irradiation plus cyclophosphamide versus busulphan with cyclophosphamide as conditioning regimen for patients with leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation: a meta-analysis.* LeukLymphoma. 2010;51(1):50-60.

SILVINO, P. F. G.; GONÇALVES, D. V.; GOMES, V. A. M.; LUCENA, S. M. P. *Modelagem molecular aplicada à caracterização de materiais carbonosos.*VI Congresso Brasileiro de Termodinâmica Aplicada – CBTERMO, 2011.

SISLER, I.Y.; KOEHLER, E.; KOYAMA, T.; DOMM, J.A.; RYAN, R.; LEVINE, J.E., et al. *Impact of conditioning regimen in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children with acute myelogenous leukemia beyond first complete remission: a pediatric blood and marrow transplant consortium (PBMTTC) study.* Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(12):1620-7.

SOUBEYRAND-LENOIR, E.; VAGNER, C.; YOON, J. W.; BAZIN, P.; RAGON, F.; HWANG, Y. K.; SERRE, C.; CHANG, J.-S.; LLEWELLYN, P. L. *How Water Fosters a Remarkable 5-Fold Increase in Low-Pressure CO<sub>2</sub> Uptake within Mesoporous MIL-100(Fe).* J. Am. Chem. Soc. 2012, 134 (24), 10174–10181.

TONGWEN, X.; BINGLIN, H. *A mechanism on the drug release into a perfect sink from a coated planar matrix with a super-saturation loading in the core.,* Int. J. Pharm., v.197, p. 23-24, 2000.

WATANABE, K.; AUSTIN, N.; STAPLETON, M. R. *Investigation of the air separation properties of zeolites types A, X and Y by Monte Carlo simulations.* Mol. Simul., v. 15, p. 197– 221, 1995.

WISE, D., *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. Marcel Dekker Ed: NY, 2000.

WUTTKE, S.; BAZIN, P.; VIMONT, A.; SERRE, C.; SEO, Y.-K.; HWANG, Y. K.; CHANG, J.-S.; FÉREYY, G.; DATURI, M. *Discovering the Active Sites for C3 Separation in MIL-100(Fe) by Using Operando IR Spectroscopy*. Chem. – Eur. J. 2012, 18 (38), 11959–11967.

VAN DER MERWE, D.; TAWDE, S.; PICKRELL, J. A.; ERICKSON, L. E. *Cutaneous Ocular Tox*. 2009, 28 (2), 78.

YORIYAZ, H.; *Método de Monte Carlo: princípios de aplicações em Física Médica*. Revista Brasileira de Física Médica. São Paulo. V. 3; p.141-149, 2009.