

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MURILO LAMIM BELLO

**COMPLEXOS FORMADOS POR MONTMORILONITA SÓDICA/FÁRMACOS
AMINADOS: ESTUDO DO ARRANJO MOLECULAR DE FÁRMACOS
INTERCALADOS EM MATERIAL CARREADOR LAMELADO APLICANDO
MODELAGEM E DINÂMICA MOLECULAR**

Orientadores: Prof. Dr. Carlos Rangel Rodrigues

Prof. Dr. Lucio Mendes Cabral

Rio de Janeiro

2014

MURILO LAMIM BELLO

**COMPLEXOS FORMADOS POR MONTMORILONITA SÓDICA/FÁRMACOS
AMINADOS: ESTUDO DO ARRANJO MOLECULAR DE FÁRMACOS
INTERCALADOS EM MATERIAL CARREADOR LAMELADO APLICANDO
MODELAGEM E DINÂMICA MOLECULAR**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Orientadores: Prof. Dr. Carlos Rangel Rodrigues

Prof. Dr. Lucio Mendes Cabral

Rio de Janeiro

2014

Ficha Catalográfica

Bello, Murilo Lamim

Complexos formados por montmorilonita sódica / fármacos aminados: estudo do arranjo molecular de fármacos intercalados em material carreador lamelado aplicando modelagem e dinâmica molecular / Murilo Lamim Bello. -- Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Farmácia, 2014.

xviii, 155 f. : il. ; 31 cm.

Orientadores: Carlos Rangel Rodrigues, Lucio Mendes Cabral

Tese (Doutorado) – UFRJ, FF, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, 2014.

Referências bibliográficas: f. 130 – 138.

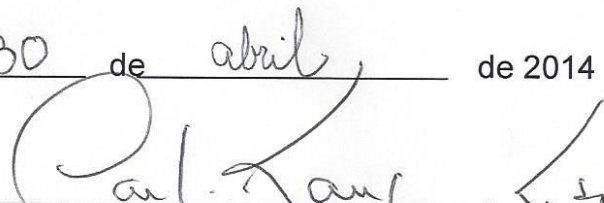
1. Nanopartículas - química. 2. Nanopartículas - uso terapêutico. 3. Sistemas de Liberação de Medicamentos - tendências. 4. Bentonita - farmacologia. 5. Tecnologia Farmacêutica. 6. Argila - Análise. 7. Portadores de Fármacos - farmacocinética. 8. Fenômenos Físico-Químicos. 9. Substâncias, Produtos e Materiais. 10. Simulação por Computador. 11. Farmácia - Tese. I. Rodrigues, Carlos Rangel. II. Cabral, Lucio Mendes. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, FF, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. IV. Título.

MURILO LAMIM BELLO

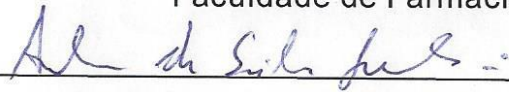
COMPLEXOS FORMADOS POR MONTMORILONITA SÓDICA/FÁRMACOS
AMINADOS: ESTUDO DO ARRANJO MOLECULAR DE FÁRMACOS
INTERCALADOS EM MATERIAL CARREADOR LAMELADO APLICANDO
MODELAGEM E DINÂMICA MOLECULAR

Tese de doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências Farmacêuticas, Faculdade de
Farmácia, Universidade Federal do Rio
de Janeiro, como requisito parcial à
obtenção do título de Doutor em
Ciências Farmacêuticas.

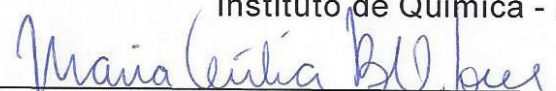
Aprovada em 30 de abril de 2014


Prof. Dr. Carlos Rangel Rodrigues - Orientador

Faculdade de Farmácia - UFRJ


Prof. Dr. Arlan da Silva Gonçalves - Revisor

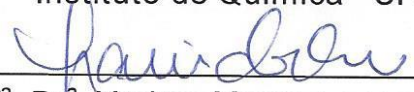
Instituto de Química - IFES


Prof^a. Dr^a. Maria Cecília Bastos Vieira de Souza

Instituto de Química - UFF


Prof. Dr. Ricardo Bicca de Alencastro

Instituto de Química - UFRJ


Prof^a. Dr^a. Yraima Moura Lopes Cordeiro

Faculdade de Farmácia - UFRJ

Rio de Janeiro

2014

Esta obra é dedicada aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, Dr. Carlos Rangel Rodrigues e Dr. Lucio Mendes Cabral, por toda a atenção, tempo e esforços dedicados para a realização deste trabalho.

À Dr^a. Luiza Rosaria Souza Dias, da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal Fluminense, pela colaboração e apoio no desenvolvimento da Tese de doutorado.

À Dr^a. Ana Martinez Gil, do Instituto de Química Médica do Consejo Superior de Investigaciones Científicas de Madri, Espanha, por me receber em seu laboratório e colaborar para o desenvolvimento do projeto científico.

Aos professores da banca de acompanhamento, Dr. Arlan da Silva Gonçalves e Dr^a. Claudia Pinto Figueiredo, pelo cuidado e auxílio no desenvolvimento do trabalho.

Aos professores da banca de avaliação por gentilmente aceitarem o convite para participarem da etapa final deste trabalho.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, sempre dispostos a ajudar e orientar os alunos em questões científicas.

À CAPES, ao CNPq e à FAPERJ, pelo apoio financeiro que foi fundamental para a realização deste trabalho.

Aos alunos do Laboratório ModMolQSAR da Faculdade de Farmácia da UFRJ pelo apoio.

À Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro e à própria UFRJ.

Aos funcionários da Secretaria de Pós-Graduação que sempre estão dispostos a auxiliar e ajudar.

A todos aqueles que de certa forma contribuíram para a construção deste trabalho.

Aos meus pais, João Carlos Araújo Bello e Lúcia Soares Lamim Bello, pelo apoio, paciência e compreensão.

RESUMO

Atualmente, carreadores lamelados liberadores de fármacos são estudados devido à possibilidade de acomodar fármacos nos espaços interlamelares e modular a liberação em meio biológico. A montmorilonita sódica (Na-MMT) é a argila mais estudada na área de tecnologia farmacêutica principalmente em função de propriedades como a grande área superficial e a capacidade de troca catiônica (CTC). Estes fatores caracterizam a Na-MMT como um material versátil para a preparação de novos sistemas de liberação de fármacos, especialmente para fármacos protonáveis. Neste trabalho, descreve-se o estudo da intercalação de diferentes fármacos aminados em Na-MMT com o intuito de entender as interações intermoleculares e as orientações dos fármacos no espaço interlamelar da Na-MMT. Desta forma, os complexos de montmorilonita sódica/fármacos aminados (Na-MMT/fármacos) formados foram construídos e modelados. A influência das propriedades físico-químicas dos fármacos e as condições experimentais aplicadas na intercalação foram avaliadas baseadas nos resultados de espaçamento basal experimental. Realizou-se o estudo de modelagem molecular dos fármacos aminados dos diferentes modelos dos complexos Na-MMT/fármacos que intercalaram (rivastigmina, doxazosina, 5-fluorouracil, clorexidina, octil dimetil PABA, dapsona e nistatina) eficientemente na Na-MMT. As simulações de dinâmica molecular mostraram diferentes arranjos e orientações dos fármacos no espaço interlamelar da Na-MMT, a qual indica informações importantes sobre o aspecto interlamelar de cada sistema molecular formado.

Palavras-chave: Montmorilonita Sódica, Fármacos Aminados, Modelagem Molecular.

ABSTRACT

Currently, layered drug delivery carriers have received attention due the possibility to accommodate therapeutic compounds and effectively modulate drug release. Sodium montmorillonite (Na-MMT) is the most used clay in the pharmaceutical technology field, due to their high surface area and high cation exchange capacity (CEC). These features characterize as a versatile material for preparing new drug delivery systems, especially for protonatable drugs. Herein, we describe the study of several amine-containing drugs intercalation using Na-MMT in order to understand the interaction and orientation of the drugs in the Na-MMT interlayer space. Therefore, the amine-containing drugs/montmorillonite complexes (Na-MMT/drugs) were prepared and modeled. The influence of the physicochemical properties of drugs and the experimental conditions were evaluated based on the experimental basal spacing results. We performed a molecular modeling study of these amine-containing drugs of different Na-MMT/drugs complexes models to analyze the drugs orientation and arrangement. Seven amine-containing drugs (rivastigmine, doxazosin, 5-fluorouracil, chlorhexidine, octyl dimethyl PABA, dapsone and nystatin) were successful intercalated with Na-MMT. Molecular dynamics simulations showed different amine-containing drugs arrangement and orientation in the Na-MMT, which suggest important information of the interlayer aspect to each molecular system formed.

Keywords: Sodium Montmorillonite, Amine-Containing Drugs, Molecular modeling.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Tipo de nanopartículas poliméricas biodegradáveis: vesículas poliméricas e matrizes poliméricas	22
Figura 2	Estrutura química do PLGA	23
Figura 3	Estrutura química do PLA	24
Figura 4	Estrutura química do PLC	24
Figura 5	Estrutura química da quitosana	25
Figura 6	Estruturas das ciclodextrinas alfa (α -CD), beta (β -CD) e gama (γ -CD)	25
Figura 7	Estrutura base de (A) fosfatidilcolina e (B) fosfatidilglicerol	26
Figura 8	Representação esquemática da estrutura de um lipossoma	28
Figura 9	Sistemas moleculares híbridos contendo a montmorilonita	29
Figura 10	Poliedros e arranjos atômicos dos dois principais poliedros constituintes de estruturas da montmorilonita (MMT)	32
Figura 11	Representação esquemática da montmorilonita	33
Figura 12	Idealização do complexo Montmorilonita/fármaco	34
Figura 13	Representação de uma molécula em mecânica molecular	39
Figura 14	Métodos de simulação computacional para sistemas moleculares	48
Figura 15	Mapeamento de estruturas utilizando o método de <i>partícula rígida</i>	49
Figura 16	Estrutura química não-ionizada dos fármacos aminados	56
Figura 17	Imagem da interface gráfica do programa Spartan'10 [®]	58
Figura 18	Imagem da interface gráfica do programa Materials Studio [®]	60
Figura 19	Modelagem molecular em complexos Na-MMT/fármaco	61
Figura 20	Fluxograma demonstrando as etapas da metodologia aplicada	62
Figura 21	Formas predominantes dos fármacos aminados no pH experimental aplicado nas intercalações	66
Figura 22	Principais formas moleculares do fármaco aciclovir (ACV) existentes no pH experimental aplicado na intercalação com a Na-MMT	67
Figura 23	Principais formas moleculares do ácido fenilbenzimidazol sulfônico (AFS) existentes no pH experimental aplicado na intercalação com a Na-MMT	68
Figura 24	Formato da célula unitária do cristal da Na-MMT	69
Figura 25	Célula unitária do cristal da montmorilonita sódica	71

Figura 26	Célula unitária do cristal da montmorilonita sódica	71
Figura 27	Gráfico da variação do espaçamento basal da Na-MMT em 1 ns de simulação de dinâmica molecular	73
Figura 28	Imagem da Na-MMT retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo <i>b</i>	75
Figura 29	Imagem da Na-MMT retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo <i>c</i>	76
Figura 30	Gráfico da variação Na-MMT com uma camada de hidratação em 1 ns de simulação de dinâmica molecular	79
Figura 31	Imagem da Na-MMT com uma camada de hidratação retirada de 1 ns de simulação computacional de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo <i>b</i>	80
Figura 32	Formas moleculares do fármaco rivastigmina existentes no pH experimental aplicado na intercalação com a Na-MMT	82
Figura 33	Gráfico da variação do espaçamento basal da Na-MMT/RVT em 1 ns de simulação de dinâmica molecular	84
Figura 34	Imagem do modelo Na-MMT/RVT4 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo <i>b</i>	85
Figura 35	Formas moleculares do fármaco doxazosina (DXZ) existentes no pH experimental aplicado na intercalação com a Na-MMT	85
Figura 36	Gráfico da variação do espaçamento basal da Na-MMT/DXZ em 1 ns de simulação de dinâmica molecular	88
Figura 37	Imagem do modelo Na-MMT/DXZ6 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo <i>b</i>	89
Figura 38	Formas moleculares do fármaco 5-fluorouracil (5FU) existentes no pH experimental aplicado na intercalação com a Na-MMT	90
Figura 39	Gráfico da variação do espaçamento basal da Na-MMT/5FU em 1 ns de simulação de dinâmica molecular	92
Figura 40	Imagem do modelo Na-MMT/5FU12 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo <i>b</i>	93
Figura 41	Formas moleculares do fármaco clorexidina (CLX) existentes no pH experimental aplicado na intercalação com a Na-MMT	94
Figura 42	Gráfico da variação do espaçamento basal da Na-MMT/CLX em 1 ns de simulação de dinâmica molecular	96

Figura 43	Imagem do modelo Na-MMT/CLX3 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo <i>b</i>	97
Figura 44	Formas moleculares do ativo farmacêutico octil dimetil PABA (ODP) existentes no pH experimental aplicado na intercalação com a Na-MMT	97
Figura 45	Gráfico da variação do espaçamento basal da Na-MMT/ODP em 1 ns de simulação de dinâmica molecular	100
Figura 46	Imagem do modelo Na-MMT/ODP3 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo <i>b</i>	101
Figura 47	Formas moleculares do fármaco dapsona (DPS) existentes no pH experimental aplicado na intercalação com a Na-MMT	102
Figura 48	Gráfico da variação do espaçamento basal da Na-MMT/DPS em 1 ns de simulação de dinâmica molecular	104
Figura 49	Imagem do modelo Na-MMT/DPS3 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo <i>b</i>	105
Figura 50	Formas moleculares do fármaco nistatina (NTT) existentes no pH experimental aplicado na intercalação com a Na-MMT	106
Figura 51	Gráfico da variação do espaçamento basal da Na-MMT/NTT em 1 ns de simulação de dinâmica molecular	108
Figura 52	Imagem do modelo Na-MMT/NTT1 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo <i>b</i>	109
Figura 53	Imagem das moléculas de RVT protonadas no modelo Na-MMT/RVT4 retirada de 1 ns de dinâmica molecular	111
Figura 54	Distância das moléculas de RVT protonada da superfície lamelar no sistema Na-MMT/RVT4 em imagem retirada de 1 ns de dinâmica molecular	112
Figura 55	Imagem das moléculas de DXZ protonadas no modelo Na-MMT/DXZ6 retiradas de 1 ns de dinâmica molecular	114
Figura 56	Distância da molécula de DXZ protonada da superfície lamelar no sistema Na-MMT/DXZ6 em imagem retirada de 1 ns de dinâmica molecular	115
Figura 57	Imagem das moléculas de 5FU protonadas no modelo Na-MMT/5FU12 retiradas de 1 ns de dinâmica molecular	117

Figura 58	Distância da molécula de 5FU da superfície lamelar no sistema Na-MMT/5FU12 em imagem retirada de 1 ns de dinâmica molecular	118
Figura 59	Imagem das moléculas de CLX protonadas no modelo Na-MMT/CLX3 retiradas de 1 ns de dinâmica molecular	119
Figura 60	Distância da molécula de CLX protonada da superfície lamelar no sistema Na-MMT/CLX3 em imagem retirada de 1 ns de dinâmica molecular	120
Figura 61	Imagem das moléculas de ODP protonadas no modelo Na-MMT/ODP3 retiradas de 1 ns de dinâmica molecular	122
Figura 62	Distância da molécula de ODP protonada da superfície lamelar no sistema Na-MMT/ODP3 em imagem retirada de 1 ns de dinâmica molecular	123
Figura 63	Imagem das moléculas de DPS protonadas no modelo Na-MMT/DPS3 retiradas de 1 ns de dinâmica molecular	125
Figura 64	Distância da molécula de DPS protonada da superfície lamelar no sistema Na-MMT/DPS3 em imagem retirada de 1 ns de dinâmica molecular	126
Figura 65	Imagem das moléculas de NTT protonadas no modelo Na-MMT/NTT1 retiradas de 1 ns de dinâmica molecular	127
Figura 66	Distância da molécula de NTT protonada da superfície lamelar no sistema Na-MMT/NTT1 em imagem retirada de 1 ns de dinâmica molecular	128

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação e algumas propriedades da Montmorilonita (MMT)	31
Tabela 2	Condições experimentais aplicadas nos estudos de intercalação dos fármacos aminados na Na-MMT e o espaçamento basal dos sistemas moleculares resultantes	55
Tabela 3	Propriedades físico-químicas das populações dos fármacos aminados não-ionizados (A) e ionizados (B) predominantes	65
Tabela 4	Parâmetros da célula unitária do cristal de montmorilonita	69
Tabela 5	Coordenadas atômicas da Na-montmorilonita	70
Tabela 6	Parâmetros de cargas parciais da Na-MMT para serem usados com o campo de forças PCFF_Phylosilicates	72
Tabela 7	Variação do espaçamento basal do modelo da Na-MMT a cada 50 ps e o espaçamento basal médio durante 1 ns de simulação de dinâmica molecular	73
Tabela 8	Variação do espaçamento basal do modelo da Na-MMT hidratada a cada 50 ps e o espaçamento basal médio durante 1 ns de simulação de dinâmica molecular	78
Tabela 9	Tamanho dos modelos preparados para Na-MMT/RVT	82
Tabela 10	Variação do espaçamento basal dos modelos de Na-MMT/RVT a cada 50 ps e os espaçamentos basais médio durante 1 ns de simulação de dinâmica molecular	83
Tabela 11	Tamanho dos modelos preparados para Na-MMT/DXZ	85
Tabela 12	Variação do espaçamento basal dos modelos de Na-MMT/DXZ a cada 50 ps e os espaçamentos basais médio durante 1 ns de simulação de dinâmica molecular	87
Tabela 13	Tamanho dos modelos preparados para Na-MMT/5FU	90
Tabela 14	Variação do espaçamento basal dos modelos de Na-MMT/5FU a cada 50 ps e os espaçamentos basais médio durante 1 ns de simulação de dinâmica molecular	91
Tabela 15	Tamanho dos modelos preparados para Na-MMT/CLX	93
Tabela 16	Variação do espaçamento basal dos modelos de Na-MMT/CLX a cada 50 ps e os espaçamentos basais médio durante 1 ns de simulação de dinâmica molecular	95

Tabela 17	Tamanho dos modelos preparados para Na-MMT/ODP	98
Tabela 18	Variação do espaçamento basal dos modelos de Na-MMT/ODP a cada 50 ps e os espaçamentos basais médio durante 1 ns de simulação de dinâmica molecular	99
Tabela 19	Tamanho dos modelos preparados para Na-MMT/DPS	102
Tabela 20	Variação do espaçamento basal dos modelos de Na-MMT/DPS a cada 50 ps e os espaçamentos basais médio durante 1 ns de simulação de dinâmica molecular	103
Tabela 21	Tamanho dos modelos preparados para Na-MMT/NTT	106
Tabela 22	Variação do espaçamento basal dos modelos de Na-MMT/NTT a cada 50 ps e os espaçamentos basais médio durante 1 ns de simulação de dinâmica molecular	107
Tabela 23	Energia de interação (kcal/mol) das moléculas de RVT com as lamelas de MMT no modelo Na-MMT/RVT4	110
Tabela 24	Energia de interação (kcal/mol) das moléculas de DXZ com as lamelas de MMT no modelo Na-MMT/DXZ6	113
Tabela 25	Energia de interação (kcal/mol) das moléculas de 5FU com as lamelas de MMT no modelo Na-MMT/5FU12	116
Tabela 26	Energia de interação (kcal/mol) das moléculas de CLX com as lamelas de MMT no modelo Na-MMT/CLX3	118
Tabela 27	Energia de interação (kcal/mol) das moléculas de ODP com as lamelas de MMT no modelo Na-MMT/ODP3	120
Tabela 28	Energia de interação (kcal/mol) das moléculas de DPS com as lamelas de MMT no modelo Na-MMT/DPS3	124
Tabela 29	Energia de interação (kcal/mol) das moléculas de NTT com as lamelas de MMT no modelo Na-MMT/NTT1	127

LISTA DE SIGLAS

5FU	5-Fluorouracil
α-CD	alfa-Ciclodextrina
β-CD	beta-Ciclodextrina
γ-CD	gama-Ciclodextrina
ACV	Aciclovir
ASF	Ácido fenilbenzimidazol sulfônico
AM1	Modelo Austin 1 (<i>Austin Model 1</i>)
AMBER	Modelo Assistido de Construção e Refinamento de Energia (<i>Assisted Model Building and Energy Refinement</i>)
ATG	Análise Termogravimétrica
Ca²⁺	Cátions cálcio
Ca-MMT	Montmorilonita de cálcio
CLX	Clorexidina
CNDO	Negligência Completa da Sobreposição Diferencial (<i>Complete Neglect of Differential Overlap</i>)
CTC	Capacidade de troca catiônica
CVD	Calorimetria de Varredura Diferencial
CVFF-aug	<i>Consistent Valence Force Field</i>
DFT	Teoria do Funcional de Densidade (<i>Density Functional Theory</i>)
DPS	Dapsona
DRX	Difração de Raios-X
DXZ	Doxazosina
E_b	Energia do Ângulo de Ligação
E_{elec}	Energia Eletrostática
E_s	Energia do Comprimento de Ligação
E_t	Energia do Ângulo de Torção
E_{tot}	Energia Total
E_{vdw}	Energia de van der Waals
INDO	Negligência Intermediária da Sobreposição Diferencial (<i>Intermediate Neglect of Differential Overlap</i>)
IV-FT	Infravermelho de Transformada de Fourier
LabTIF	Laboratório de Tecnologia Industrial Farmacêutica

Na⁺	Cátions sódio
mEq	miliequivalente
MINDO/3	Negligência Intermediária Modificada da Sobreposição Diferencial, versão 3
MM1	Campo de Forças Mecânica Molecular 1
MM2	Campo de Forças Mecânica Molecular 2
MMFF	Campo de Forças Molecular da Merck (<i>Merck Molecular Force Field</i>)
MMT	Montmorilonita
Na-MMT	Montmorilonita sódica
MNDO	Negligência Modificada da Sobreposição Diferencial (<i>Modified Neglect of Differential Overlap</i>)
nm	nanômetro
NTT	Nistatina
ODP	Octil dimetil PABA
PCFF	<i>Polymer Consistent Force Field</i>
pH	Potencial Hidrogeniônico
PLA	poli(ácido láctico)
PLC	poli-ε-caprolactona
PLGA	poli(ácido láctico-co-glicólico)
PM3	Método Paramétrico 3 (<i>Parametric Method 3</i>)
PM5	Método Paramétrico 5 (<i>Parametric Method 5</i>)
RM1	Modelo Recife 1 (<i>Recife Model 1</i>)
RVT	Rivastigmina
SEP	Superfície de Energia Potencial
STO-3G	Orbitais Tipo Slater simulado por 3 Gaussianas (<i>Slater-Type-Orbitals simulated by 3 Gaussians</i>) - Base quântica
ua	Unidade atômica
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
UV	Ultra-Violeta
VIP	Peptídeo Vasoativo Intestinal

MARCAS E PROPRIEDADES

Há marcas comerciais e suas respectivas propriedades citadas no texto do trabalho. Abaixo estão os nomes das marcas que foram utilizadas no trabalho, entretanto, a ausência de algum nome caracteriza apenas uma falha não intencional pela qual nos desculpamos antecipadamente. As seguintes marcas comerciais são propriedades de seus respectivos detentores:

Amorphous Cell[®]	Marca registrada de Accelrys, San Diego, CA.
Chemicalize[®]	Marca registrada de ChemAxon Ltd
Crystal Builder[®]	Marca registrada de Accelrys, San Diego, CA.
Discover[®]	Marca registrada de Accelrys, San Diego, CA.
Layer Builder[®]	Marca registrada de Accelrys, San Diego, CA.
Materials Studio[®]	Marca registrada de Accelrys, San Diego, CA.
Spartan[®]	Marca registrada de Wavefunction, Inc
Visualizer[®]	Marca registrada de Accelrys, San Diego, CA.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	20
1.1 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS	20
1.2 MATERIAIS CARREADORES DE FÁRMACOS	21
1.3 APLICAÇÃO DE MONTMORILONITA COMO CARREADOR DE FÁRMACO	30
1.4 FÁRMACOS IMPORTANTES INTERCALADOS COM A MONTMORILONITA	34
1.5 MODELAGEM MOLECULAR E SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL	36
1.5.1 Métodos de modelagem molecular: Mecânica molecular e quântica	36
1.5.1.1 Mecânica molecular	38
1.5.1.2 Campo de Forças	40
1.5.1.3 Mecânica quântica - Métodos <i>ab initio</i>	42
1.5.1.4 Métodos semi-empíricos	44
1.5.1.5 Dinâmica molecular	46
1.5.1.6 Aplicação da modelagem molecular no estudo das propriedades físico-químicas da montmorilonita	50
2 JUSTIFICATIVA	52
3 OBJETIVOS	54
3.1 OBJETIVO GERAL	54
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	54
4 MATERIAIS E MÉTODOS	55
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	63
5.1 MODELAGEM MOLECULAR DOS FÁRMACOS AMINADOS	63
5.2 CONSTRUÇÃO DOS MODELOS DE MONTMORILONITA PARA SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL	68
5.3 MODELAGEM MOLECULAR E VALIDAÇÃO DO MODELO DE MONTMORILONITA SÓDICA	72
5.4 DINÂMICA MOLECULAR E ANÁLISE DO MODELO Na-MMT/RVT	81
5.5 DINÂMICA MOLECULAR E ANÁLISE DO MODELO Na-MMT/DXZ	85

5.6 DINÂMICA MOLECULAR E ANÁLISE DO MODELO Na-MMT/5FU	89
5.7 DINÂMICA MOLECULAR E ANÁLISE DO MODELO Na-MMT/CLX	93
5.8 DINÂMICA MOLECULAR E ANÁLISE DO MODELO Na-MMT/ODP	97
5.9 DINÂMICA MOLECULAR E ANÁLISE DO MODELO Na-MMT/DPS	101
5.10 DINÂMICA MOLECULAR E ANÁLISE DO MODELO Na-MMT/NTT	105
5.11 ENERGIAS DE INTERAÇÃO DOS FÁRMACOS AMINADOS COM A Na-MMT	109
6 CONCLUSÃO	129
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	130

1. INTRODUÇÃO

1.1 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

Os sistemas de liberação de fármacos são planejados para liberarem o fármaco de maneira controlada, a uma taxa pré-determinada, com duração ajustada para alcançar e manter os níveis sanguíneos terapêuticos ideais. Formas farmacêuticas como os comprimidos e as cápsulas de liberação controlada podem ser administradas uma vez diariamente, ao contrário de formas farmacêuticas convencionais que devem ser tomadas várias vezes ao dia para alcançar o mesmo efeito terapêutico (MALAM *et al.*, 2009; WONG *et al.*, 2012).

Algumas formulações de sistemas de liberação de fármacos podem ainda fornecer uma liberação imediata do fármaco que produz prontamente o efeito terapêutico desejado, o qual então é seguido pela liberação contínua e gradual de quantidades adicionais de fármaco para manter seu efeito por um período pré-determinado de tempo (ANSEL *et al.*, 2006; WONG *et al.*, 2012).

O principal conceito na tecnologia de liberação de fármacos é que qualquer forma farmacêutica deveria ser desenvolvida para fornecer níveis terapêuticos de fármaco no sítio de ação e manter esta concentração durante o tratamento (AGUZZI *et al.* 2007).

As formas farmacêuticas com propriedades de liberação controlada são uma solução importante na modulação de propriedades físico-químicas dos fármacos. Fármacos muito hidrofílicos possuidores de baixa absorção podem ser carreados por algum sistema de liberação controlada melhorando a biodisponibilidade no sítio de ação. Outra importante característica dos sistemas de liberação controlada é a capacidade de reduzir a toxicidade de alguns fármacos por meio de uma liberação mais lenta, minimizando os efeitos colaterais principalmente para tratamentos crônicos (KUMARI *et al.*, 2010).

A toxidez elevada de fármacos é uma barreira para o tratamento principalmente porque os efeitos adversos limitam a dosagem que podem ser administradas. Um exemplo de fármacos com alto grau de toxicidade é àquela provocada por diferentes quimioterápicos usados para o tratamento do câncer. Embora altamente efetivo em ensaios *in vitro*, em uso clínico em humanos agem indiscriminadamente no tecido cancerígeno como no saudável (MALAM *et al.*, 2009).

Algumas vantagens de sistemas de liberação de fármacos são a redução de flutuações de níveis sanguíneos de fármaco, redução de frequência de administração, melhor adaptação do paciente ao regime terapêutico, redução dos efeitos adversos. Deste modo, a tecnologia de sistemas de liberação de fármacos pode ser aplicada ao tratamento de diversas doenças (ANSEL *et al.*, 2006).

1.2 MATERIAIS CARREADORES DE FÁRMACOS

A integração da nanotecnologia nas pesquisas farmacêuticas tem gerado novas ideias e perspectivas para o tratamento de diferentes patologias. A utilização de nanopartículas complexadas com fármacos tem criado uma nova tendência terapêutica. Nanopartículas podem ser definidas como sistemas ou complexos moleculares com um diâmetro menor do que 100 nanômetros (YIH & AL-FANDI, 2006; ZHANG *et al.*, 2013).

A utilização da liberação tradicional de fármacos, incluindo administração oral e injetável, para tratar uma doença por meio de um determinado agente terapêutico, pode ser ineficaz e realçar os efeitos adversos do composto bioativo (YIH & AL-FANDI, 2006). Em doses orais usuais, estes fármacos podem ser frequentemente inativados durante trânsitos intestinais ou inadequadamente absorvidos e assim se tornarem ineficazes. Além disso, doses elevadas de fármacos podem causar picos de concentração no organismo, levando a efeitos tóxicos (YIH & AL-FANDI, 2006).

A utilização de fármacos complexados com nanopartículas pode ajudar a solucionar alguns dos desafios na liberação de fármacos e produzir comprimidos inteligentes. Os fármacos podem ser carregados em nanopartículas, que não são identificadas pelo sistema imune. Esta característica torna as nanopartículas candidatas promissoras na condução de fármacos para um número diversificado de alvos ativos (MALAM *et al.*, 2009; ZHANG *et al.*, 2013).

De acordo com os métodos de produção e materiais, as nanopartículas podem ser de várias formas e tamanhos apresentando diferentes propriedades. Os fármacos podem ser carregados em nanopartículas por meio de encapsulação, adsorção superficial e intercalação. A arquitetura e material da nanopartícula, tipo de fármaco, e alvo terapêutico podem determinar a técnica utilizada na preparação do complexo molecular (ZHANG *et al.*, 2013).

As nanopartículas podem ser preparadas utilizando diferentes materiais, incluindo polímeros sintéticos e naturais, lipídeos, açúcares, metais, argilas e materiais biológicos, os quais podem gerar formas esféricas, ramificadas, anelar e em camadas. Cada tipo de forma estrutural oferece características únicas que tornam os nanossistemas candidatos promissores para liberação de fármacos (YIH & AL-FANDI, 2006).

Há na literatura científica diferentes trabalhos os quais apresentam nanoformulações com propriedades físico-químicas superiores às formulações tradicionais com relação, principalmente, ao controle de liberação do fármaco, vetorização e impacto terapêutico propiciando benefícios aos pacientes. As nanopartículas baseadas em materiais poliméricos biodegradáveis são amplamente estudadas contendo fármacos para o tratamento de diferentes tipos de enfermidades (KUMARI *et al.*, 2010).

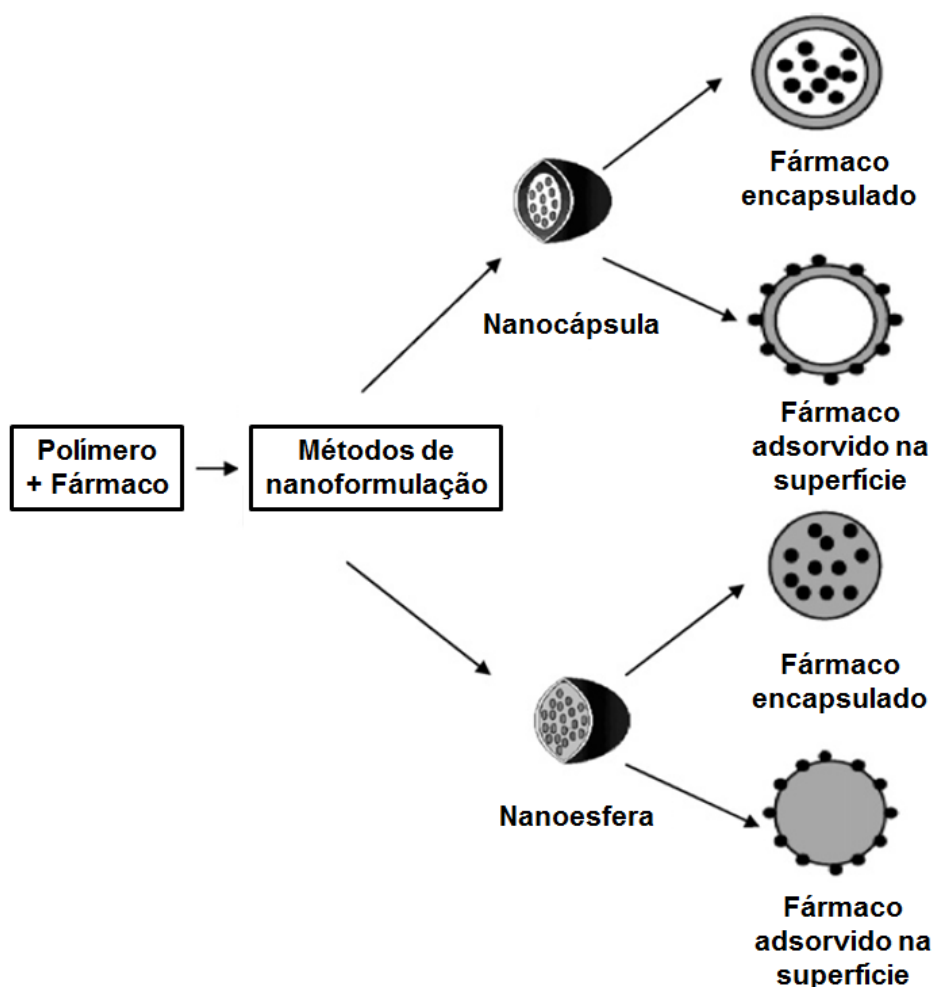


Figura 1 - Tipo de nanopartículas poliméricas biodegradáveis: vesículas poliméricas (nanocápsula) e matrizes poliméricas (nanoesfera) (adaptado de KUMARI *et al.*, 2010)

Entre os principais materiais poliméricos biodegradáveis aplicados na formação de nanopartículas (nanocápsulas ou nanoesferas) estão o poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), poli(ácido láctico) (PLA), poli-ε-caprolactona (PLC) e quitosana (KUMARI *et al.*, 2010). A Figura 1 mostra as características das nanopartículas baseadas em polímeros biodegradáveis de acordo com a organização estrutural.

Nanopartículas de PLGA são frequentemente estudadas para a encapsulação de fármacos antineoplásicos como paclitaxel, 9-nitrocaptopotecina, cisplatina doxorubicin e xantonas (KUMARI *et al.*, 2010). Mu & Feng (2003) estudaram a nanoencapsulação do paclitaxel em PLGA, observando vantagens terapêuticas pela lenta liberação do fármaco (duração acima de 20 dias) sendo os mecanismos de liberação a difusão, o intumescimento da matriz e a erosão da nanopartícula polimérica (MU & FENG, 2003). Derakhshandeh e colaboradores (2007) prepararam nanopartículas de PLGA contendo o composto 9-nitrocaptopotecina, um análogo da camptotecina antineoplásico que atua diretamente na enzima Topoisomerase I, obtendo uma liberação controlada por mais de 160 horas, sendo o composto ativo liberado por difusão da matriz polimérica (DERAKHSHANDEH *et al.*, 2007).

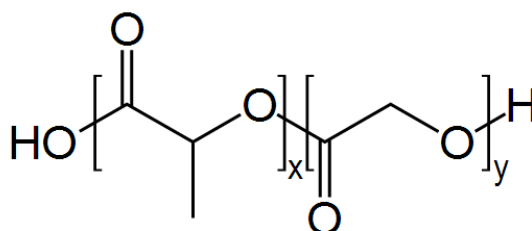


Figura 2 - Estrutura química do PLGA (x é o número de unidades de ácido láctico e y é o número de ácido glicólico)

O PLA é um polímero biocompatível e biodegradável que se divide no organismo em unidades monoméricas de ácido láctico como um intermediário natural após a sua metabolização (KUMARI *et al.*, 2010). Matsumoto e colaboradores estudaram nanopartículas biodegradáveis baseadas em PLA contendo progesterona da qual o fármaco é liberado principalmente por meio de difusão (MATSUMOTO *et al.*, 1999).

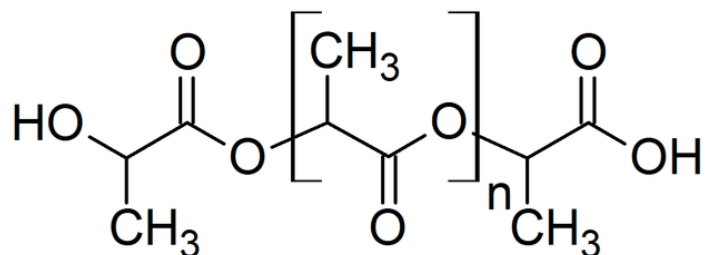


Figura 3 - Estrutura química do PLA (n é o número de unidades de ácido láctico)

O PLC, polímero degradado em condições fisiológicas pela hidrólise dos ésteres de sua estrutura, é outro material relatado na literatura em preparações de nanopartículas. Nanopartículas deste material contendo insulina foram preparadas por Damgé e colaboradores (2007), resultando em conservação da atividade biológica e a liberação do nanossistema realizada por difusão (DAMGÉ *et al.*, 2007). Shah & Amiji (2006) estudaram a nanoencapsulação do fármaco saquinavir em PLC, resultando em um nanossistema de liberação por difusão, levando a uma concentração intracelular mais elevada do composto ativo quando comparado à formulações convencionais (SHAH & AMIJI, 2006).

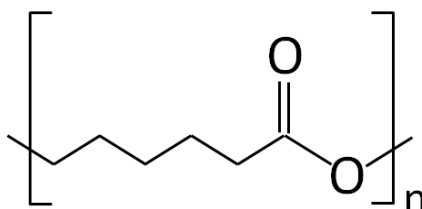


Figura 4 - Estrutura química do PLC (n é o número de unidades de éster alifático derivado da caprolactona)

A quitosana é um carboidrato natural derivado do biopolímero natural quitina, um polissacarídeo encontrado no exoesqueleto de crustáceos. Há informações na literatura descrevendo a importância da quitosana no desenvolvimento de nanopartículas que melhoram o efeito biológico de diferentes fármacos (KUMARI *et al.*, 2010). A nanoencapsulação da ciclosporina, fármaco imunossupressor, foi estudada por de Campos e colaboradores (2001) mostrando ser a quitosana um material interessante para o desenvolvimento de um veículo carreador para a liberação de fármacos (DE CAMPOS *et al.*, 2001).

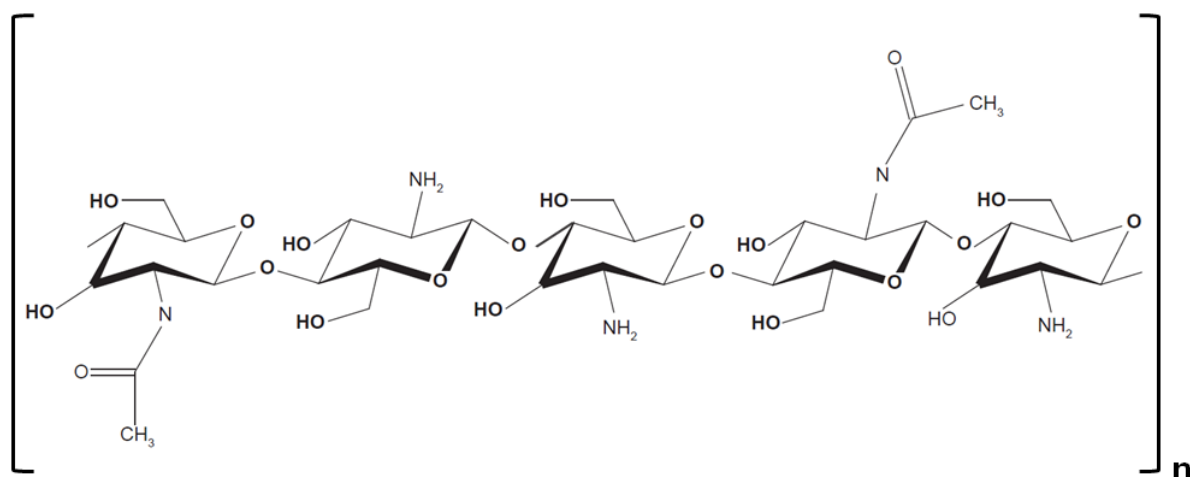


Figura 5 - Estrutura química do quitosana (n é o número de unidades de D-glicosamina e N-acetil-D-glicosamina distribuídas aleatoriamente)

Assim como os polímeros, as ciclodextrinas (CD) são estudadas como potenciais carreadores de fármacos. As ciclodextrinas alfa (α -CD), beta (β -CD) e gama (γ -CD) são conhecidas pela sua capacidade de incluir moléculas apolares ou parte destas em suas cavidades hidrofóbicas, formando um sistema encapsulado que apresenta novas características físico-químicas. Algumas das vantagens relacionadas com a alteração das propriedades individuais dos fármacos estão a melhora da estabilidade, o aumento da solubilidade em água, a biodisponibilidade aumentada e a diminuição de efeitos colaterais indesejáveis (DUCHÊNE, *et al.*, 1999).

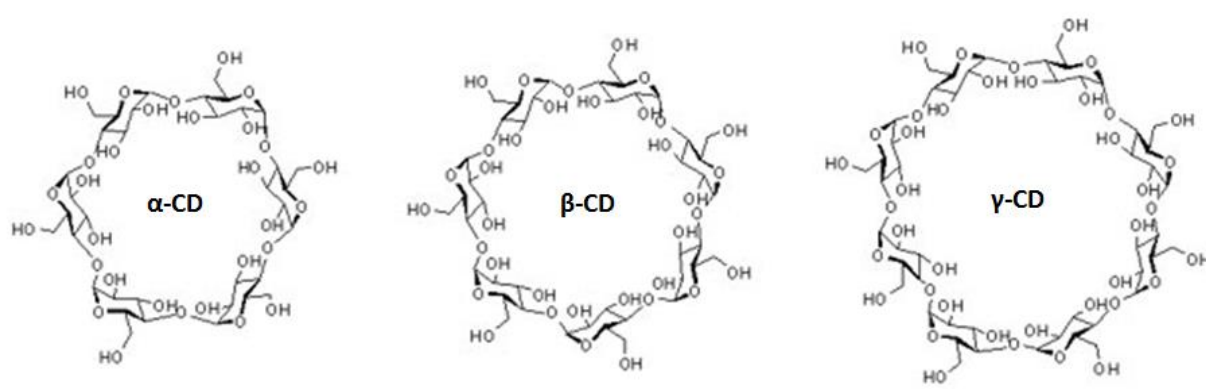


Figura 6 - Estruturas das ciclodextrinas alfa (α -CD), beta (β -CD) e gama (γ -CD)

A α -CD é estruturalmente formada por 6 unidades de glicose (α -D-glicopirranose) unidas por ligações tipo α -1,4, tendo 7 unidades a β -CD e 8 unidades a γ -CD. O diâmetro da cavidade das ciclodextrinas varia de acordo com o número de

unidades monossacarídicas. O interesse nas ciclodextrinas como base de excipientes farmacêuticos se deve a sua capacidade de formar complexos de inclusão com uma grande variedade de fármacos. O diâmetro da cavidade da α -CD pode variar de 4,7 a 5,3 Å, enquanto da β -CD e γ -CD variam de 6,0 a 6,5 Å e de 7,5 a 8,3 Å, respectivamente (SZEJTLI, 1998).

Há trabalhos científicos relatando as vantagens para as propriedades físico-químicas dos fármacos advindas de sua complexação com as ciclodextrinas (VYAS *et al.*, 2008). Becket e colaboradores relataram a maior dissolução *in vitro* do praziquantel, um fármaco antiparasitário caracterizado pela elevada lipofilicidade e baixa solubilidade em água, quando complexado em α -CD, β -CD e γ -CD (BECKETT *et al.*, 1999).

Os lipossomas são estruturas lipídicas estudadas como veículos farmacêuticos visando melhorar as propriedades farmacocinéticas dos fármacos. Estas estruturas moleculares são veículos “esféricos” fechados consistindo em bicamada lipídica que encapsula uma fase aquosa na qual os fármacos podem ser encapsulados. A bicamada lipídica é formada de fosfolipídios como a fosfatidilcolina e o fosfatidilglicerol (Figura 7) (FRÉZARD *et al.*, 2005). O diâmetro dos lipossomas varia de 400 nm a 2,5 μ m (MALAM *et al.*, 2009).

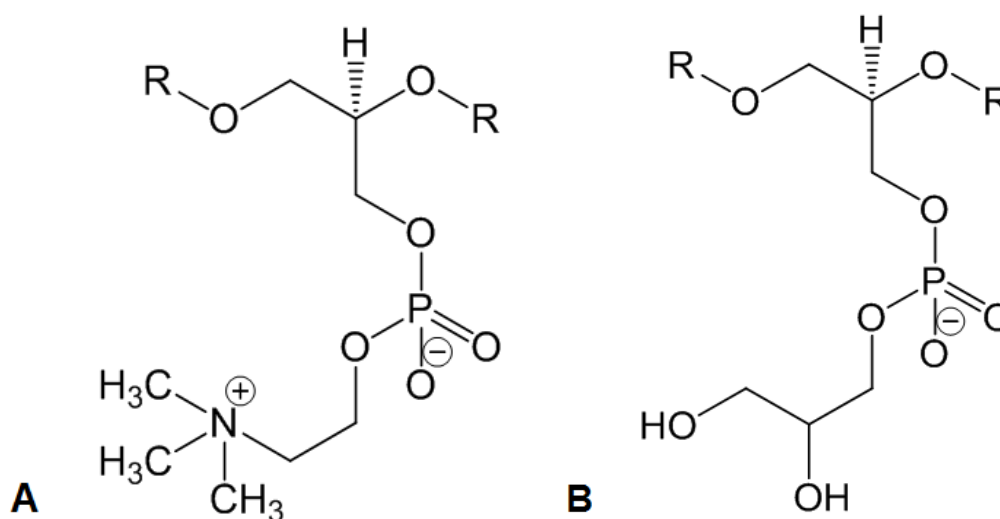


Figura 7 - Estrutura base de (A) fosfatidilcolina e (B) fosfatidilglicerol

A bicamada do lipossoma pode ser composta de fosfolipídeos sintéticos ou naturais. As propriedades físico-químicas predominantes de um lipossoma são baseadas na rede dos fosfolipídeos constituintes, incluindo a permeabilidade, a

densidade de cargas e o impedimento estérico (BAWARSKI *et al.*, 2008). A bicamada lipídica se fecha em uma forma circular devido as interações entre as moléculas de água e os grupos fosfatos dos fosfolipídeos. Este processo de formação dos lipossomas é espontâneo por causa da auto-organização em bicamadas do fosfolipídeos anfifílicos (MALAM *et al.*, 2009).

A encapsulação de fármacos dentro de lipossomas podem ser realizadas por meio da formação do lipossoma em solução aquosa saturada com o fármaco solúvel, uso de solventes orgânicos, uso de fármacos lipofílicos e métodos de gradiente de pH (QIU *et al.*, 2008).

Vesículas lipídicas (Figura 8) como os lipossomas foram demonstradas por pesquisas experimentais como contendo as propriedades adequadas para um sistema de liberação controlada de fármacos. Resultados bem sucedidos de complexos formados por lipossomas contendo fármacos são encontrados na literatura (MALAM *et al.*, 2009).

Liu e colaboradores (2008) estudaram a encapsulação de insulina em lipossomas visando uma possível administração pulmonar para o tratamento da diabetes mellitus. Os nanocarreadores foram distribuídos de forma homogênea nos alvéolos pulmonares e a liberação prolongada de insulina foi observada no perfil plasmático (LIU *et al.*, 2008). Hajos e colaboradores (2008) realizaram a encapsulação de peptídeo vasoativo intestinal (VIP) em lipossomas gerando uma alternativa importante para o tratamento da hipertensão (HAJOS *et al.*, 2008; MALAM *et al.*, 2009).

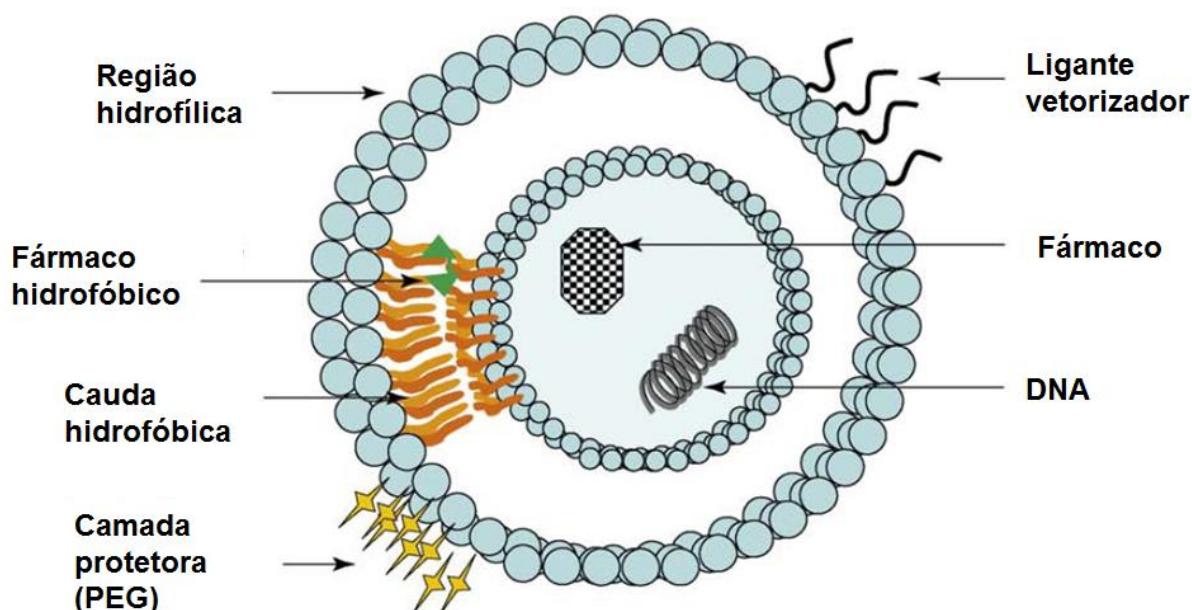


Figura 8 - Representação esquemática da estrutura de um lipossoma (Adaptado de MALAM *et al.*, 2009)

As argilas minerais são materiais inorgânicos que atualmente recebem atenção do setor farmacêutico devido às propriedades físico-químicas destes silicatos. As propriedades as quais fazem as argilas minerais úteis em aplicações farmacêuticas são a capacidade de absorção, grande área de superfície, capacidade de trocas catiônicas, inércia química e baixa toxicidade. As argilas têm sido estudadas em preparações farmacêuticas contendo fármacos e excipientes (CHOY *et al.*, 2007).

Devido as características estruturais das argilas nas quais as folhas lamelares são dispostas em camadas formando um espaço interlamelar, compostos orgânicos podem ser adsorvidos nas galerias entre as camadas e nas superfícies lamelares. Esta propriedade não apenas favorece a geração de novos materiais com distintas propriedades com a inserção de polímeros, como a formação de carreadores contendo fármacos (VISERAS *et al.*, 2010).

A fase inorgânica mais utilizada na preparação de sistemas moleculares híbridos é a argila montmorilonita (MMT) de origem natural (PAIVA *et al.*, 2006; PAIVA *et al.*, 2008). A dispersão da MMT em uma matriz polimérica pode resultar em uma estrutura de fase separada quando as cadeias poliméricas não intercalam as lamelas da MMT, estrutura intercalada quando as cadeias poliméricas são intercaladas entre as camadas da MMT e estrutura esfoliada quando a MMT é

completamente dispersa em uma matriz polimérica (Figura 9) (DUQUESNE *et al.*, 2003; PAIVA *et al.*, 2006)

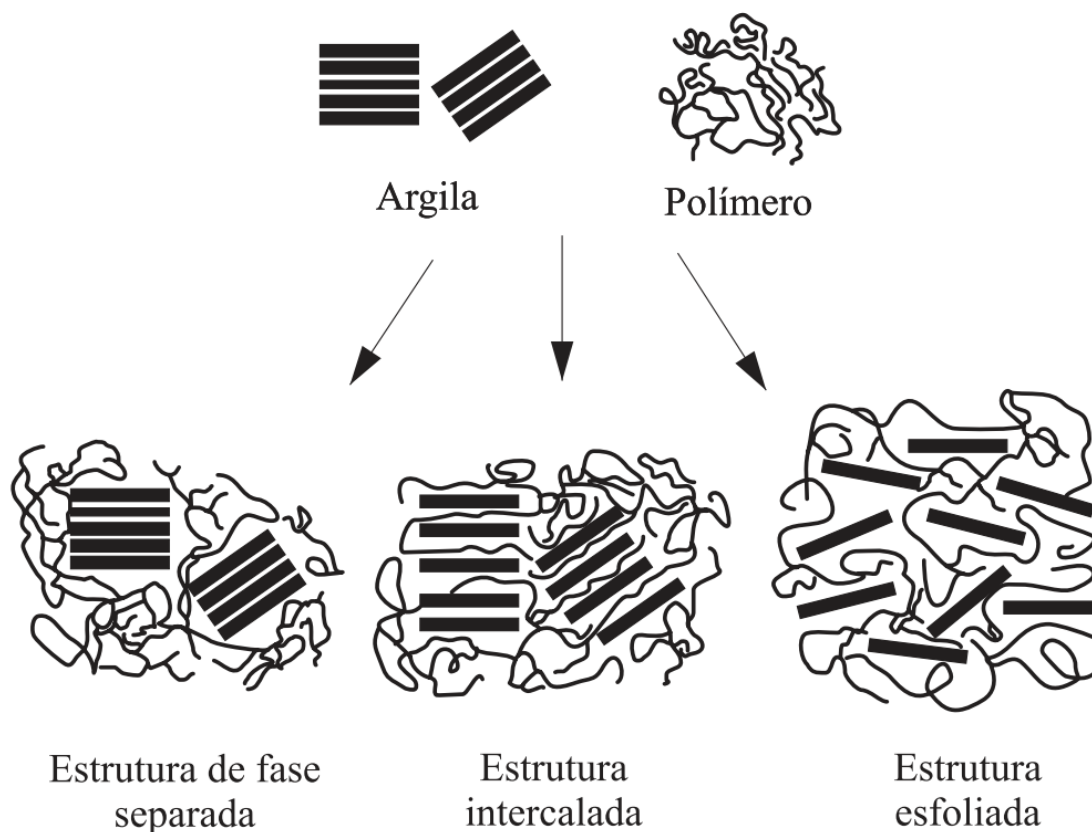


Figura 9 - Sistemas moleculares híbridos contendo a montmorilonita (Adaptado de PAIVA *et al.*, 2006)

A propriedade da MMT em intercalar compostos orgânicos é particularmente importante na preparação de sistemas de liberação de fármacos. A MMT usada como excipiente pode ter uma influência em dois aspectos muito importantes na biodisponibilidade de fármacos, como a liberação e a estabilidade. Na literatura há exemplos bem sucedidos de fármacos intercalados na MMT os quais mantiveram as atividades farmacológicas depois de liberadas do sistema lamelar (VISERAS *et al.*, 2010).

Apesar do conhecimento acumulado durante os últimos anos sobre o desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos formados por diferentes materiais como polímeros, quitosana, lipossomas, argilas ou a hibridização destes materiais, ainda há muito para se aprofundar no sentido de obter novos sistemas a fim de possibilitar uma maior efetividade ao tratamento de diferentes doenças (YIH & AL-FANDI, 2006).

Assim, pesquisas sobre o perfil físico-químico e biológico dos novos materiais, as condições experimentais favoráveis para efetiva formação de sistemas moleculares contendo fármacos, o perfil de liberação de fármacos dos carreadores, a efetividade farmacológica dos fármacos presentes nos sistemas de liberação, interações e arranjos moleculares dos fármacos dentro dos sistemas de liberação são fundamentais para a compreensão destes sistemas moleculares complexos (YIH & AL-FANDI, 2006).

1.3 APLICAÇÃO DE MONTMORILONITA COMO CARREADOR DE FÁRMACOS

As argilas minerais apresentam inúmeras aplicações e ampla diversidade de uso, o que se deve à facilidade com que esses materiais são modificados. Dentre as diferentes alternativas, a argila de uso farmacêutico mais relevante se relaciona à bentonita, devido a sua alta capacidade de troca catiônica (CTC) (80-150 mEq/100g) (JANEK & LAGALY, 2001; LEE & KIM, 2004; LEROUX, 2006; COELHO, 2008).

Em relação à microestrutura da bentonita, a lamela apresenta um diâmetro aproximado entre 100 a 200 nm e cerca de 1 nm de espessura. De 5 a 10 lamelas estão associadas pela presença de íons entre essas na partícula primária (posição transversal de 8 a 10 nm), as quais formam grandes agregados irregulares (diâmetro de 0,1 a 10 μm) levando a uma estrutura estratificada da argila (VAIA *et al.*, 1995). Este silicato é constituído de cerca de 60% de montmorilonita, quartzo, feldspato e diferentes cátions, sendo suas características funcionais derivadas de seu maior constituinte, ou seja, da montmorilonita.

A estrutura básica da MMT consiste de um octaedro de aluminato e magnésio em combinação com um tetraedro de silicato, que são arranjos de diferentes formas produzindo a superfície de carga, morfologia e área de superfície características de cada tipo de argila (MCLAUCHLIN & THOMAS, 2008). A superfície de carga pode ser resultante tanto da substituição isomorfa (por exemplo, magnésio em lugar do alumínio) ou cisão de ligações nas extremidades da argila. A superfície de carga resultante de uma substituição isomorfa é negativa, sendo esta contrabalanceada por cátions como sódio e cálcio, e caracterizada pela capacidade de troca catiônica. A capacidade de troca catiônica é uma propriedade importante das argilas minerais (DRITS, 2003; HEINZ *et al.*, 2007).

A montmorilonita tem a capacidade de adsorver alguns cátions e retê-los em um estado de troca catiônica o qual permite que cátions intercalados sejam trocados por outros cátions em solução aquosa. Cátions sódio (Na^+) e cálcio (Ca^{2+}) são os mais comuns. A montmorilonita pode ser classificada em alguns tipos, entre estes a montmorilonita de sódio (Na-MMT) e a montmorilonita de cálcio (Ca-MMT) (UDDIN, 2008). A Tabela 1 apresenta algumas características e propriedades físico-químicas da montmorilonita.

Tabela 1 - Classificação e algumas propriedades da Montmorilonita (MMT) (UDDIN, 2008)

Montmorilonita (MMT)	Características
Classe	Silcatos
Subclasse	Filossilicatos
Sistema cristalino	Monoclínico, C2/m
Grupo	Esmectitas
Cor	Branco, branco acinzentado, amarelo
Superfície específica	800 m ² /g
Dimensões das lamelas	0,1-1µm em comprimento e 1nm em espessura
Dureza de Mohs	1,5-2,0
Gravidade específica média (g/cc)	2,3-3
Peso molecular (g/mol)	540,46
Densidade média (g/cm ³)	2,35
Propriedade	Cristais expandem o volume em água

A Na-MMT é uma das argilas mais estudadas e comercializadas. Esta é naturalmente hidrofílica e devido a essa propriedade, é incompatível com substâncias de caráter altamente lipofílico, como alguns fármacos e polímeros. Assim a argila deve ser tratada antes de incorporada em uma matriz polimérica.

Devido à elevada hidrofiliabilidade deste tipo de argila, moléculas de água podem ser adsorvidas entre as camadas, conferindo uma maior viscosidade e capacidade de expansão e intumescimento ao grupo das esmectitas e seus derivados. Devido o efeito de intumescimento, o volume do cristal de MMT pode aumentar até três vezes após a adsorção de água (LEE *et al.* 2005). Dessa forma, esses minerais podem ser utilizados como agentes desintegrantes de comprimidos e outros tipos de excipientes farmacêuticos devido a sua propriedade de expansão. Elas também são materiais efetivos no aumento da viscosidade, pois as lamelas

quando esfoliadas se arranjam em emaranhados, fazendo com que as dispersões apresentem em um estado gelatinoso (WHITE & HEM, 1983; LEE & KIM, 2004).

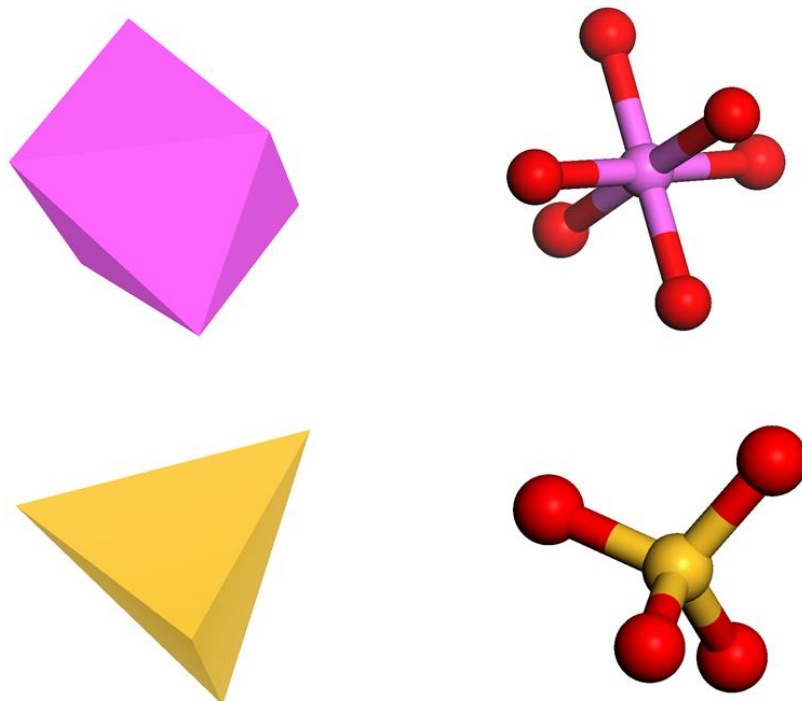


Figura 10 - Poliedros (esquerda) e arranjos atômicos correspondentes (direita) dos dois principais poliedros constituintes de estruturas da montmorilonita (MMT). Octaedro (acima) e tetraedro (abaixo). Rosa: átomo de alumínio; Amarelo: átomo de silício; Vermelho: átomo de oxigênio

A substituição dos cátions interlamelares por cátions orgânicos pode ser usada na produção de nanoargilas de montmorilonitas organofílicas. Nanoargilas naturais e não modificadas são difíceis para dispersão em polímeros, sendo assim, as montmorilonitas são modificadas para adquirir caráter organofílico (UDDIN, 2008).

Existem diferentes modos de se modificar argilas minerais: adsorção, troca iônica com cátions inorgânicos e complexos catiônicos, troca iônica com cátions orgânicos, enxerto de compostos orgânicos, reação com ácidos, polimerização interlamelar ou intraparticular e interparticular, calcinação, delaminação e reagregação da argila mineral, e tratamentos físicos como liofilização e ultrassom (JANEK & LAGALY, 2001). Os mecanismos de adsorção da MMT estão diretamente relacionados à área de superfície e/ou capacidade de troca. Assim, torna-se evidente a possibilidade de se inserir moléculas de fármacos no interior das lamelas, viabilizando a exploração de seu potencial como um sistema de liberação de fármacos (JANEK & LAGALY, 2001).

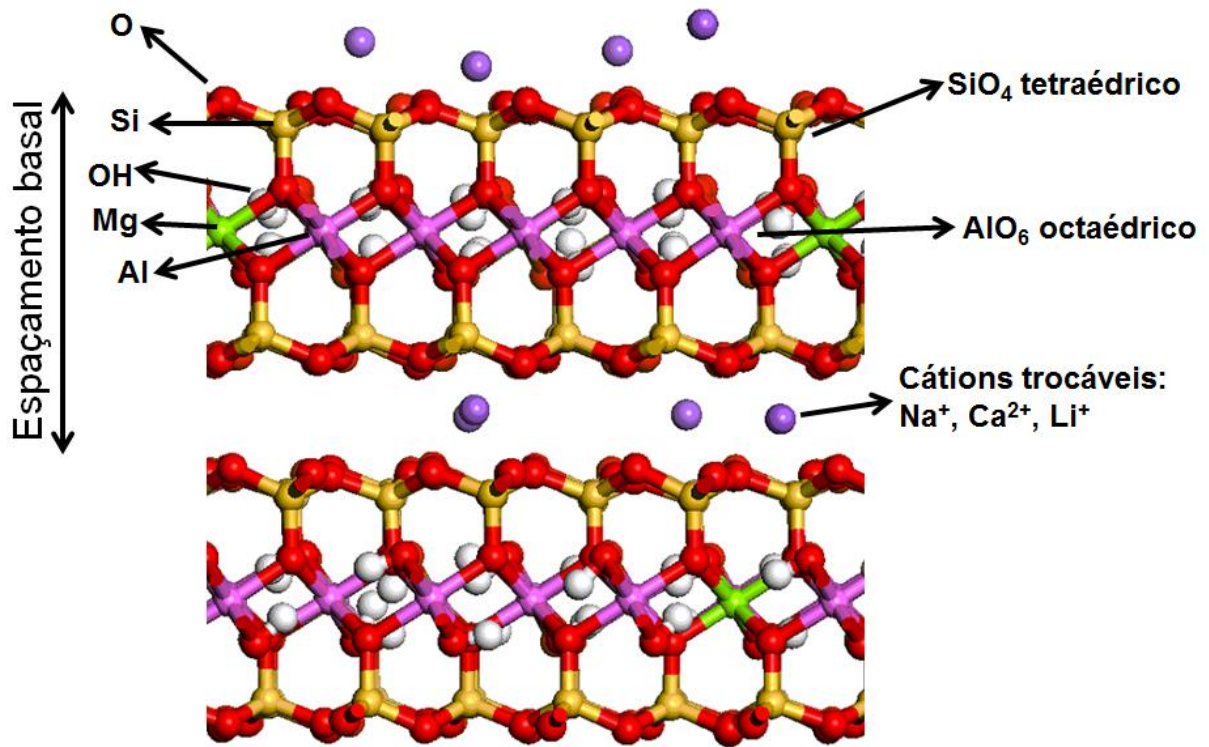


Figura 11 - Representação esquemática da estrutura molecular da montmorilonita (MMT) (Adaptado de PAIVA *et al.*, 2008)

A intercalação de compostos orgânicos, como fármacos, no espaço interlamelar da MMT fornece um meio de obter sistemas híbridos orgânico-inorgânicos que contém tanto as propriedades biológicas da MMT como a atividade farmacológica dos fármacos no mesmo complexo molecular (JOSHI *et al.*, 2009). Isto se torna um atrativo visto que há relatos de propriedades medicinais de argilas como a MMT em distúrbios gastrointestinais e tópicos (VISERAS *et al.*, 2010).

A Figura 12 representa a idealização do mecanismo de liberação de um sistema carreador de fármacos formado pela MMT quando administrado no organismo. Os fármacos intercalados na MMT seriam liberados do espaço interlamelar para o meio biológico principalmente por troca catiônica que seriam favorecidas pelo intumescimento natural da estrutura da MMT, dilatando os espaços entre as lamelas onde estariam as moléculas do fármaco (VISERAS *et al.*, 2010).

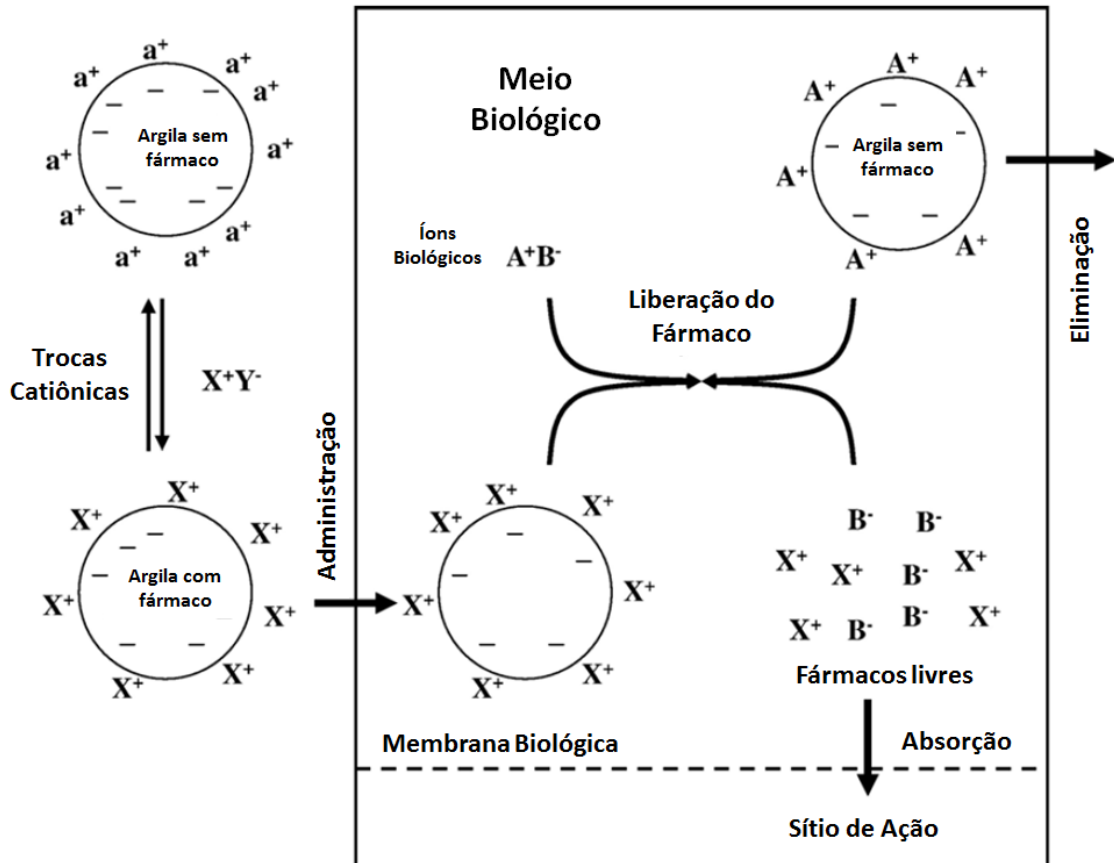


Figura 12 - Idealização do complexo Montmorilonita/fármaco (Adaptado de AGUZZI *et al.*, 2007)

1.4 FÁRMACOS IMPORTANTES INTERCALADOS COM A MONTMORILONITA

Com o desenvolvimento das pesquisas farmacêuticas, o planejamento racional de fármacos e a tecnologia de formulações farmacêutica caminham juntos para obter novos medicamentos cada vez mais seguros e eficazes. Assim, neste contexto, não somente as pesquisas de desenvolvimento de novos fármacos são importantes, mas também tem um papel importante dentro da pesquisa e desenvolvimento farmacêutico os estudos sobre materiais carreadores de fármacos visando o melhoramento das propriedades farmacocinéticas de fármacos atualmente disponíveis na terapêutica (YIH & AL-FANDI, 2006).

O estudo de materiais para desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos com capacidade de modular propriedades físico-químicas e biológicas dos compostos bioativos por meio da liberação controlada tem focado primordialmente as pesquisas em fármacos tradicionalmente utilizados para o tratamento de doenças como o câncer e diabetes, mas alguns estudos direcionaram as pesquisas em antimicrobianos (LIN *et al.*, 2002; MENG *et al.*, 2009).

Atualmente, a intercalação de fármacos com a MMT tem atraído grande interesse de pesquisadores uma vez que estes materiais apresentam propriedades físico-químicas capazes de modular efeitos farmacocinéticos e adversos dos fármacos (JOSHI *et al.*, 2009). Na literatura encontram-se estudos com fármacos de diferentes classes farmacológicas que foram intercalados com a MMT visando modular a atividade biológica (LIN *et al.*, 2002; JOSHI *et al.*, 2009; MENG *et al.*, 2009; PUPE *et al.*, 2011).

Lin e colaboradores (2002) estudaram a intercalação do 5-fluorouracil em montmorilonita (5-FU/MMT), para aplicação clínica no tratamento de câncer de col retal, apresentando informações importantes sobre a liberação controlada do fármaco no meio biológico (LIN *et al.*, 2002).

Zheng e colaboradores (2007) noticiaram um estudo bem sucedido sobre a intercalação do ibuprofeno, um importante fármaco anti-inflamatório não-esteroidal, com a Na-MMT. O experimento de liberação *in vitro* do fármaco mostrou que a liberação do ibuprofeno do espaço interlamelar da MMT foi afetada pelo pH, sendo a taxa de liberação no fluido intestinal simulado (pH=7,4) maior do que no ensaio com o fluido gástrico simulado (pH=1,2). Estes resultados indicaram que a MMT pode ser usada como carreador de liberação controlada de ibuprofeno na administração oral (ZHENG *et al.*, 2007).

Outros estudos bem sucedidos de intercalação e adsorção de fármacos em MMT foram relatados. Fejér e colaboradores (2001) relataram um estudo sobre a absorção e liberação dos fármacos buformina e prometazina da MMT (FEJÉR *et al.*, 2001). Joshi e colaboradores (2009) relataram a intercalação da vitamina B1 em MMT, apresentando liberação do fármaco tanto em pH ácido como em pH do fluido intestinal (pH=7,4) (JOSHI *et al.*, 2009).

Os estudos de intercalação de fármacos em diferentes MMT bem sucedidos relatados na literatura comprovam a importância da MMT como material promissor na preparação de sistemas carreadores de fármacos. A maioria dos trabalhos sobre intercalações de fármacos em MMT usam métodos experimentais para analisarem os sistemas moleculares formados. Neste contexto, há poucas informações sobre os arranjos moleculares dos fármacos no espaço interlamelar da MMT e sobre as orientações adotadas na superfície lamelar, sendo assim técnicas como a modelagem e a dinâmica molecular são importantes para esses estudos (CYGAN *et al.*, 2009).

1.5 MODELAGEM MOLECULAR E SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL

A modelagem molecular consiste em um conjunto de ferramentas para a construção, edição e visualização, análise e armazenamento de sistemas moleculares complexos. A computação tem se mostrado uma das técnicas mais importantes na química. A modelagem computacional usa modelos numéricos para explorar as estruturas e propriedades de moléculas individuais e materiais (SHRIVER *et al.*, 2008). Os métodos vão desde métodos robustos e, portanto, computacionalmente mais demorados, conhecidos como métodos *ab initio*, baseados na solução numérica da equação de Schrödinger do sistema, até os mais rápidos, como os métodos semi-empíricos e mecânica molecular (SHRIVER *et al.*, 2008).

O campo de forças é a função básica em que diferem estes métodos, ou seja, o conjunto de funções de energia e parâmetros numéricos associados. Os campos de forças podem ser totalmente empíricos, como os utilizados em mecânica molecular para definições de conformações de energias menores e assim mais estáveis. Os métodos *ab initio* (puramente teóricos) e métodos semi-empíricos (apresentam aproximações) podem ser aplicados em cálculos de energia e densidade eletrônica dos orbitais. A aplicação de um ou outro método é determinada pelo compromisso entre tempo e precisão dos resultados e pela complexidade do sistema a ser analisado (BARREIRO *et al.*, 1997; LEACH, 2001; RODRIGUES, 2001).

1.5.1 Métodos de modelagem molecular: Mecânica molecular e Mecânica quântica

A posição dos átomos numa molécula, e da própria molécula como um todo, não é fixa no espaço e a localização de substituintes conectados por ligações simples pode variar ao longo do tempo. Assim, cada molécula contendo uma ou mais ligações simples existe em diferentes conformações. A composição quantitativa e qualitativa desta variedade está permanentemente alterando-se, onde as conformações de menor energia (mais estáveis) são encontradas em maior proporção. A mudança de uma conformação para outra está primariamente

relacionada às variações dos ângulos de torção ou diedrais, nas ligações simples (LEACH, 2001; RODRIGUES, 2001).

As mudanças nas conformações molecular favorecidas pelos ângulos de torção influenciam a relação entre a energia potencial e a geometria da molécula. Cada ponto sobre a superfície de energia potencial representa a energia potencial de uma única conformação. Conformações estáveis de uma molécula correspondem a mínimos locais onde a conformação de menor energia corresponde ao mínimo global que, computacionalmente e dependendo do sistema, é muito difícil de ser alcançado (LEACH, 2001).

Independentemente do método de minimização de energia usado, não há como garantir que o mínimo encontrado seja o mínimo global da superfície de energia potencial (SEP). Normalmente, muitos mínimos locais estão presentes e é comum que a aplicação de algum algoritmo de minimização de energia acabe conduzindo a um deles, dependendo da proximidade da geometria inicial do sistema (LEACH, 2001).

A análise conformacional sistemática consiste em varrer cada ângulo de torção da estrutura independentemente, conhecida como pesquisa de grade, mas a aplicação deste procedimento é limitada. O número de conformações a serem analisadas equivale a $(360^\circ/\theta)^n$, onde θ é o incremento em graus usado no processo de varredura do ângulo de torção e n é o número de ligações avaliadas. Quanto menor for o incremento θ , maior será a quantidade de conformações geradas, mas, na prática, apenas algumas conformações são importantes. O valor ótimo de incremento para a pesquisa conformacional sistemática é normalmente de 30 graus. Isso significa que em uma rotação completa de 360° , 12 conformações serão obtidas. Entretanto, o número de ligações rotáveis avaliadas (n) pode aumentar o número de conformações à enésima potência (HÖLTJE *et al.*, 2003).

A atividade biológica de uma molécula é dependente, em geral, de uma única conformação dentre todas as conformações de baixa energia. A pesquisa pela conformação bioativa é um dos objetivos principais em química medicinal. Somente a conformação bioativa pode ligar-se em um ambiente macromolecular específico no sítio ativo do receptor da proteína (HÖLTJE *et al.*, 2003).

A simulação computacional usa modelos numéricos para explorar as estruturas e propriedades de moléculas individuais (SHRIVER *et al.*, 2008). Os métodos usados vão desde os métodos rigorosos e computacionalmente mais

demorados, conhecidos como métodos *ab initio*, baseados na solução numérica da equação de Schrödinger do sistema, até os mais rápidos, como os métodos semi-empíricos e mecânica molecular (SHRIVER *et al.*, 2008).

1.5.1.1 Mecânica molecular

Um estudo de modelagem molecular pode ser iniciado gerando a estrutura molecular *in silico* (no computador), definindo as posições dos átomos no espaço a partir de um conjunto de coordenadas cartesianas. Uma construção adequada e confiável da geometria inicial determina a qualidade de toda a investigação subsequente. Normalmente, utiliza-se o método computacional de mecânica molecular para otimização da geometria das estruturas moleculares geradas, a fim de se encontrar o estado de energia mínima individual (HÖLTJE *et al.*, 2003).

Diferentemente da abordagem utilizada pela mecânica quântica, os elétrons e o núcleo dos átomos não são explicitamente incluídos nos cálculos. A mecânica molecular considera a composição atômica da molécula como uma coleção de massas interagindo entre si influenciadas por um campo de forças. Como resultado desta simplificação, a mecânica molecular é um método computacional relativamente rápido, que pode ser empregado no cálculo de estruturas moleculares pequenas e até de sistemas oligomoleculares (LEACH, 2001; HÖLTJE *et al.*, 2003).

Na mecânica molecular, os átomos são considerados como esferas de diferentes tamanhos (tipos de átomos) unidos por molas de comprimento variável (ligações) (Figura 13). A energia total da molécula (E_{tot}) é minimizada com relação às coordenadas atômicas, considerando os seguintes termos de energia: comprimento de ligação (E_s), ângulo de ligação (E_b), ângulo de torção (E_t), van der Waals (E_{vdw}) e eletrostática (E_{elec}), segundo a Equação 1 (LEACH, 2001; HÖLTJE *et al.*, 2003).

$$E_{tot} = E_s + E_b + E_t + E_{vdw} + E_{elec} + \dots$$

Equação 1

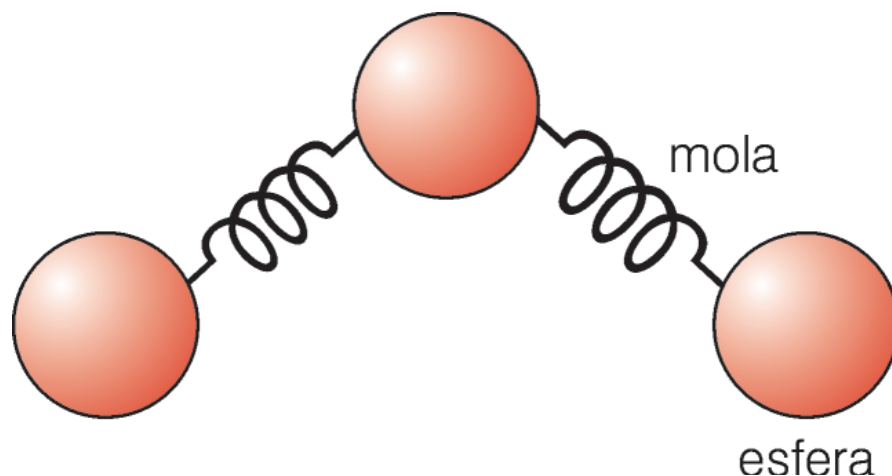


Figura 13 - Representação de uma molécula em mecânica molecular. As esferas representam átomos e as molas representam as ligações entre eles (Adaptado de RODRIGUES, 2001)

A mecânica molecular realiza cálculos da energia estérica total da molécula em termos de desvio do estado fundamental “não tensionado”, do comprimento de ligação, dos ângulos de ligação e de torção e das interações não ligantes. A coleção destes valores de referência, juntamente com as constantes de força e a equação de energia é conhecida como campo de forças (*force field*) (HÖLTJE *et al.*, 2003).

A ideia básica da mecânica molecular é que as ligações possuam comprimentos de ligação e ângulos de ligação próximos da realidade. Os valores no equilíbrio dos ângulos de ligação e dos comprimentos de ligação e as constantes de força correspondentes utilizadas nas funções de energia potencial são definidos no campo de forças e formam os parâmetros do campo de forças. Cada desvio dos valores padrões resultará num incremento da energia total da molécula. Assim a energia total é uma medida da tensão intramolecular relativa, correlacionada a uma molécula hipotética com geometria ideal (HÖLTJE *et al.*, 2003).

O objetivo de um bom campo de forças é descrever, tanto quanto possível, diferentes classes de moléculas com razoável precisão. A confiabilidade nos cálculos de mecânica molecular é dependente de funções de energia potencial e da qualidade dos parâmetros incorporados a estas funções. Assim, é fácil compreender porque cálculos de alta qualidade não podem ser realizados se parâmetros geométricos importantes são negligenciados. Para evitar esta situação, um campo de forças adequado a uma investigação em particular deve ser cuidadosamente selecionado (HÖLTJE *et al.*, 2003).

1.5.1.2 Campo de Forças

A forma funcional de expressar a energia potencial e todo o conjunto de parâmetros necessários para se ajustar a superfície de energia potencial constituem o campo de forças. A expressão da energia é a equação específica a qual é configurada para um determinado modelo (PLAZZER *et al.*, 2011).

A qualidade do campo de forças, sua aplicabilidade para o modelo em mãos e a sua capacidade de prever as propriedades particulares medidas na simulação determinam a validade dos resultados (MACKERELL, 2004).

O campo de forças contém as informações necessárias para os cálculos de energia e força. Abaixo estão algumas características dos campos de forças:

- Lista de tipos de átomos;
- Lista de cargas atômicas;
- Regras para a identificação de átomos na estrutura;
- Funções para os componentes da expressão da energia;
- Parâmetros para os termos da função;
- Para alguns campos de forças, pode-se incluir uma forma específica de atribuir formas funcionais e parâmetros associados.

Os campos de forças normalmente usados para descrever moléculas, polímeros e biopolímeros empregam uma combinação de coordenadas internas e termos (distância de ligação, ângulo de ligação, torsão e interações) para descrever parte da superfície da energia potencial devido a interações entre átomos ligados, não-ligados para descrever as interações de van der Waals e eletrostáticas entre os átomos (MACKERELL, 2004).

O objetivo de um campo de forças é descrever classes de moléculas com precisão razoável. Alguns campos de forças possuem maior precisão para um determinado grupo de compostos, assim permitindo uma predição melhor de propriedades moleculares destes sistemas. Os campos de forças que não apresentam precisão adequada podem ser reparametrizados para fornecer resultados mais satisfatórios (PLAZZER *et al.*, 2011).

Uma grande variedade de sistemas moleculares é estudada atualmente por simulação computacional devido ao elevado número de campo de forças disponíveis. Os campos de forças clássicos foram originalmente desenvolvidos para modelar peptídeos e proteínas, outros para DNA. Atualmente, uma segunda geração

de campos de forças incluem parâmetros para muitos grupos funcionais para simulação de proteínas (MACKERELL, 2004; PLAZZER *et al.*, 2011).

O desenvolvimento de novos campos de forças favorece uma maior disponibilidade de precisão e aplicabilidade. Com o aumento de dados experimentais disponíveis, aumenta a variedade de sistemas e propriedades os quais podem ser analisados com os campos de forças (MACKERELL, 2004).

Entre os campos de forças mais frequentemente utilizados estão CHARMM, AMBER, Dreiding, CFF, PCFF, Universal e CVFF. Dependendo da necessidade e do sistema a ser estudado, pode-se modificar um campo de forças existente no sentido de obter melhores parâmetros para a finalidade.

Com estes princípios em mente, podem-se examinar alguns dos campos de forças comumente presentes em programas de modelagem computacional. Dentre estes, Dreiding é um campo de forças parametrizado para estudar moléculas formadas por elementos comumente encontrados em compostos orgânicos como H, C, N, O, P, S, F, Cl, Br e I, que, em termos de expressão padrão, seria descrito pela Equação 1 (ver página 36) (MAYO *et al.*, 1990; HINCHLIFFE, 2006).

Em sua revisão de 1976, Norman Allinger essencialmente definiu o que chamamos de campo de forças MM1 (*Molecular Mechanics Force Field 1*), que considera apenas os parâmetros para hidrocarbonetos, ignorando o termo de Coulomb (energia eletrostática) e usando um potencial de Lennard-Jones (energia de *van der Waals*) de exponencial seis. Essa abordagem encontrava problemas com os hidrocarbonetos cíclicos tensionados como, por exemplo, o ciclobutano (HINCHLIFFE, 2006).

Em 1977, Allinger introduziu o campo de forças MM2 (*Molecular Mechanics Force Field 2*), que aprimorou os termos do campo de força para hidrocarbonetos. O campo MM2 difere do MM1, basicamente, no termo do ângulo de diedro (HINCHLIFFE, 2006).

O campo de forças AMBER (*Assisted Model Building and Energy Refinement*) é parametrizado para simulação de aminoácidos e proteínas. Os ângulos e comprimentos de ligações utilizados em sua parametrização foram obtidos experimentalmente de dados de micro-ondas, difração de nêutrons e por meio de cálculos quânticos. Os parâmetros foram então refinados com estudos de mecânica molecular sobre sistemas moleculares como tetraidrofurano, desoxiadenosina, dimetilfosfato entre outros (HINCHLIFFE, 2006).

O campo de forças MMFF (*Merck Molecular Force Field*) foi desenvolvido dentro da empresa farmacêutica Merck com o objetivo de direcioná-lo para estudos de sistemas orgânicos e biopolímeros. A parametrização do MMFF94 foi baseada em dados experimentais e em cálculos quânticos acurados realizados em computadores. Este campo de forças é capaz de gerar informações quantitativas sobre conformações e geometrias moleculares (HALGREN, 1996; HEHRE, 2003).

Muitos dos campos de forças citados anteriormente não possuem parâmetros para determinados átomos ou grupos funcionais. Neste caso há a necessidade de inserir parâmetros no campo de forças para poder estudar os sistemas em questão. Heinz e colaboradores (2005) inseriram parâmetros específicos para modelar a MMT no campo de forças PCFF (*Polymer Consistent Force Field*). Esta reparametrização originou o campo de forças PCFF_phyllosilicates, no qual está contido os parâmetros dos metais presentes na MMT, sendo assim um campo de forças adequado para trabalhar com este tipo de estruturas (HEINZ *et al.*, 2005).

1.5.1.3 Mecânica quântica - Métodos *ab initio*

No final do século XVII, Isaac Newton formulou as leis do movimento de objetos macroscópicos, chamadas de mecânica clássica (ANDREI *et al.*, 2003). No início do século passado, os cientistas perceberam que a mecânica clássica não descrevia adequadamente o comportamento de partículas muito pequenas, como os elétrons e os núcleos dos átomos e moléculas (ANDREI *et al.*, 2003). O comportamento de tais partículas é descrito por um conjunto de leis chamadas de mecânica quântica (ANDREI *et al.*, 2003).

O método *ab initio* é a principal abordagem para resolver a equação de Schrödinger para moléculas poliatômicas de muitos elétrons (SHRIVER *et al.*, 2008). *Ab initio* significa, estritamente, início ou princípios fundamentais, implicando que os cálculos que utilizam esta abordagem requerem como parâmetros as constantes físicas universais (como por exemplo, a velocidade da luz, constante de Planck). Esta abordagem é intrinsecamente mais rebuscada do que o procedimento semi-empírico, contudo exige maior tempo computacional (SHRIVER *et al.*, 2008). O tipo mais comum de cálculo *ab initio* é baseado no método de Hartree-Fock, no qual uma aproximação primária é aplicada às repulsões elétron-elétron, sem desprezar ou

aproximar qualquer dos termos ou integrais empregados no operador Hamiltoniano (SHRIVER *et al.*, 2008).

Uma alternativa ao método *ab initio* é a Teoria do Funcional de Densidade (*Density Functional Theory* - DFT), onde a energia total é expressa em termos da densidade eletrônica total, $\rho = |\psi|^2$, em vez da função de onda ψ . A vantagem da abordagem DFT é o menor custo computacional, exigindo menos tempo de cálculo, e, em alguns casos, particularmente para complexos de metal, tem uma melhor concordância com os resultados experimentais do que os obtidos por outros procedimentos (SHRIVER *et al.*, 2008).

Esses métodos utilizam conjuntos de bases quânticas (*basis set*) nos cálculos. Uma base quântica mínima conteria exatamente o número de funções necessárias para acomodar todos os orbitais preenchidos de um átomo, mas, na prática, uma base quântica mínima inclui todos os orbitais atômicos em uma camada. Por exemplo, uma única função do tipo 1s seria necessária para os átomos de hidrogênio e de hélio, mas para os elementos do lítio ao neônio, seriam utilizadas funções 1s, 2s e 2p. As bases quânticas STO-3G, STO-4G, entre outras (em geral STO-nG) são todas bases quânticas mínimas (LEACH, 2001).

As bases quânticas mínimas são conhecidas por apresentarem diversas deficiências. Um problema em particular ocorre com compostos contendo átomos do final do período da tabela periódica, como por exemplo, o oxigênio ou o flúor. Estes átomos são descritos utilizando-se o mesmo número de funções de base usado para os átomos do início do período da tabela periódica, apesar de possuírem mais elétrons. O simples aumento do número de funções de base não necessariamente solucionaria o problema ou aprimoraria o modelo. A solução mais comum deste problema é a introdução de uma base quântica com funções de polarização, que possuem um número quântico angular mais elevado, correspondendo ao uso do orbital *p* para o átomo de hidrogênio e do orbital *d* para os demais elementos (LEACH, 2001).

O uso de bases quânticas contendo funções de polarização é indicado por um asterisco (*). Assim, 6-31G* refere-se a base quântica 6-31G com funções de polarização para átomos pesados (isto é, não hidrogênio). Dois asteriscos (e.g., 6-31G**) indicam a aplicação de funções de polarização (isto é, orbital *p*) para os átomos de hidrogênio e hélio. A base quântica 6-31G** é particularmente útil onde ocorrem ligações hidrogênio (LEACH, 2001).

Estas bases quânticas são suficientes para a maioria dos cálculos. Entretanto, para alguns cálculos em nível mais elevado, deve-se considerar a utilização de uma base quântica que efetivamente habilite o limite a ser alcançado. Por outro lado, o custo computacional inerente a estas bases quânticas deve ser avaliado, de modo a ter-se uma relação custo/benefício favorável (LEACH, 2001).

Devido ao elevado custo computacional dos métodos *ab initio* mais sofisticados, um recurso comumente empregado é o de se otimizar a geometria com um conjunto de bases mais simples e, então, executar o cálculo em um único ponto (*Single Point Calculation*), como um método mais completo sobre a geometria resultante (LEACH, 2001).

1.5.1.4 Métodos semi-empíricos

A maior parte do tempo necessário para efetuar um cálculo *ab initio* utilizando o método Hartree-Fock é, invariavelmente, despendida na computação das integrais. Nos métodos semi-empíricos, as integrais que ocorrem na solução formal da equação de Schrödinger são igualadas a parâmetros que são escolhidos para que os resultados produzam uma melhor concordância com quantidades experimentais tais como entalpias de formação (SHRIVER *et al.*, 2008). O modo mais simples de reduzir o esforço computacional seria ignorar ou aproximar algumas destas integrais. Os métodos semi-empíricos realizam este processo, pois apenas consideram os elétrons da camada de valência em seus cálculos. A razão desta aproximação é que são os elétrons da camada de valência que se encontram envolvidos numa ligação química e outros fenômenos que se deseja investigar (LEACH, 2001).

Os cálculos por métodos semi-empíricos são feitos da mesma maneira geral que os cálculos Hartree-Fock, mas dentro deste contexto algumas informações, tais como integrais representando a interação entre dois elétrons, são aproximadas por dados empíricos ou simplesmente ignoradas (SHRIVER *et al.*, 2008). Para compensar o efeito destas aproximações, parâmetros representando outras integrais são ajustados de forma a produzir a melhor concordância com os dados experimentais (SHRIVER *et al.*, 2008). Os cálculos semi-empíricos têm tido sucesso na química orgânica, mas também têm sido desenvolvidos para a descrição da química inorgânica (SHRIVER *et al.*, 2008).

O primeiro método a utilizar essa aproximação foi o CNDO (*Complete Neglect of Differential Overlap* ou Negligência Completa da Sobreposição Diferencial), onde orbitais atômicos são considerados esfericamente simétricos na avaliação das integrais de repulsão eletrônica. A direcionalidade dos orbitais p era considerada apenas nas integrais de ressonância de um elétron. O estágio seguinte foi o método INDO (*Intermediate Neglect of Differential Overlap* ou Negligência Intermediária da Sobreposição Diferencial), que incluía as integrais de repulsão de um centro entre orbitais atômicos do mesmo átomo. O método NDDO (*Neglect of Diatomic Differential Overlap* ou Negligência da Sobreposição Diferencial Diatômica) foi o primeiro a incluir a direcionalidade dos orbitais atômicos durante o cálculo das integrais de repulsão (LEACH, 2001).

Com o objetivo de tornar mais acessíveis os cálculos semi-empíricos de orbitais moleculares foi desenvolvido o método MNDO (*Modified Neglect of Differential Overlap* ou Negligência Modificada da Sobreposição Diferencial) a partir da aproximação NDDO, onde está presente o efeito da direcionalidade dos termos de repulsão elétron-elétron. Os métodos AM1 (*Austin Model 1* ou Modelo Austin 1) e PM3 (*Parametric Method 3* ou Método Paramétrico 3) foram desenvolvidos para a obtenção de aproximações mais precisas. Ambos os métodos incorporam aproximações muito semelhantes, mas diferem nas suas parametrizações (DEWAR *et al.*, 1985). O aprimoramento da parametrização resultou no modelo PM5 (*Parametric Method 5* ou Método Paramétrico 5), que possui cerca de 40% de redução nos erros médios comparados aos outros métodos semi-empíricos (ROCHA *et al.*, 2006).

Em 2006, o método AM1 foi objeto de uma reparametrização para os átomos de H, C, N, O, P, S, F, Cl, Br e I, resultando no método RM1 (*Recife Model 1*). Para entalpia de formação, momento de dipolo, potencial de ionização e distância interatômica, os erros médios foram menores do que os gerados pelos métodos AM1, PM3 e PM5 nas 1736 moléculas estudadas. Apenas o ângulo de ligação calculado por RM1 obteve resultados com erro médio levemente maior do que o obtido por AM1, mas, ainda, inferior ao erro médio nos valores obtidos por PM3 e PM5 (ROCHA *et al.*, 2006).

1.5.1.5 Dinâmica Molecular

A dinâmica molecular é uma técnica de simulação computacional que permite prever a evolução temporal das interações entre as partículas (átomos e moléculas) de determinado sistema e estimar propriedades físicas e termodinâmicas relevantes. A simulação por dinâmica molecular consiste de três constituintes: um conjunto de condições iniciais (posições e velocidades iniciais de todas as partículas no sistema), interações potenciais para representar as forças entre todas as partículas e a evolução do sistema em função do tempo pela solução de um conjunto de equações Newtonianas de movimento para todas as partículas no sistema (ZENG *et al.*, 2008).

O principal objetivo quando se aplica estudos computacionais em qualquer entidade molecular, inclusive nanossistemas, é a predição rápida e com acurácia das propriedades e características moleculares desses sistemas. Os métodos usuais de simulação computacional têm a vantagem da alta resolução em nível atômico capaz de acessar as interações átomo-átomo através de simulações detalhadas. Entretanto, esses métodos exigem grande esforço computacional na aplicação de estudos de sistemas moleculares na faixa de largas escalas de comprimento em maior tempo de simulação; isso significa grandes sistemas moleculares na faixa de vários nanômetros e, pelo menos, várias centenas de nanossegundos (SCOCCHI *et al.*, 2007; BENNUN *et al.*, 2009).

Para superar essas dificuldades, alguns métodos para reduzir a flexibilidade do sistema molecular têm sido desenvolvidos, como *coarse grained* e *dissipative particle dynamics*; a ideia é gerar modelos mais simples da estrutura molecular, mas mantendo características críticas da molécula possibilitando determinar propriedades físicas relacionadas ao sistema no todo em escalas maiores de comprimento e tempo que são mais difíceis atualmente em simulação atômica (GROOT & WARREN, 1997; CHEN *et al.*, 2007; BENNUN *et al.*, 2009).

O desafio em simulação de multiescala é mover-se de uma faixa de escala a outra de forma que os parâmetros calculados, propriedades e informações numéricas possam ser transferidos adequadamente através das escalas de comprimento e tempo. No caso de nanoestruturas, o desafio é capturar todas as propriedades características das estruturas em determinada escala de comprimento e tempo (SCOCCHI *et al.*, 2007).

Nanopartículas podem ter milhares de átomos. Assim, um sistema desta proporção se torna muito difícil para ser estudado pelo método de dinâmica molecular clássico e extremamente grande para método quantum-mecânico, principalmente se o sistema for constituído de uma estrutura flexível. Contudo, as propriedades observáveis de nanossistemas dependem de detalhes químicos em escala atômica, análise detalhada da orientação de cadeia carbônica individual, características envolvendo os agregados e todas as cadeias do sistema em estudo mostrando a importância da dinâmica molecular em nível atômico (SHERWOOD *et al.*, 2008).

Para o estudo detalhado das propriedades físico-químicas de um nanossistema, necessita-se uma completa descrição estrutural avaliando a estrutura dentro de uma ampla faixa de tamanho que parte desde o comprimento de uma ligação química carbono-carbono, em torno de um angstrom de comprimento, até longas cadeias de agregados de átomos com mais de uma centena de comprimento em angstrom. Observa-se também uma grande escala de variação de tempo visto que a vibração de uma ligação química ocorre na ordem de femtossegundos enquanto retratar o movimento de uma coleção de cadeias atinge escalas de tempo na faixa de segundos ou maiores (ZENG *et al.*, 2008).

Assim são necessárias novas estratégias para modelar e simular em níveis de multiescala buscando prever com acurácia propriedades relacionadas a organização do sistema molecular de forma que os estudos de simulação possam passar do nível de nanoescala a microescala e macroescala (Figura 14) (HOOGERBRUGGE & KOELMAN, 1992; ZENG *et al.*, 2008; TOZZINI, 2010).

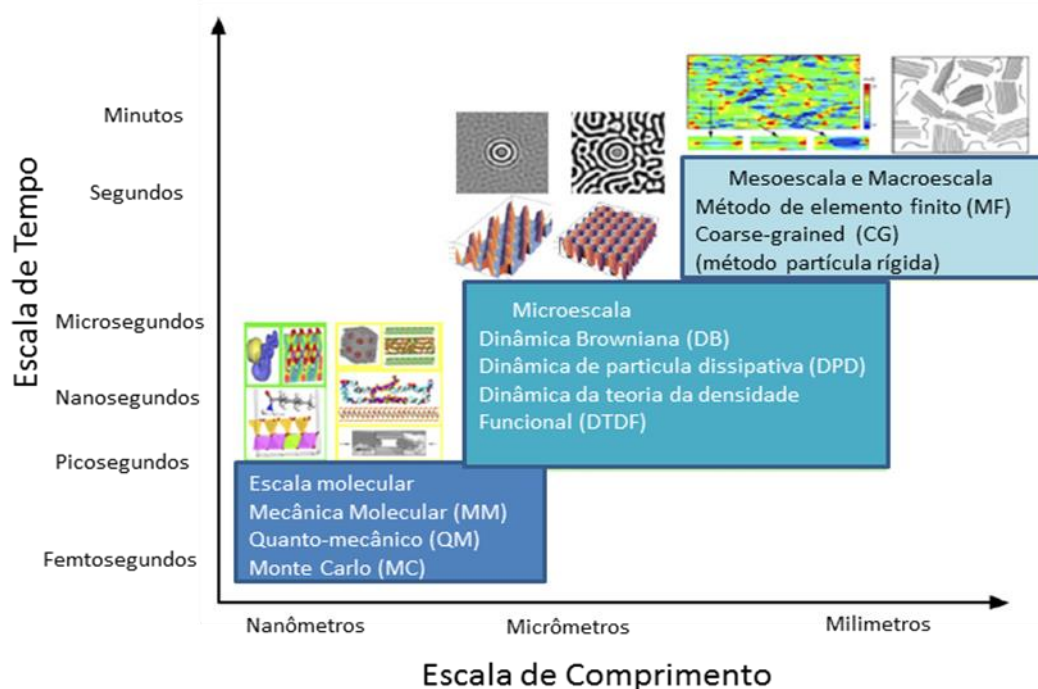


Figura 14 – Métodos de simulação computacional para sistemas moleculares (Adaptado de ZENG *et al.*, 2008)

O princípio da técnica de simulação em mesoescala para estudar macroestruturas é a utilização da dinâmica molecular de *partícula rígida* (*coarse-grained molecular dynamics* - CGMD) ou dinâmica molecular de partícula dissipativa (*dissipative-particle dynamics* - DPD) (HOOPERBRUGGE & KOELMAN, 1992; GROOT & WARREN, 1997).

A simulação por dinâmica molecular de todos os átomos de um determinado material (nanossistema, polímeros, DNA e outros) utiliza esforço computacional, a estrutura final possui muitos graus de liberdade e o tempo de simulação é em nanossegundos (CHEN *et al.*, 2007). A ideia básica do método de partícula rígida é a possibilidade de substituir grupos de átomos por esferas às quais interagem de modo a reproduzir a mecânica Newtoniana do sistema em que os átomos são esferas ligadas por molas (Figura 15).

A vantagem de utilizar o método de partícula rígida é a redução de tempo computacional em função da diminuição de grau de liberdade, permitindo simular sistemas mais complexos considerando que a simulação passa para a ordem de microssegundos. Em nanotecnologia, métodos de mesoescala oferecem recursos importantes considerando que a observação do sistema em longas escalas de

tempo fornece informações sobre a organização do complexo molecular (TOZZINI, 2010).

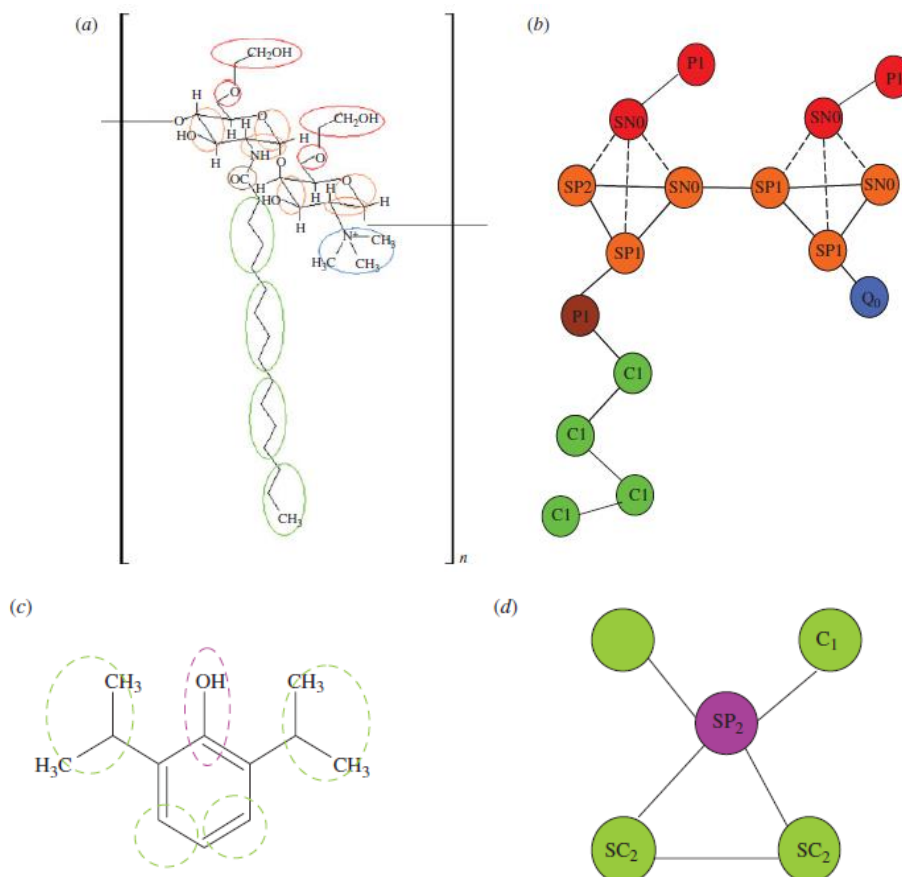


Figura 15 - (a) Mapeamento da estrutura de quitosana glico-palmitol de amônio quartenário (QGP) utilizando o método de *partícula rígida*; (b) modelo de QGP usando 16 sítios de interação de *partículas rígidas*: quatro sítios de interação do grupo palmitol (verde), um grupo de sítio de interação do grupo carbonil (marrom), seis sítios de interação do anel quitosano (laranja), quatro sítios de interação da cadeia lateral do glicol (vermelho) e um sítio de interação do grupo amônio quartenário (azul); (c) Mapeamento de *partícula rígida* do propofol; (d) um modelo de *partícula rígida* do propofol consistindo de cinco sítios de interação, dois sítios para o anel (verde), dois sítios para o grupo metil (verde) e um sítio para o grupo hidroxil (púrpura) (Adaptado de AHMAD *et al.*, 2010)

A simulação do movimento de sistemas moleculares complexos exige a utilização de escalas de tempo computacionalmente custosas quando o modelo do sistema é representado em nível atômico. Esta dificuldade torna os métodos de partícula rígida uma alternativa importante quando as aproximações características destes métodos não reduzem a precisão dos resultados a serem obtidos (ZENG *et al.*, 2008).

As contribuições dos métodos de partícula rígida podem ser observadas em estudos de sistemas complexos. O aumento da escala de tamanho e tempo abre a possibilidade de estudar micelas, formação de vesículas, organização de membrana lipídica ou formação de fase em blocos de copolímeros (ZENG *et al.*, 2008).

Contudo, a simulação de dinâmica molecular clássica atômica ainda é o principal método de dinâmica molecular para estudar interações moleculares. Mesmo em estudos de sistemas complexos, a dinâmica molecular clássica desempenha papel importante na obtenção de informações inacessíveis a nível molecular para métodos como o de partícula rígida (SCOCCHI *et al.*, 2007).

Estudos utilizando a dinâmica molecular atômica em sistemas macromoleculares como polímeros, membrana lipídica e proteínas podem ser encontrados na literatura científica. Macháčková e colaboradores (2013) realizaram um estudo de dinâmica molecular para a caracterização de carreadores de fármacos poliméricos (MACHÁČKOVÁ *et al.*, 2013).

1.5.1.6 Aplicação da Modelagem Molecular no Estudo das Propriedades Físico-Químicas da Montmorilonita

Muitas das propriedades físico-químicas da MMT podem ser estudadas utilizando metodologias computacionais para o entendimento e interpretação de dados experimentais. A observação da orientação molecular de compostos no espaço interlamelar da MMT pode ser acessadas utilizando a dinâmica molecular (POSPÍŠIL *et al.*, 2004; HOLEŠOVÁ *et al.*, 2009).

As simulações moleculares em nível de escala atômica são úteis para completar informações experimentais sobre a estrutura e propriedades na interface de nanomateriais. Utilizando um campo de forças apropriado, as simulações podem fornecer informações estruturais como a orientação molecular e a interface inorgânica-orgânica, tensão interfacial, energia de adsorção e arranjo molecular (CYGAN *et al.*, 2004; HEINZ *et al.*, 2005).

Para a simulação molecular de estruturas complexas, como as montmorilonitas, é fundamental a construção de modelos semelhantes à estrutura real, para que as dinâmicas moleculares sejam capazes de gerar resultados confiáveis (HEINZ *et al.*, 2005; CYGAN *et al.*, 2009).

O interesse atual sobre a MMT tem levado ao desenvolvimento de diferentes estudos sobre este material aplicando modelagem e dinâmica molecular. Cygan e colaboradores (2012) prepararam modelos de Na-MMT para analisar a capacidade de adsorver dióxido de carbono (CO_2). Este mostrou a capacidade do método de simulação computacional em fornecer informações sobre o mecanismo molecular associado com a captura de CO_2 pela Na-MMT (CYGAN *et al.*, 2012).

2. JUSTIFICATIVA

Argilas minerais, principalmente o grupo das esmectitas, há algum tempo tem atraído a atenção de pesquisadores devido as características físico-químicas interessantes destes materiais, tais como área superficial, adsorção, propriedades catalisadora, intumescimento em meio aquoso e capacidade de trocas catiônicas (CTC). Além disso, a disposição em camadas da estrutura molecular da MMT forma galerias entre as lamelas. Esta peculiaridade estrutural possibilita a alteração do espaço interlamelar pela intercalação com outros compostos, criando novos complexos moleculares, assim como sistemas para hospedagem e liberação de fármacos (HOLEŠOVÁ *et al.*, 2009).

Atualmente, a Na-MMT tem sido estudada na área farmacêutica como material promissor para formação de carreadores de fármacos (JOSHI *et al.*, 2009). Este interesse deve-se não somente pelas propriedades físico-químicas mencionadas anteriormente, mas também por haver relatos sobre propriedades medicinais das argilas (CARRETERO, 2002). Estudos com a MMT demonstraram ausência de toxicidade em modelos *in vitro* e *in vivo* reforçando a possibilidade de aplicação farmacêutica deste material (LEE *et al.*, 2005).

A modelagem e dinâmica molecular são ferramentas importantes para o estudo da estrutura e propriedades físico-químicas de sistemas moleculares. Estas técnicas possibilitam o estudo da interação dos complexos formados entre o fármaco e a Na-MMT. As informações teóricas geradas da simulação computacional, empregando parametrizações adequadas para o sistema em estudo, são de grande importância para a análise de complexos moleculares formados.

Dada a complexidade da estrutura molecular da Na-MMT e dos arranjos moleculares possíveis dos fármacos no espaço interlamelar, a modelagem molecular fornece a possibilidade de acessar novos conhecimentos sobre os fenômenos em questão. A construção de um modelo confiável da estrutura molecular da Na-MMT para as simulações computacionais é fundamental para uma aproximação adequada.

Assim, em um estudo de modelagem molecular de complexos formados por Na-MMT/fármacos, a preparação dos modelos é uma etapa fundamental para a simulação dos sistemas moleculares e a análise dos fenômenos físico-químicos inacessíveis experimentalmente. As informações adquiridas estudando as

orientações moleculares e as interações entre os fármacos e a Na-MMT são importantes para o desenvolvimento de novos carreadores para a liberação de fármacos.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo principal desse trabalho foi empregar simulação computacional em complexos moleculares da montmorilonita sódica com fármacos usados no tratamento de diferentes doenças com o intuito de obter modelos apropriados de complexos Na-MMT e fármacos. A dinâmica molecular foi empregada nos complexos moleculares formados entre Na-MMT e fármacos aminados, visando observar o modo de intercalação, a formação dos arranjos estruturais e os tipos de interações. Esses modelos serão úteis futuramente para estudar novos tipos de intercalação e a formação de novos nanossistemas usando Na-MMT.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Preparar e Modelar as estruturas dos fármacos;
- Construir o modelo da Na-MMT;
- Construir modelos dos complexos Na-MMT/fármacos aminados;
- Definir o campo de forças a ser usado na minimização e dinâmica molecular, assinalando os parâmetros adequados para a análise dos sistemas;
- Minimizar e otimizar os complexos moleculares;
- Simular por dinâmica molecular os complexos Na-MMT/fármacos;
- Analisar os arranjos moleculares obtidos após a simulação de dinâmica molecular nos diferentes complexos;
 - Relacionar a orientação dos fármacos nos diferentes modelos com o espaçamento basal experimental;
 - Verificar os tipos de interações entre os fármacos aminados presentes no espaço interlamelar dos complexos e as lamelas da Na-MMT;
 - Calcular as energias de interação entre moléculas dos fármacos intercalados e a Na-MMT.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

O Laboratório de Tecnologia Industrial Farmacêutica (LabTIF) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) realizou estudos de intercalação em Na-MMT de nove fármacos aminados diferentes. Os fármacos rivastigmina (RVT), doxazosina (DXZ), 5-fluorouracil (5FU), clorexidina (CLX), octil dimetil PABA (ODP), aciclovir (ACV), dapsona (DPS), nistatina (NTT), ácido fenilbenzimidazol sulfônico (ASF) foram selecionados com o intuito de obter sistemas intercalados formados pelo complexo Na-MMT/fármaco. Estes sistemas são promissores em vista da capacidade da Na-MMT em adsorver e liberar compostos orgânicos de forma controlada de seu espaço interlamelar (JOSHI *et al.*, 2009).

Tabela 2 - Condições experimentais aplicadas nos estudos de intercalação dos fármacos aminados na Na-MMT e o espaçamento basal dos sistemas moleculares resultantes*

Sistema	Solvente	pH	Espaçamento basal (Å)
Na-MMT	-	-	13,1
Na-MMT/RVT	água	~5,0	17,9
Na-MMT/DXZ	água	~5,0	24,2
Na-MMT/5FU	água	~5,0	15,8
Na-MMT/CLX	água	~5,0	17,5
Na-MMT/ODP	Ácido acético:água 2:1	~0,8	15,2
Na-MMT/ACV	HCl 0,1N	~2,0	12,9**
Na-MMT/DPS	HCl 0,1N	~2,0	15,7
Na-MMT/NTT	Ácido acético 0,9%	~2,8	16,9
Na-MMT/ASF	NaOH 0,02N	~11,0	14,7**

*Experimento realizado pelo Laboratório de Tecnologia Industrial Farmacêutica (LabTIF)

**Sem evidência de intercalação. RVT-Rivastigmina; DXZ-Doxazosina; 5FU-5-fluorouracil CLX-Clorexidina; ODP-Octil dimetil PABA; ACV-Aciclovir; DPS-Dapsona; NTT-Nistatina; ASF-ácido fenilbenzimidazol sulfônico.

Os experimentos realizados pelo LabTIF resultaram em informações sobre a indicação da intercalação ou da ausência de intercalação (Tabela 2). Sete fármacos apresentaram indícios de intercalação enquanto os outros dois resultaram em

ausência de intercalação. Os dados de espaçamento basal indicaram a intercalação de alguns fármacos aminados no espaço interlamelar da Na-MMT.

Na metodologia utilizada no LabTIF, os complexos moleculares foram preparados em diferentes condições experimentais (meio ácido ou básico visando a ionização das moléculas dos fármacos) e agitados durante o tempo de reação com um agitador magnético à temperatura ambiente. Os materiais resultantes foram centrifugados e o sobrenadante foi filtrado para remover as partículas suspensas e o remanescente foi quantificado utilizando espectrometria UV-Visível. Os complexos Na-MMT/fármacos foram caracterizados utilizando técnicas como a Difração de Raios-X (DRX), o Infravermelho de Transformada de Fourier (IV-FT), a Calorimetria de Varredura Diferencial (CVD) e a Análise Termogravimétrica (ATG).

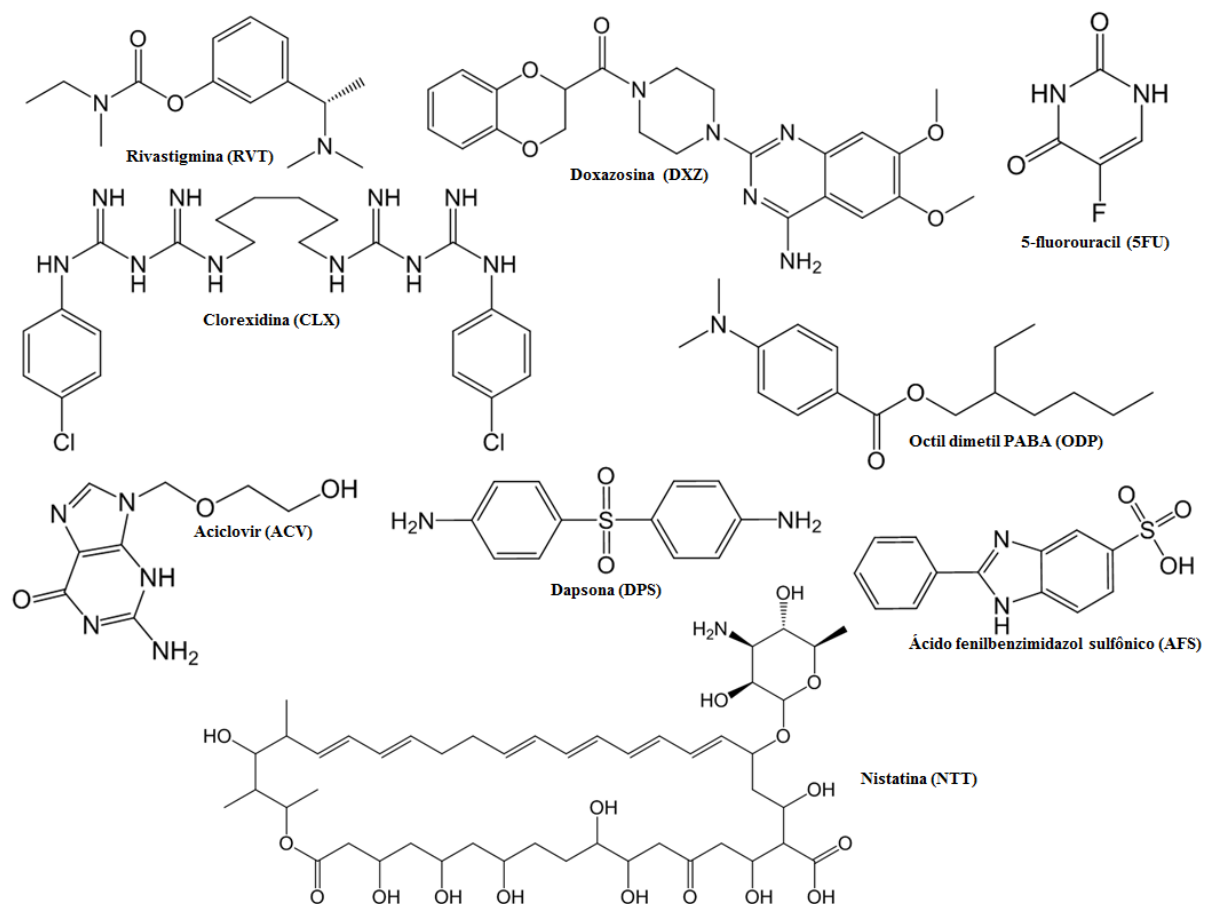


Figura 16 - Estrutura química não-ionizada dos fármacos aminados estudados

Condições experimentais distintas foram aplicadas nas reações de intercalação dos diferentes fármacos (Figura 16). Características físico-químicas e principalmente o pH do meio reacional são fatores importantes que influenciam no

sucesso e rendimento de intercalação de fármacos na Na-MMT (TOMBÁ CZ *et al.*, 2004). Tais fenômenos moleculares podem ser estudados aliando informações experimentais com resultados teóricos obtidos por base de dados e modelagem molecular.

A modelagem molecular foi utilizada com o intuito de esclarecer os processos de intercalação e relacioná-los com os resultados experimentais obtidos no LabTIF. Baseando-se nos valores de pH resultantes experimentalmente, utilizou-se a base de dados sobre propriedades físico-químicas de fármacos disponíveis no programa Chemicalize[®] (ChemAxon) a fim de obter as microespécies moleculares possíveis para cada fármaco aminado estudado nas condições reacionais específicas aplicadas (FUNK & KRISE, 2012).

Além das microespécies de cada fármaco, obteve-se também as populações e os pontos de ionização (protonação e/ou desprotonação) nas estruturas moleculares de cada fármaco, assim como o volume e a lipofilicidade (LogP e LogD). O LogP é coeficiente de partição utilizado para medir a solubilidade diferencial de um composto em dois solventes imiscíveis, sendo o octanol/água o sistema de solventes mais aplicado. O coeficiente de partição é o descritor de lipofilicidade para compostos não-ionizados, onde os compostos existem em uma forma única (PO & YIDING, 2009).

Para solutos ionizáveis, o composto pode existir como uma variedade de espécies diferentes em cada mudança de um dado pH. O LogD é o coeficiente de distribuição, o qual é o descritor apropriado para avaliar compostos ionizáveis apresentam a solubilidade diferencial dependente do pH (PO & YIDING, 2009). Estes perfis físico-químicos são fatores fundamentais para a intercalação de compostos orgânicos com a Na-MMT.

Com os resultados obtidos com a base de dados do Chemicalize[®], as estruturas moleculares dos fármacos aminados neutros e protonados predominantes foram desenhadas e minimizadas. A busca das conformações (distribuição de conformações) de menor energia foi realizada usando a mecânica molecular, por meio do campo de forças MMFF (*Merck Molecular Force Field*) (HALGREN, 1996), disponível no programa Spartan'10[®] (Wavefunction Inc.) (Figura 17). A escolha do MMFF está relacionada ao fato de haver parâmetros para todos os tipos de átomos presente nos modelos moleculares (HEHRE, 2003).

O equilíbrio geométrico e o refinamento das estruturas foram efetuados usando o método semi-empírico RM1 (ROCHA *et al.*, 2006). As estruturas foram submetidas ao cálculo de ponto único (*single point calculation*) usando o método DFT-B3LYP, com a base quântica 6-31G*. Este cálculo quântico das energias foi realizado para a obtenção dos valores de momento de dipolo dos fármacos aminados. As microespécies moleculares predominantes foram selecionadas para a preparação dos modelos dos complexos Na-MMT/fármaco.

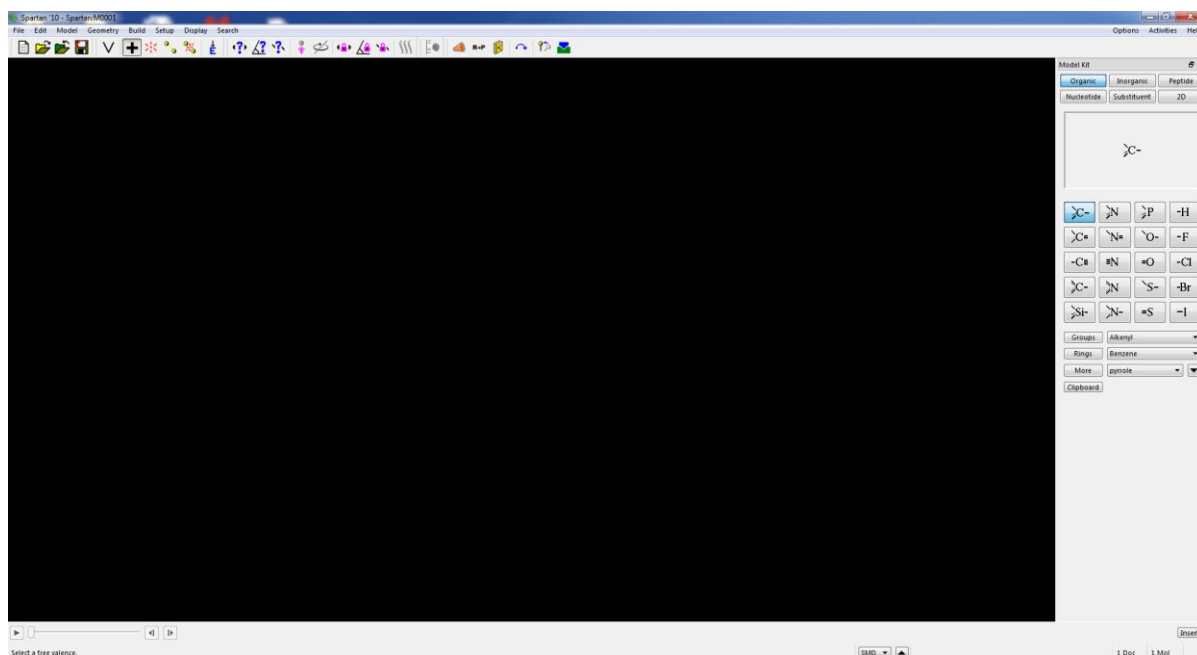


Figura 17 - Imagem ilustrativa da interface gráfica do programa Spartan'10[®]

Para o estudo de sistemas moleculares baseados em estruturas complexas como a Na-MMT, faz-se necessário a preparação de modelos robustos e confiáveis para a sua reprodução próxima ao da realidade. A construção dos modelos estruturais da Na-MMT e dos complexos Na-MMT/fármacos foi realizada empregando os módulos *Visualizer*[®] e *Amorphous Cell*[®] disponíveis no pacote Materials Studio[®] da Accelrys.

As estruturas lamelares da MMT foram construídas baseadas em dados experimentais de cristais presentes na literatura (TSIPURSKY & DRITS, 1984). A estrutura da MMT é caracterizada por camadas lamelares formadas por sistemas tetraédrico-octaédrico-tetraédrico (TOT), representado por átomos de alumínio octaédrico e silício tetraédrico (BRUNO, PRENCIPE, VALDRE, 2006). O arranjo

octaédrico de alumínio-oxigênio-hidroxila é disposto entre dois arranjos tetraédricos de silício-oxigênio (SCOCCHI *et al.*, 2007).

O modelo de Na-MMT resultante pode ser quimicamente descrito pela fórmula $(\text{Al}_{3,33}\text{Mg}_{0,67})\text{Si}_8\text{O}_{20}(\text{OH})_4 - \text{Na}_{0,67}$ (SCOCCHI *et al.*, 2007). As cargas parciais em cada átomo foram colocadas seguindo o esquema de cargas do campo de forças proposto por Heinz e colaboradores (HEINZ *et al.*, 2005), com o intuito de gerar um modelo estrutural de Na-MMT neutra que pode ser usado para as simulações computacionais. Esta célula unitária da Na-MMT parametrizada contendo uma lamela foi ampliada nos três eixos cristalinos (*a*, *b* e *c*) nos passos seguintes para a formação de uma célula de dimensões maiores utilizando o módulo *Crystal Builder*[®] do *Materials Studio*[®] (Accelrys, San Diego, CA).

Antes que os fármacos aminados fossem intercalados no espaço interlamelar da Na-MMT para formação dos complexos moleculares, houve a necessidade da formação de células cristalinas contendo os fármacos. Estas células amorfas foram preparadas de forma a ter as mesmas dimensões dos eixos *a* e *b* do cristal da Na-MMT. Os contornos periódicos devem ter as mesmas dimensões nos eixos cristalinos *a* e *b* da célula contendo a lamela de Na-MMT para que não ocorra distorção na estrutura da Na-MMT após a formação dos complexos moleculares.

O módulo utilizado para a construção das células foi o *Amorphous Cell*[®] que calcula as posições e conformações iniciais dos compostos. O módulo está incluído no pacote de simulação molecular *Materials Studio*[®] (Accelrys, San Diego, CA). Foram adicionados quatro cátions Na^+ para estabilizar a carga do sistema Na-MMT. A neutralização da carga do sistema molecular foi necessária devido aos quatro átomos de Mg^{2+} presentes nas lamelas que substituíram quatro átomos de Al^{3+} . Estas isosubstituições foram realizadas para a geração de um modelo de Na-MMT confiável.

A inserção das células contendo os cátions sódio e os fármacos aminados entre as lamelas da Na-MMT foi realizada utilizando o *Layer Builder*[®] disponível no módulo *Visualizer*[®] do *Materials Studio*[®] (Figura 18). Após a geração dos complexos moleculares Na-MMT/fármaco, realizou-se a minimização e otimização dos sistemas moleculares com o intuito de acomodar os fármacos nos espaços interlamelares da Na-MMT.

A otimização dos diferentes modelos dos complexos Na-MMT/fármacos foi realizada por meio do módulo *Discover*[®] presente no programa *Materials Studio*[®]. O

método de gradiente conjugado foi utilizado visando localizar conformações de menores energias sobre a superfície de energia potencial molecular, preparando os sistemas moleculares para as simulações computacionais seguintes (HESTENES, 1952; HINCHLIFFE, 2008).

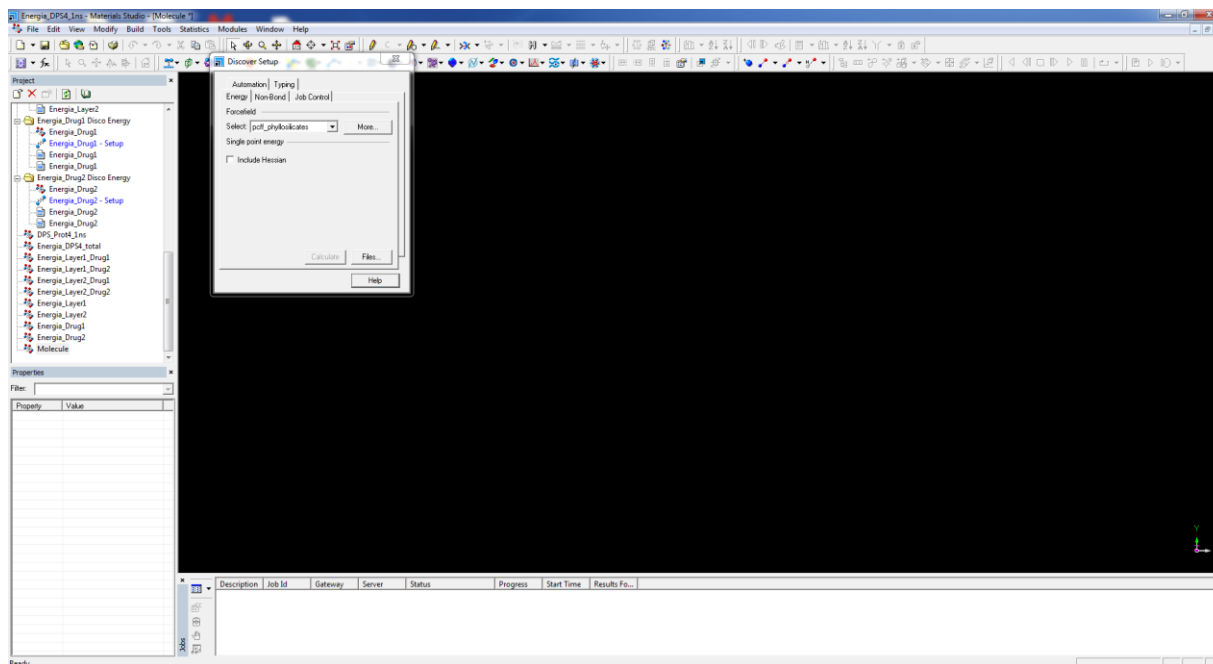


Figura 18 - Imagem ilustrativa da interface gráfica do programa Materials Studio®

Todos os sistemas moleculares foram submetidos a simulações conduzidas em *NVT* a 298 K por 500 ps com o intuito de equilibrar os complexos e prepará-los para os cálculos das propriedades. Então, após a estabilização do sistema, simulações em *NPT* em 298 K por 1 ns, aplicando o método das somas de Ewald para interações não-ligadas (EWALD, 1927). Tempo de integração de 1 fs e termostato e barostato de Berendsen também foram aplicados para manutenção da estabilidade do sistema molecular durante a simulação (BERENDSEN *et al.*, 1984).

A pressão durante a simulação da dinâmica molecular foi mantida em 1 atm. A simulação foi realizada com o módulo *Discover*® utilizando o campo de forças PCFF_phyllosilicates e o esquema de cargas parciais descrito anteriormente. Todos os átomos presentes nos sistemas foram permitidos se moverem sem nenhuma restrição ou rigidez. A Figura 19 ilustra a sequência de tarefas usando modelagem molecular e simulação computacional nos fármacos e complexos moleculares.

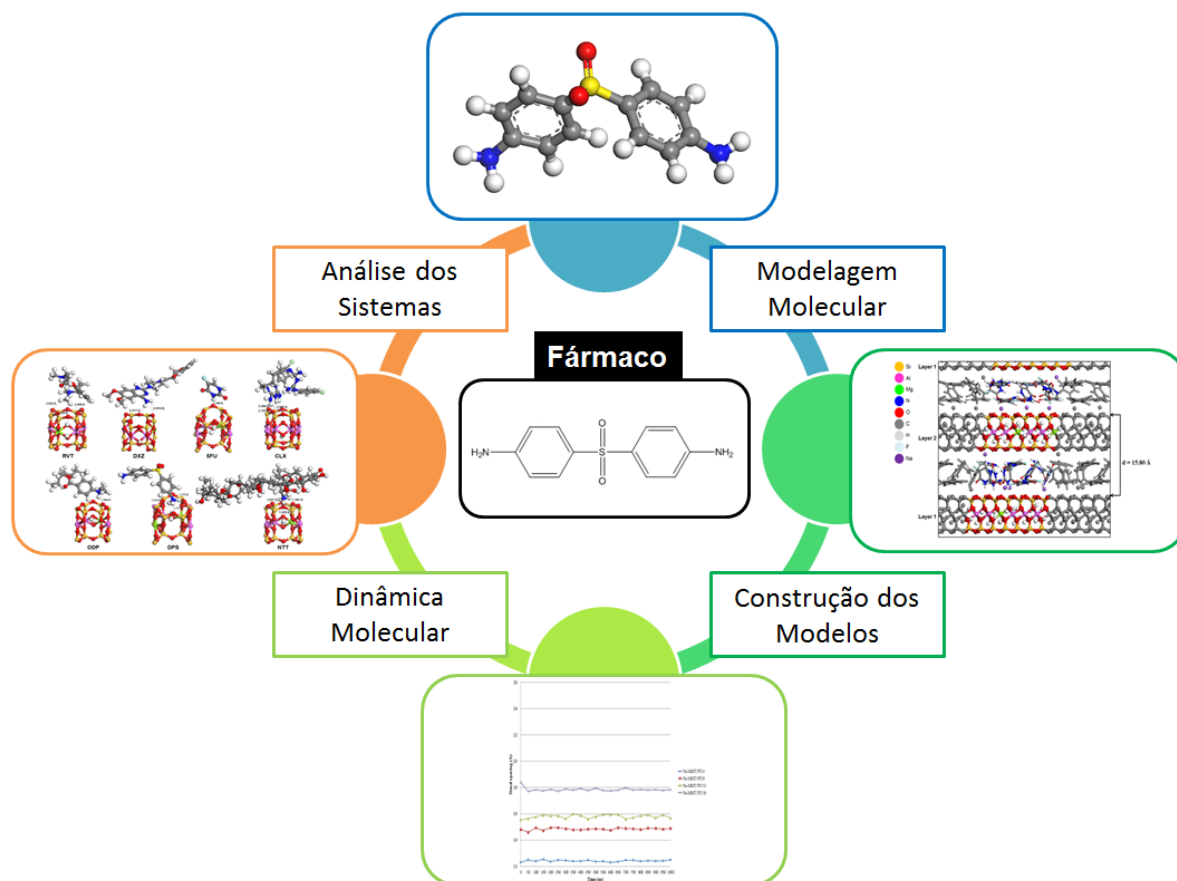


Figura 19 - Aplicação da modelagem molecular em complexos formados por Na-MMT/fármaco

Após a obtenção de resultados da dinâmica molecular, foram realizadas análises dos arranjos moleculares com o intuito de correlacioná-los com os espaçamentos basais e das interações intermoleculares. O espaçamento basal dos modelos dos complexos Na-MMT/fármacos foram analisados a cada 50 ps da dinâmica molecular a fim de obter-se o espaçamento basal médio dos modelos dos complexos moleculares. As energias de interação $E_{\text{interação}}$ foram calculadas como interações intermoleculares não-ligadas aplicando a Equação 2 (WUNGU *et al.*, 2011; XU *et al.*, 2013),

$$E_{\text{interação}} = E_{\text{total}} - (E_{\text{MMT}} + E_{\text{fármaco}}) \quad \text{Equação 2}$$

onde a E_{total} é a energia potencial total do sistema binário (Lamela1-fármaco e Lamela2-fármaco) do complexo Na-MMT/fármaco, E_{MMT} é a energia potencial total da lamela da MMT e $E_{\text{fármaco}}$ é a energia potencial total dos fármacos. E_{MMT} é a energia da lamela da MMT sem os fármacos e os cátions Na^+ , e $E_{\text{fármaco}}$ é a energia da molécula dos fármacos sem a MMT (SCOCCHI *et al.*, 2007). Estes cálculos foram

realizados a cada 200 ps (200, 400, 600, 800 e 1000) com o intuito de obter as energias dos componentes dos sistemas Na-MMT/fármacos e calcular a energia de interação média entre as moléculas dos fármacos e as lamelas da Na-MMT. A Figura 20 apresenta as etapas da metodologia aplicada.

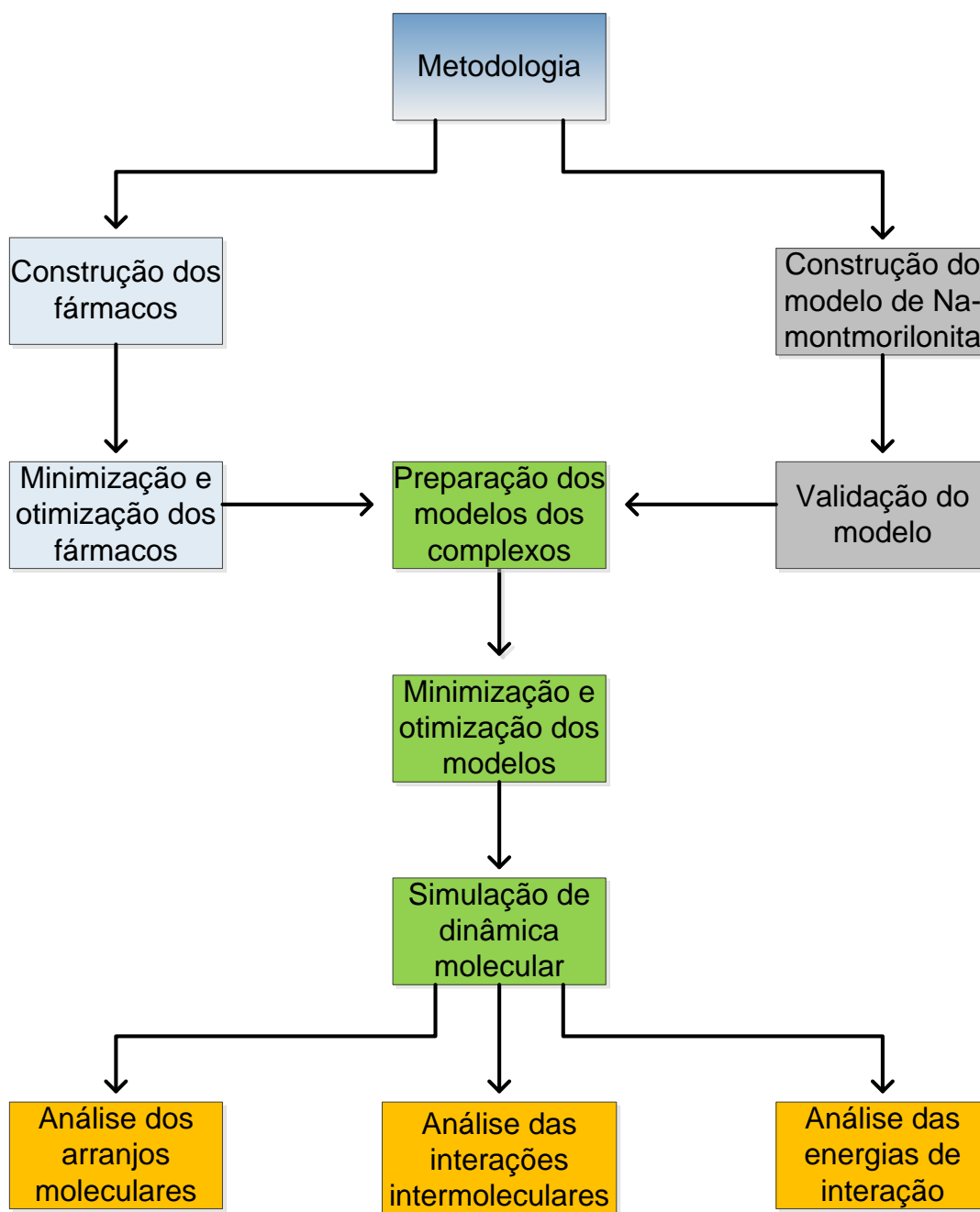


Figura 20 - Fluxograma mostrando as etapas da metodologia aplicada

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 MODELAGEM MOLECULAR DOS FÁRMACOS AMINADOS

A capacidade da MMT em adsorver e intercalar compostos orgânicos é atualmente estudada em diferentes áreas para fins tecnológicos, entretanto há pouca informação sobre a orientação molecular de fármacos no espaço interlamelar da MMT. Estas informações são importantes para a compreensão de mecanismos de intercalação e também o perfil de liberação de fármacos dos espaços interlamelares da MMT (CYGAN *et al.*, 2012).

Os resultados experimentais sobre a intercalação de nove fármacos aminados (RVT, DXZ, 5FU, CLX, ODP, ACV, DPS, NTT e ASF) na MMT obtidos no laboratório TIF forneceram informação indicando a intercalação de sete fármacos (RVT, DXZ, 5FU, CLX, ODP, DPS e NTT) baseados principalmente nos dados de espaçamento basal (Tabela 2). As condições experimentais aplicadas nas reações não foram as mesmas para todos os fármacos, variando parâmetros como o tipo de solvente e o pH, que influenciam diretamente na protonação dos fármacos e no intumescimento da MMT (TOMBÁ CZ *et al.*, 2004).

Apesar de poucos relatos na literatura científica sobre o arranjo de fármacos no espaço interlamelar da MMT, a influência do pH em processos de intercalação é difundida principalmente por informações geradas em estudos experimentais de intercalação de outros compostos orgânicos em MMT realizados em diferentes pH, fornecendo diferentes rendimentos de intercalação (TOMBÁ CZ *et al.*, 2004).

Os resultados experimentais mostraram os fármacos que intercalaram na MMT e os valores de pH do meio reacional. Baseados nestes dados, utilizou-se o programa Chemicalize[®] para obter informações sobre a população das possíveis microespécies dos fármacos aminados no pH reacional visando observar as preferências ionizadas ou não-ionizadas. Estes resultados podem ser observados na Tabela 3 assim como o momento de dipolo, a lipofilicidade (LogP e LogD), grupos doadores (HBD) e aceptores de ligação hidrogênio (HBA) e o volume dos fármacos aminados estudados.

A Figura 21 mostra os átomos em que a ionização é mais favorável nos fármacos de acordo com o pH dos experimentos. O fármaco 5FU não apresentou protonação, mantendo-se uma população prevalente de compostos não-ionizados

em relação à população desprotonada. O fármaco ASF apresentou uma população molecular ionizada prevalentemente desprotonada. Entretanto os outros fármacos aminados estudados apresentaram populações ionizadas predominantes protonadas (Tabela 3).

Tabela 3 - Propriedades físico-químicas das populações dos fármacos aminados não-ionizados **(A)** e ionizados **(B)** predominantes

Fármaco	Neutro						
	População (%)	Dipolo ^a	LogP	LogD	HBD	HBA	Volume (Å ³)
RVT	~0,01	2,27	2,41	-0,94	0	4	254,94
DXZ	~0,58	3,70	2,14	0,43	1	10	392,26
5FU	~99,83	3,84	-0,66	-0,66	2	4	93,61
(A) CLX	~0	11,48	4,51	-4,92	10	10	439,81
ODP	~0,78	4,20	5,11	3,20	0	3	292,86
ACV	~19,08	13,71	-1,03	-1,61	3	8	183,98
DPS	~22,81	8,74	1,27	0,63	2	5	210,53
NTT	~0	6,67	-2,67	-3,00	12	18	884,13
AFS	~0	8,26	-0,14	-0,11	2	6	219,50

Fármaco	Protonado/Desprotonado						
	População (%)	Dipolo ^a	LogP	LogD	HBD	HBA	Volume (Å ³)
RVT ^b	~99,99	9,49	-1,09	-0,94	1	4	257,48
DXZ ^b	~77,08	13,88	0,31	0,43	2	10	394,36
5FU ^c	~0,17	7,74	-2,60	-0,66	1	4	91,41
CLX ^b	~99,76	18,53	-8,48	-4,92	10	10	446,41
(B) ODP ^b	~99,22	20,72	2,04	3,20	1	3	296,10
ACV ^b	~80,69	9,05	-2,03	-1,61	4	8	186,15
DPS ^b	~56,22	18,63	-0,97	0,63	2	5	213,85
NTT ^b	~86,88	15,35	-3,44	-3,00	12	18	886,80
AFS ^c	~57,69	14,29	-0,82	-0,11	1	6	214,93

^aMomento de dipolo em Debye (D)

^bFármacos protonados predominantes

^cFármacos desprotonados predominantes

Informações sobre as microespécies moleculares prevalentes são importantes para o entendimento sobre a intercalação de compostos orgânicos no espaço interlamelar da MMT visto que a protonação é reconhecida como um fator de grande

contribuição para a adsorção de compostos na superfície lamelar da MMT (JOSHI *et al.*, 2009).

A facilidade de compostos protonados adsorverem na MMT é relacionada com o processo natural de isosubstituição do átomo de Al pelo átomo de Mg que ocorre na lamela da MMT, gerando desequilíbrio de cargas elétricas consequentemente estabilizadas pela presença de cátions no espaço interlamelar (CYGAN *et al.*, 2012). O fenômeno de trocas catiônicas, realizada entre o cátion da MMT e o composto orgânico ionizado, facilita a intercalação de compostos protonados na MMT.

Embora a protonação de compostos orgânicos seja importante para a intercalação com a MMT pelo processo de troca catiônica, compostos neutros podem ser adsorvidos e consequentemente intercalados. As intercalações podem ocorrer por interações iônicas (trocas catiônicas), adsorção por interação íon-dipolo, interações dipolo-dipolo e ligação hidrogênio com a qual moléculas orgânicas polares interagem com os grupos hidroxilas ou átomos de oxigênio presentes na superfície lamelar da MMT (CHOI *et al.*, 2007).

Os experimentos de intercalação dos fármacos aminados realizados em meio aquoso resultaram todos em complexos intercalados (Na-MMT/RVT, Na-MMT/DXZ, Na-MMT/5FU e Na-MMT/CLX) indicando desempenho importante no intumescimento da Na-MMT. O papel da água e sua grande afinidade pela Na-MMT já foi observada em outros trabalhos (CYGAN *et al.*, 2012). Os experimentos realizados em meio contendo ácido acético também obtiveram resultados que indicaram a intercalação do ODP e da NTT (Na-MMT/ODP e Na-MMT/NTT).

O processo de intercalação do ACV e da DPS foi realizado em meio contendo HCl 0,1N em pH ~2,0. Os resultados experimentais indicaram que a DPS intercalou no espaço interlamelar da Na-MMT ao passo que o ACV não apresentou indícios de intercalação (Tabela 2). Provavelmente o meio ácido afetou significativamente a intercalação do ACV na Na-MMT, no entanto sem prejudicar o experimento com a DPS. Estes dados apontam para características físico-químicas e estruturais do ACV como determinantes para a ausência de intercalação.

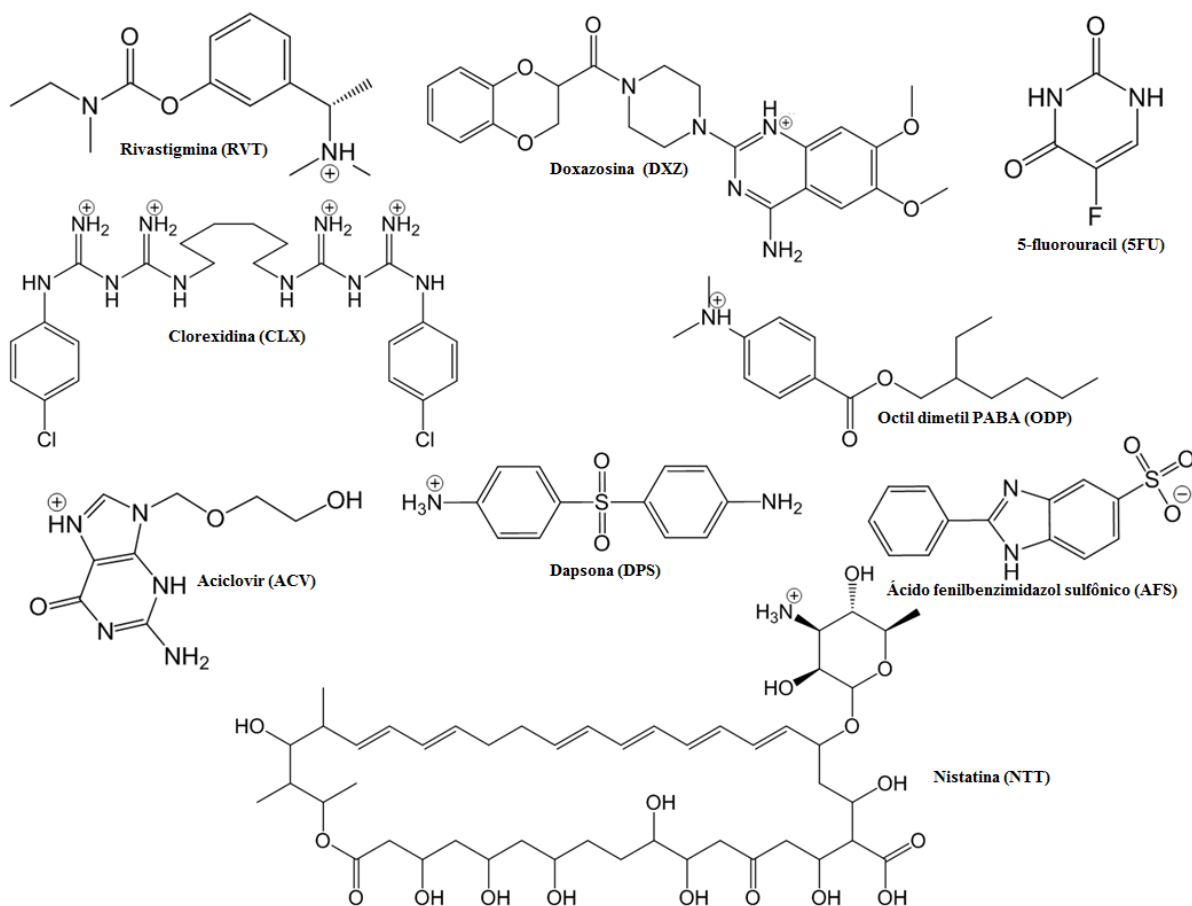


Figura 21 - Formas predominantes dos fármacos contendo grupos amino no pH experimental aplicado nas intercalações

O ACV, fármaco nucleosídeo purínico com atividade antiviral, foi o único fármaco aminado estudado com formas iônicas prevalentes protonadas que não apresentou evidências de intercalação com a Na-MMT. Nas condições experimentais utilizadas (HCl 0,1N em pH ~2,0) para o processo de intercalação do ACV, a população molecular protonada predominou com ~80,69% em relação a forma neutra com ~19,08% (Tabela 3).

De forma similar ao fármaco DXZ, a protonação predominante no ACV ocorreu no grupo amina do anel presente na estrutura, no caso do ACV, o anel purínico. Entretanto, diferentemente do ACV, a DXZ apresentou indícios de intercalação no espaço interlamelar da Na-MMT (Tabela 2). Zheng e colaboradores (2007) realizaram a intercalação do ACV em MMT sob condições de pH básico relatando que as condições alcalina pode ter facilitando o sucesso do experimento (ZHENG *et al.*, 2007).

A influência do meio ácido reacional aplicado no experimento, realizado no laboratório TIF, pode ter dificultado a intercalação do ACV na galeria interlamelar da Na-MMT devido à competição entre os íons H_3O^+ presentes no meio reacional e as moléculas de ACV protonadas para a troca catiônica com os íons de Na^+ presentes no espaço interlamelar da Na-MMT.

Choi e colaboradores (2004) observaram a influência do momento dipolo no espaçamento basal da MMT em estudos com diferentes monômeros, sendo que quanto maior o momento dipolo, maior foi a expansão do espaçamento interlamelar dos compostos intercalados estudados (CHOI *et al.*, 2004). A protonação da molécula de ACV apresentou a menor alteração no momento de dipolo em relação aos outros fármacos aminados estudados (Tabela 3). Além disso, a molécula de ACV protonada apresentou o menor valor de momento de dipolo (9,05 D) e foi a única molécula protonada que demonstrou menor diferença de momento dipolo em relação a forma não-ionizada. A Figura 22 mostra as principais formas do fármacos ACV no pH aplicado no experimento de intercalação.

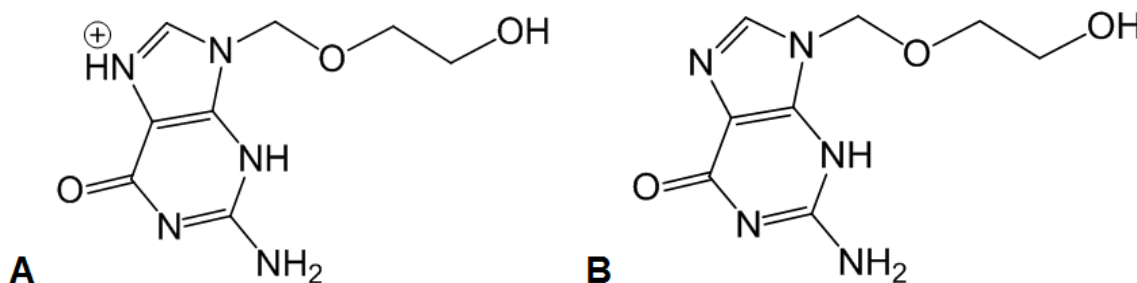


Figura 22 - Principais formas moleculares do fármaco aciclovir (ACV) existentes no pH experimental aplicado na intercalação com a Na-MMT. Forma predominante (80,69%) (A) e forma não predominante (19,08%) (B)

O ASF é um composto hidrofílico utilizado como um ativo em filtro solar o qual absorve mais eficientemente na região 290-320 nm (UV-B) da radiação solar UV (BONGUR *et al.*, 2010). O ASF foi o único composto aminado, estudado nesse trabalho, com populações moleculares ionizadas desprotonadas prevalentes sobre as outras formas moleculares possíveis. Além disso, não apresentou evidências de intercalação no espaço interlamelar da Na-MMT. Nas condições experimentais utilizadas (NaOH 0,02N em pH ~11,0) para o processo de intercalação do ASF, a

microespécie desprotonada predominou com ~100% em relação à outras microespécies (Tabela 3).

A microespécie predominante do ASF desprotonada resultou em um composto com o grupo sulfônico contendo uma carga negativa, além de um doador de ligação hidrogênio a menos (Figura 23). Bongur e colaboradores (2010) noticiaram que o grupo ácido sulfônico do ASF encontra-se desprotonado em condições de pH básico, estando estes dados de acordo com nossos resultados (BONGUR *et al.*, 2010).

A ausência de intercalação das moléculas de ASF pode ter sido causada pela predominância de microespécies desprotonadas, visto que as lamelas da Na-MMT possuem cargas eletronegativas oriundas das isossubstituições, provavelmente dificultando a adsorção das moléculas de ASF desprotonadas no espaço interlamelar. A presença de duas microespécies desprotonadas predominantes, sendo uma delas com dois pontos na molécula desprotonados pode dificultar a intercalação de ASF.

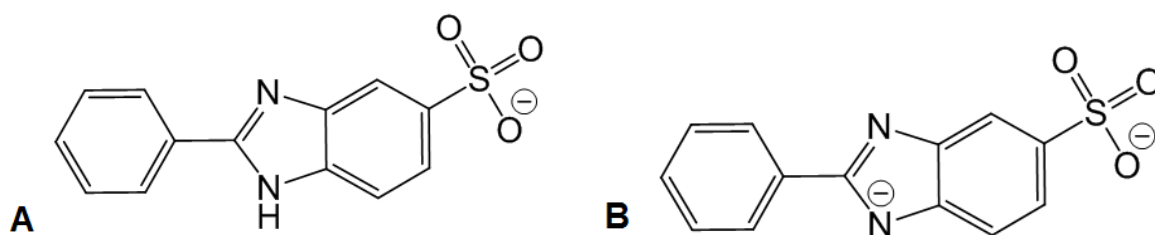


Figura 23 - Formas moleculares do composto ativo ácido fenilbenzimidazol sulfônico (ASF) existentes no pH experimental aplicado na intercalação com a Na-MMT. Forma predominante (57,68 %) (A) e forma não predominante (42,32 %) (B)

5.2 CONSTRUÇÃO DOS MODELOS DE MONTMORILONITA PARA SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL

A MMT é um sólido de estrutura cristalina, classificada de acordo com a sua rede cristalina e grupo espacial. Após a obtenção de dados experimentais de difração de nêutrons, Tsipursky e Drits determinaram a estrutura molecular cristalina da MMT (TSIPURSKY & DRITS, 1984).

A construção do modelo ideal das estruturas lamelares da Na-MMT foi realizada baseada nos dados experimentais de coordenadas atômicas dos

elementos componentes da camada tetraédrica e octaédrica da lamela (TSIPURSKY & DRITS, 1984).

Partindo de coordenadas cristalográficas relevantes (TSIPURSKY & DRITS, 1984), construiu-se a célula unitária do cristal da Na-MMT utilizando-se a ferramenta *Crystal Builder* do módulo *Visualizer*[®]. A estrutura química da Na-MMT foi construída de modo a obter-se estrutura lamelar. A Na-MMT é um aluminossilicato formado por uma camada central de aluminatos (AlO_6) octaedros entre duas camadas de tetraedros de silicatos (SiO_4). O grupo cristalino da Na-MMT é monoclinico, sendo o grupo espacial classificado como $C2/m$.

Os parâmetros da célula unitária do cristal (Figura 24) de Na-MMT (TSIPURSKY & DRITS, 1984) são mostrados na Tabela 4. Os comprimentos em angstrom (Å) a , b e c representam os eixos de simetria da célula unitária do cristal e os valores de α (alfa), β (beta) e γ (gama) são os parâmetros de rede da célula unitária, indicando os ângulos interaxiais formados pelos eixos do cristal.

Tabela 4 - Parâmetros da célula unitária do cristal de montmorilonita (TSIPURSKY & DRITS, 1984)

Comprimento (Å)	Ângulo (°)
$a = 5,20$	$\alpha = 90$
$b = 9,20$	$\beta = 99$
$c = 10,13$	$\gamma = 90$

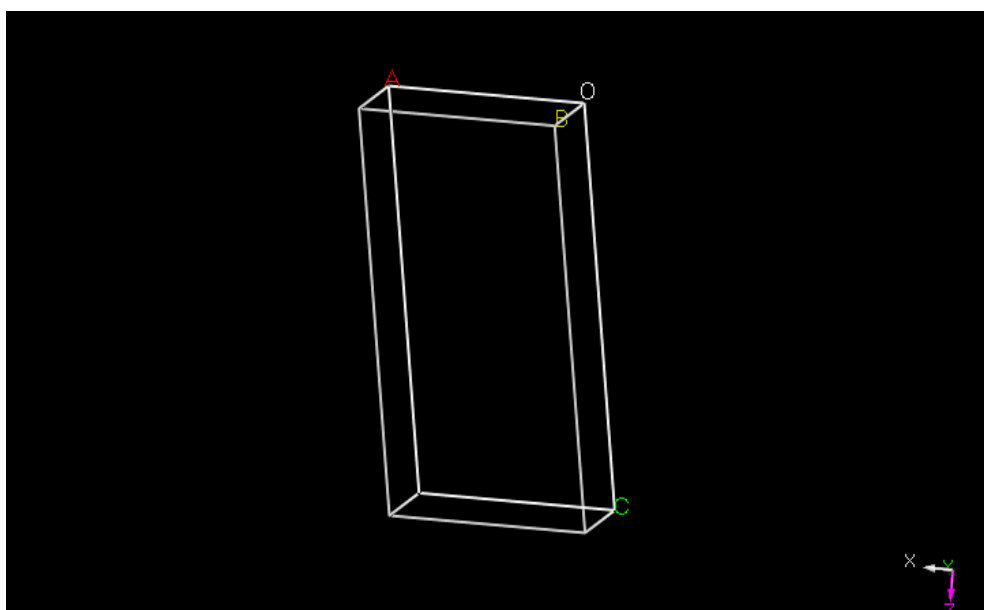


Figura 24 - Formato da célula unitária do cristal da Na-MMT com grupo cristalino monoclinico e grupo espacial $C2/m$

A Tabela 5 mostra as coordenadas atômicas cristalográficas utilizadas para a construção da estrutura lamelar da Na-MMT. Os átomos foram inseridos na célula unitária cristalina (Figura 24) baseando-se nestas coordenadas atômicas, formando assim a estrutura da Na-MMT (Figura 25).

Tabela 5 - Coordenadas atômicas da Na-montmorilonita (TSIPURSKY & DRITS, 1984)

Átomos	Coordenadas Atômicas		
	x	y	z
Si	0,417	0,329	0,270
Mg	0,000	0,000	0,000
Al	0,000	0,333	0,000
O1	0,481	0,500	0,320
O2	0,172	0,728	0,335
O3	0,348	0,691	0,110
OH	0,419	0,000	0,105
H	0,320	0,000	0,170
Na	0,500	0,000	0,500

Si = átomo de silício; Mg = átomo de magnésio; Al = átomo de alumínio; O = átomo de oxigênio; OH = átomo de oxigênio do grupo hidroxila; H = átomo de hidrogênio do grupo hidroxila; Na = átomo de sódio

A célula unitária de Na-MMT resultante, baseada nos dados experimentais apresentados nas Tabelas 4 e 5, tem uma dimensão cúbica de 5,20 Å x 9,20 Å x 10,13 Å (**a** x **b** x **c** = 484,61 Å³). O modelo desta célula unitária da Na-MMT é mostrado na Figura 25, e na Figura 26 em diferentes posições. A partir deste modelo, construiu-se as estruturas adequadas para a simulação computacional por meio do aumento dos eixos de simetria do cristal: três vezes em **a** e duas vezes em **b**, gerando uma dimensão cúbica de 15,6 Å x 18,4 Å x 10,13 Å (**a** x **b** x **c** = 2904,71 Å³ ou 290,4 nm³). Esta célula contendo uma lamela foi utilizada para a formação de uma supercélula contendo duas lamelas usando o *Layer Builder*[®] do módulo *Visualizer*[®], utilizada para a formação dos modelos estudados neste trabalho. Para obter um modelo confiável correspondente à estrutura cristalina da montmorilonita, alguns íons de alumínio devem ser substituídos por íons de magnésio (SCOCCHI *et al.*, 2007).

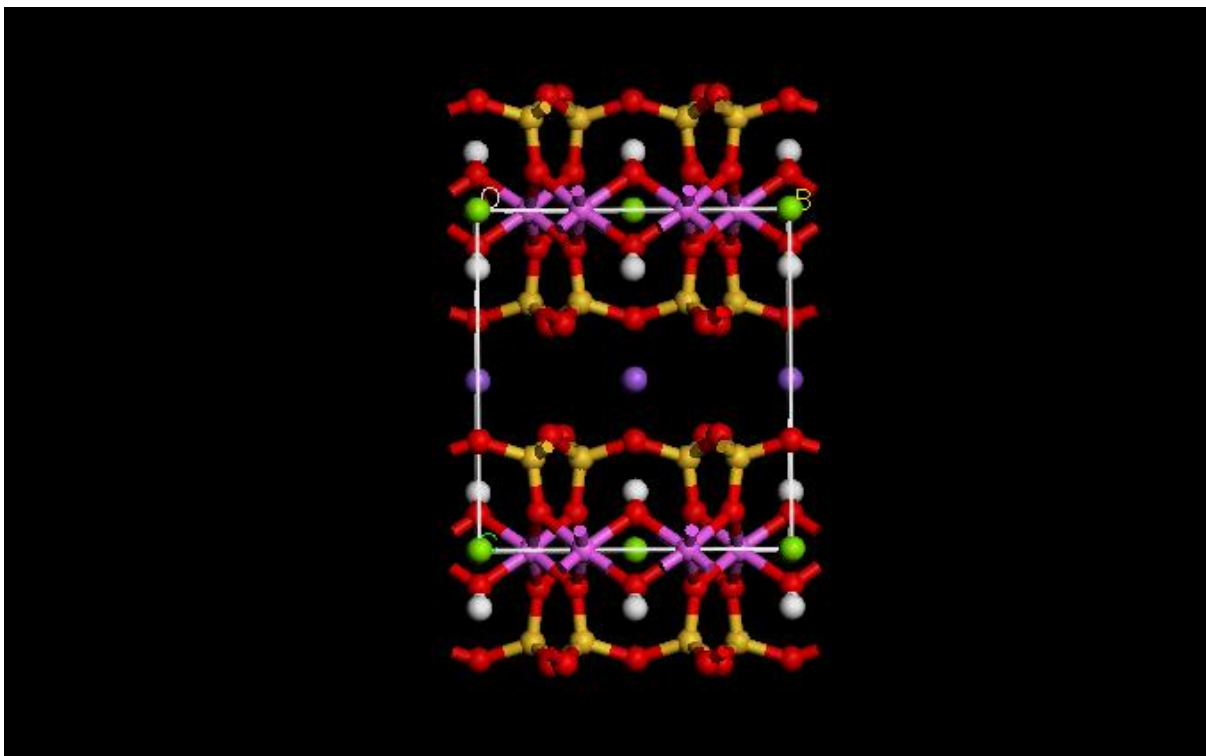


Figura 25 - Célula unitária do cristal da montmorilonita sódica, vista ao longo da direção *a*. Cores dos átomos: silício = amarelo; alumínio = rosa; magnésio = verde; oxigênio = vermelho; hidrogênio = branco; sódio = roxo

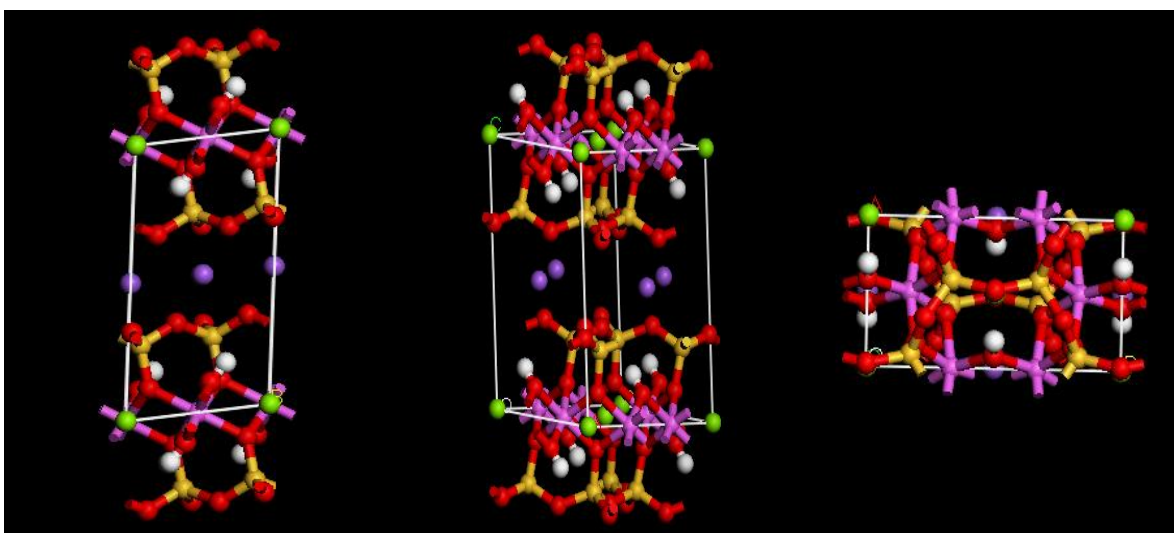


Figura 26 - Célula unitária cristalina da montmorilonita sódica, vista de diferentes posições. Cores dos átomos: silício = amarelo; alumínio = rosa; magnésio = verde; oxigênio = vermelho; hidrogênio = branco; sódio = roxo

A etapa seguinte foi a inserção das moléculas dos fármacos aminados nos espaços interlamelares da Na-MMT. As células contendo os fármacos foram construídas pelo módulo *Amorphous Cell*[®], sendo as conformações e posições

iniciais obtidas utilizando o campo de forças PCFF_phylosilicates que possui os parâmetros adequados para otimizar essa tarefa nos compostos mencionados.

5.3 DINÂMICA MOLECULAR, ANÁLISE E VALIDAÇÃO DO MODELO DE MONTMORILONITA SÓDICA (Na-MMT)

O modelo de Na-MMT seca (sem moléculas de água e outros solventes no espaço interlamelar) construído para intercalação dos fármacos aminados foi minimizado e comparado com dados presentes na literatura quanto a distância do espaçamento basal normalmente encontrada para essas condições.

Essa comparação é importante para a demonstração sobre a confiabilidade do modelo estrutural de Na-MMT e também para a confirmação da aproximação e dos parâmetros adequados presentes no campo de forças utilizado nos procedimentos de simulação computacional. A Tabela 6 apresenta as cargas parciais inseridas nos átomos constituintes da Na-MMT.

Tabela 6 - Parâmetros de cargas parciais da Na-MMT para serem usados com o campo de forças PCFF_Phylosilicates. Parâmetros inseridos no campo de forças PCFF (HEINZ *et al.*, 2005)

Átomo	Cargas parciais (e)
Na ^{interlamelar}	+1,0
Si ^{superfície}	+1,1
Al ^{octaédro}	+1,45
Mg ^{octaédro}	+1,1
O ^{superfície}	-0,55 (-0,78333)*
O ^{apical}	-0,75833 (-0,86666)*
O ^{hidroxila}	-0,68333 (-0,79166)*
H ^{hidroxila}	+0,20

*= Os valores entre parênteses representam as cargas dos átomos de oxigênio (O) quando ligados a um átomo de Magnésio (Mg), representando os defeitos de cargas resultante da substituição do átomo de Magnésio pelo átomo de Alumínio (Al).

A simulação de dinâmica molecular realizada com o modelo de Na-MMT tem a variação do espaçamento basal em 1 ns apresentada na Figura 27. O espaçamento basal do modelo variou de 9,18 Å a 9,58 Å (média = 9,41 Å), sendo 9,37 Å em 1 ns (Tabela 7). Estes resultados corroboram com dados de espaçamento basal experimental e de simulação computacional da Na-MMT relatados na literatura (BOECK *et al.*, 1995; RUTHERFORD *et al.*, 1997; TAO *et al.*, 2010).

Tabela 7 - Variação do espaçamento basal do modelo da Na-MMT a cada 50 ps e o espaçamento basal médio durante 1 ns de simulação de dinâmica molecular

Tempo (ps)	Espaçamento basal (Å)
	Na-MMT
0	9,36
50	9,41
100	9,47
150	9,58
200	9,48
250	9,52
300	9,42
350	9,50
400	9,37
450	9,46
500	9,50
550	9,52
600	9,52
650	9,30
700	9,18
750	9,33
800	9,31
850	9,46
900	9,41
950	9,19
1000	9,37
Média	9,41

A análise do espaçamento basal do modelo de Na-MMT seca é importante para avaliar o modelo construído, principalmente pela disponibilidade de dados experimentais, e permitir as análises das diferentes intercalações com outros compostos. Muitos compostos intercalados não possuem informações experimentais disponíveis, assim o modelo validado torna-se uma ferramenta poderosa na predição e análise das intercalações.

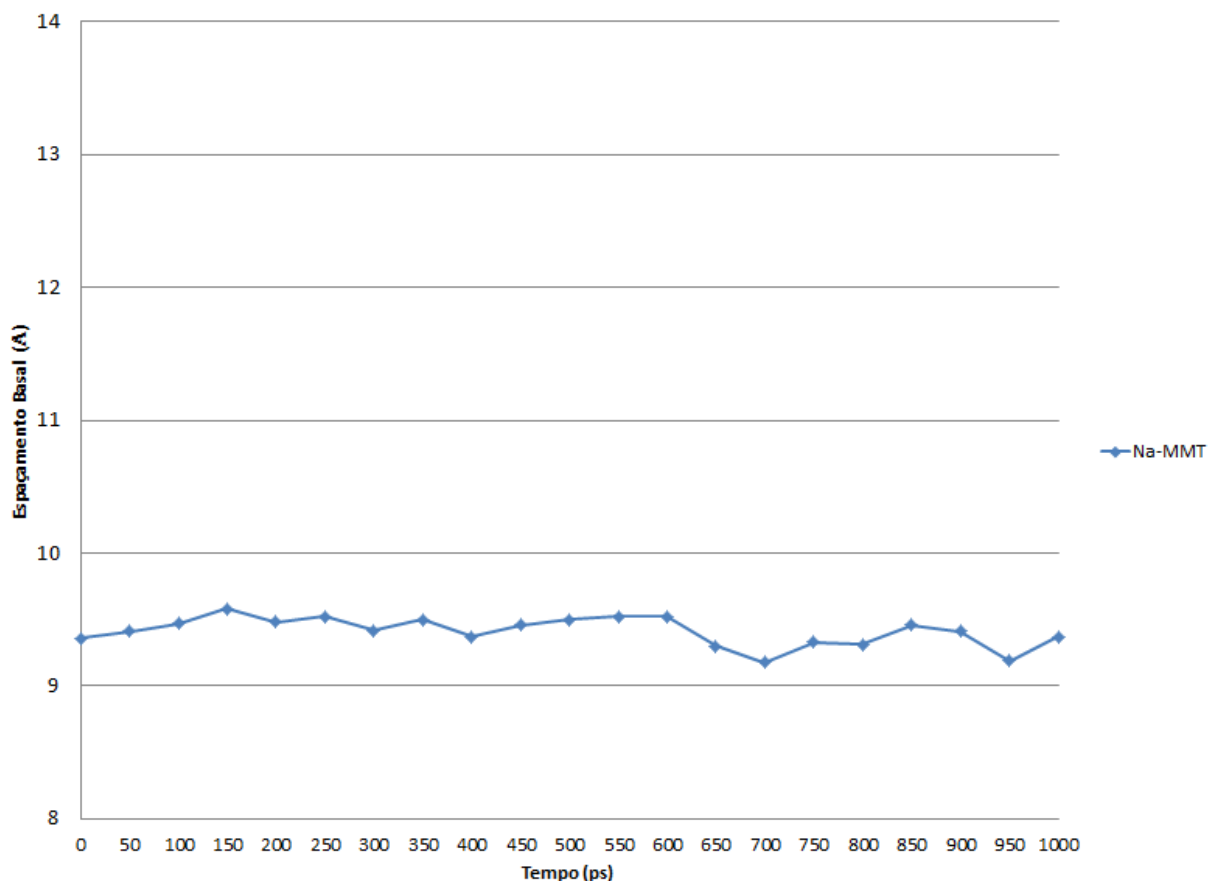


Figura 27 - Gráfico da variação do espaçamento basal da Na-MMT em 1 ns de simulação de dinâmica molecular

A Figura 28 mostra o modelo de Na-MMT em 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Os resultados de espaçamento basal obtidos estão de acordo com os resultados relatados por Boeck e colaboradores (1995), Rutherford e colaboradores (1997) e Tao e colaboradores (2010). Estes trabalhos relatam estudos de espaçamento basal realizados com a Na-MMT natural. Na dinâmica molecular de 1 ns realizada com o modelo Na-MMT é possível observar as oscilações dos cátions Na^+ no espaço interlamelar. Os cátions Na^+ mantêm-se próximos da superfície lamelar na região das cavidades octaédricas. A Figura 29 mostra a presença dos cátions Na^+ em uma região mais central da cavidade octaédrica.

O resultado experimental obtido do espaçamento basal da Na-MMT no LabTIF foi 13,1 Å. Este resultado relata um espaçamento basal maior do que o modelo preparado neste trabalho e dos resultados experimentais e teóricos relatados na literatura científica para a Na-MMT natural (BOECK *et al.*, 1995; RUTHERFORD *et al.*, 1997; TAO *et al.*, 2010). O modelo de Na-MMT estudado neste trabalho foi construído utilizando dados experimentais obtidos provavelmente

de uma Na-MMT natural sem ter sido pré-tratada, da mesma forma o campo de forças utilizado para as simulações foi reparametrizado provavelmente com dados obtidos de uma Na-MMT não pré-tratada.

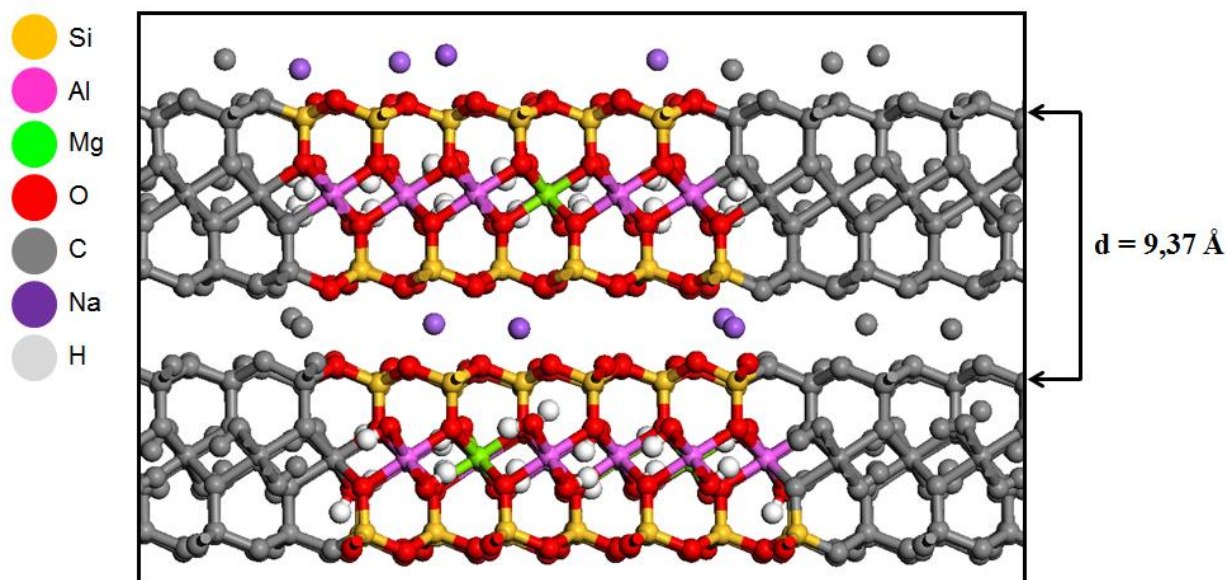


Figura 28 - Imagem da Na-MMT retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo b

Por outro lado, Zheng e colaboradores (2007) em seu estudo de intercalação do ibuprofeno, relataram um espaçamento basal de $12,5 \text{ \AA}$ para a Na-MMT seca (ZHENG *et al.*, 2007). Estas diferenças relatadas do espaçamento basal podem estar relacionadas com as Na-MMT pré-tratadas utilizadas nos experimentos. É importante ressaltar também que o espaçamento basal é sensível à carga lamelar, aos locais das deficiências de cargas e ao número e tipos de cátions necessários para balancear as cargas (KATTI *et al.*, 2007). Katti e colaboradores (2007) apontaram o espaçamento basal da Na-MMT, no geral, como sendo em torno de $9,8 \text{ \AA}$.

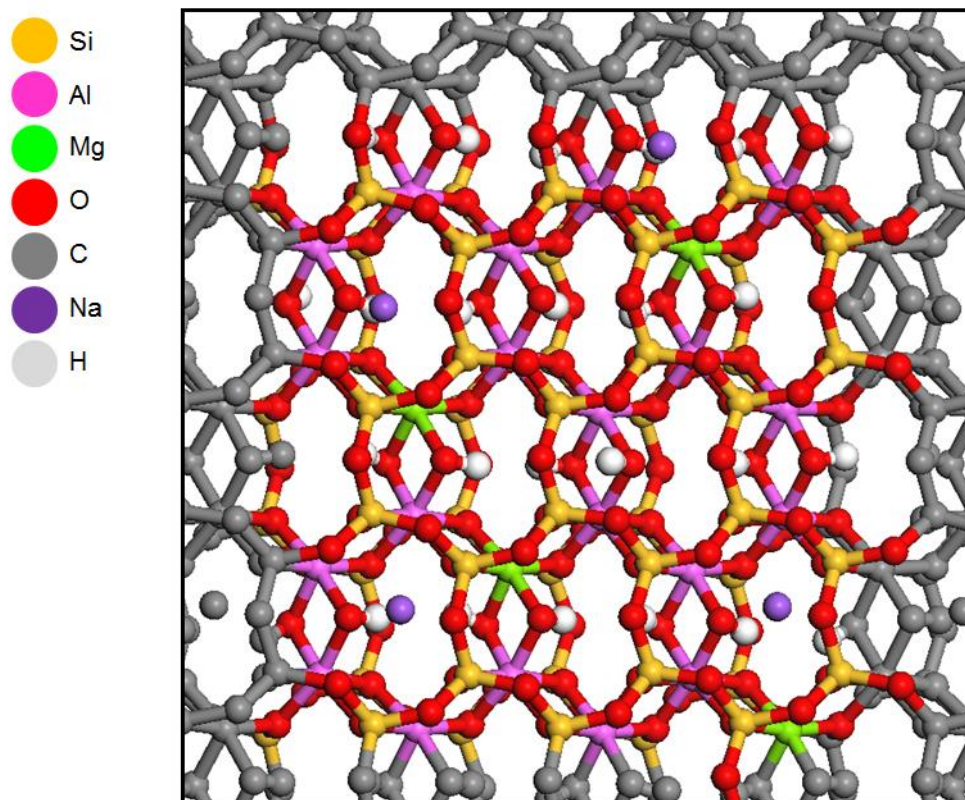


Figura 29 - Imagem da Na-MMT retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. As áreas em cinza representam o contorno periódico da lamela. Projeção vista ao longo do eixo c

Fu e colaboradores (1990) observaram o fenômeno de histerese em Na-MMT causada pelo processo de umedecimento e secagem, que estaria relacionado com a adsorção e desorção de moléculas de água da superfície lamelar. O intumescimento na Na-MMT causado pela água provoca a expansão do espaçamento basal, ao passo que a secagem levaria novamente a redução do espaçamento basal. Contudo, ao retornar ao estado inicial, não apresenta o mesmo espaçamento basal inicial, caracterizando o fenômeno de histerese que ocorre na Na-MMT (FU *et al.*, 1990). Isto pode estar relacionado com as variações observadas nos dados de espaçamento basal encontradas na literatura científica.

Outra possibilidade para o resultado do espaçamento basal experimental (13,1 Å) obtido no LabTIF ter sido maior do que o considerado para uma Na-MMT natural (9-10 Å) seria a presença de moléculas de água no espaçamento basal remanescentes de um tratamento prévio. Zheng e Zaoui (2011) realizaram estudos de simulação de dinâmica molecular em diferentes MMT contendo cátions monovalentes (Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ , Cs^+) e divalentes (Ca^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} e Pb^{2+}) com o

intuito de observar a difusão dos íons nas MMT hidratadas com diferentes números de moléculas de água (ZHENG & ZAOUI, 2011).

Zheng e Zaoui (2011) prepararam três modelos distintos para cada tipo de MMT, variando o número de moléculas de água visando observar a influência das moléculas no espaçamento basal. Para a Na-MMT observaram um espaçamento basal de 12,16 Å para uma camada de hidratação, 14,52 Å com duas camadas de hidratação e 16,79 Å com três camadas de hidratação (ZHENG & ZAOUI, 2011).

A partir do modelo de Na-MMT estudado no presente trabalho, preparou-se um modelo com uma camada de hidratação no espaço interlamelar. A razão do número de moléculas de água sobre a superfície para o número de átomos de oxigênio presentes na superfície lamelar da Na-MMT é definido como a camada de cobertura (CANTRELL & EWING, 2001; XU *et al.*, 2013).

O modelo de Na-MMT preparado no presente trabalho é constituído de 29 átomos de oxigênio no plano da superfície. Seguindo a aproximação descrita por Cantrell e Ewing (2001), e Xu e colaboradores (2013), para a hidratação da superfície lamelar com uma camada de hidratação são necessários 29 moléculas de água. Assim, partindo do modelo de Na-MMT previamente construído, preparou-se um modelo de Na-MMT contendo moléculas de água com uma camada de hidratação.

Uma dinâmica molecular de 1 ns foi realizada com o modelo de Na-MMT hidratada. O espaçamento basal foi observado a cada 50 ps de simulação computacional. Os resultados da observação do espaçamento basal do modelo de Na-MMT hidratado, assim como a média durante 1 ns são mostrados na Tabela 8.

Tabela 8 - Variação do espaçamento basal do modelo da Na-MMT hidratada a cada 50 ps e o espaçamento basal médio durante 1 ns de simulação de dinâmica molecular

Tempo (ps)	Espaçamento basal (Å)
	Na-MMT/água
0	12,42
50	12,57
100	12,56
150	12,43
200	12,56
250	12,57
300	12,47
350	12,50
400	12,51
450	12,54
500	12,50
550	12,63
600	12,74
650	12,70
700	12,66
750	12,69
800	12,68
850	12,60
900	12,60
950	12,62
1000	12,64
Média	12,58

Durante 1 ns de simulação de dinâmica molecular, o modelo de Na-MMT hidratado com uma camada de moléculas de água teve uma oscilação do espaçamento basal de 12,42 Å a 12,74 Å (média = 12,58 Å). A Figura 30 mostra a variação do espaçamento basal do modelo Na-MMT hidratado em 1 ns de simulação computacional da dinâmica molecular.

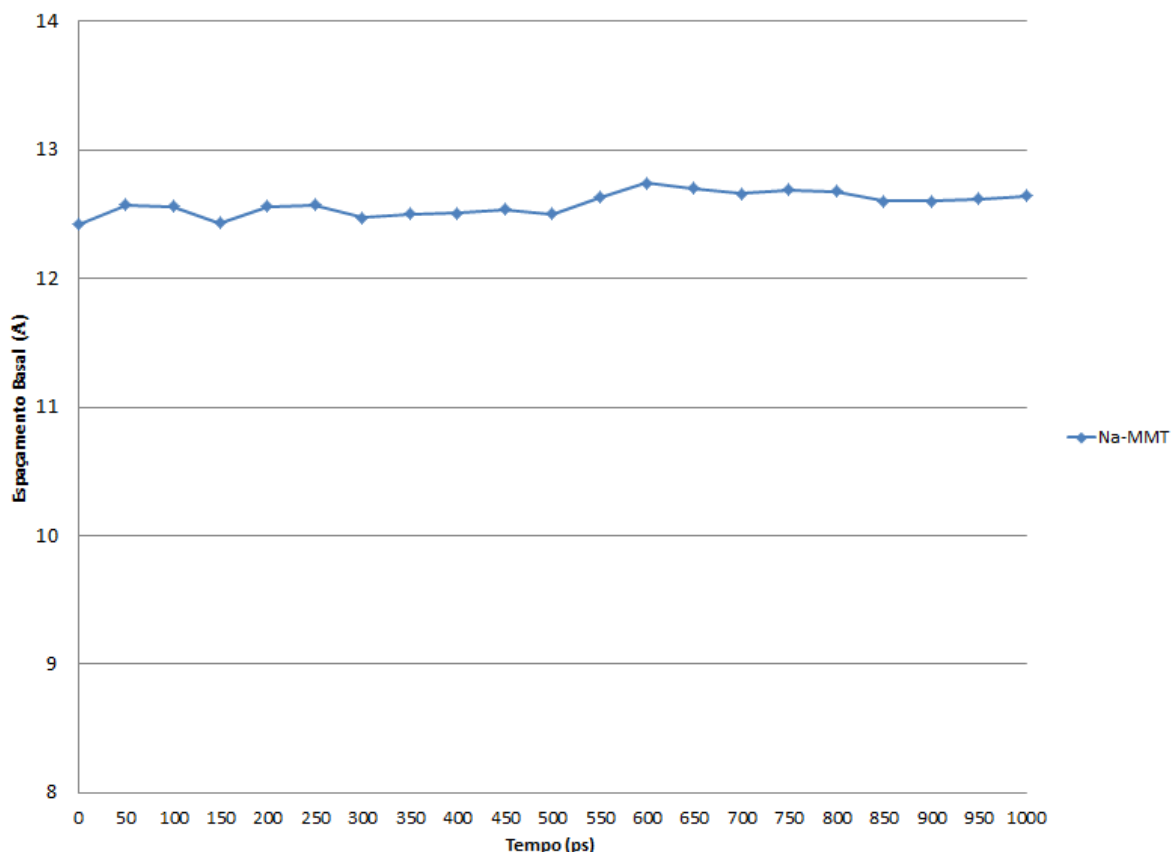


Figura 30 - Gráfico da variação do espaçamento basal da Na-MMT hidratada em 1 ns de simulação de dinâmica molecular

Os valores do espaçamento basal da Na-MMT, com uma camada de hidratação, foram próximos ao relatado por Zheng e Zaoui (2011), assim como foram próximos do resultado obtido experimentalmente no LabTIF. Com a hidratação do espaçamento interlamelar da Na-MMT, os cátions Na^+ se deslocaram das cavidades octaédricas para o plano médio entre as duas superfícies lamelares, sendo este um dos motivos para o intumescimento da argila, facilitando a intercalação de compostos orgânicos nos espaços interlamelares. A Figura 31 mostra uma imagem retirada em 1 ns de simulação, na qual o modelo de Na-MMT hidratado apresentou um espaçamento basal de 12,64 Å.

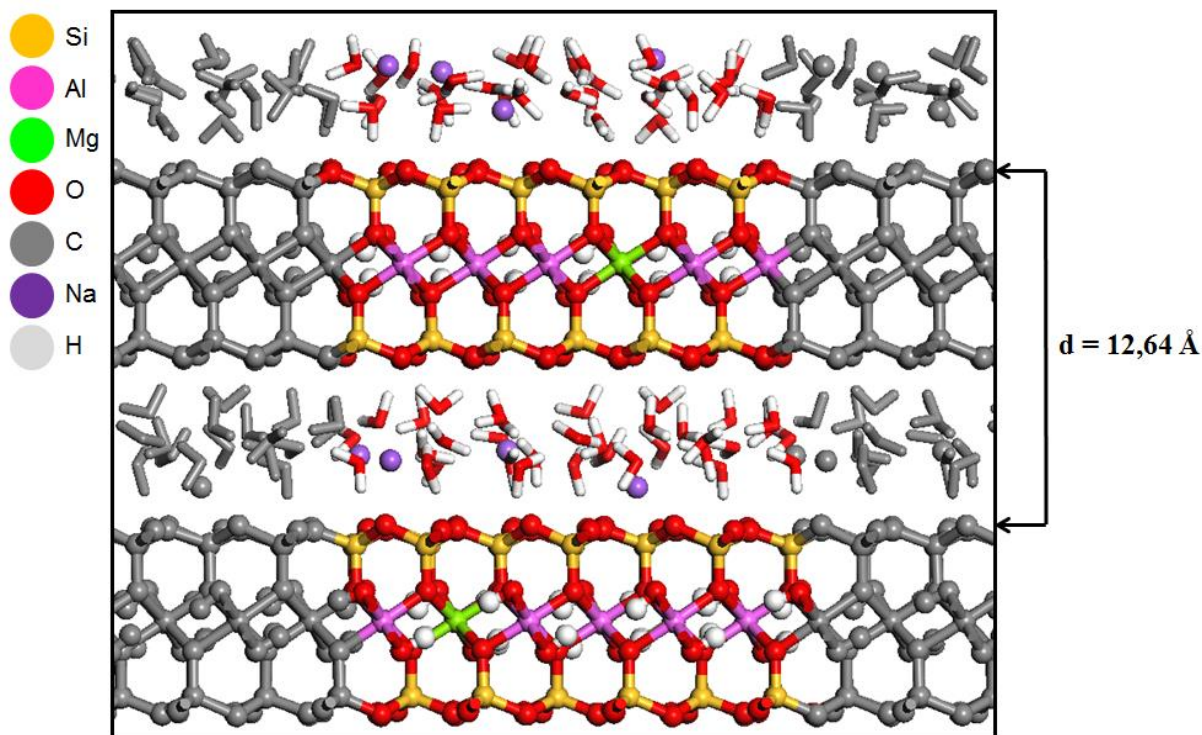


Figura 31 - Imagem da Na-MMT com uma camada de hidratação retirada de 1 ns de simulação computacional de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo b

Dado a confiabilidade dos dados experimentais utilizados para construir o modelo de Na-MMT (TSIPURSKY & DRITS, 1984), e dos parâmetros de carga parcial e do campo de forças utilizados para a simulação do modelo (HEINZ *et al.*, 2005), além de estar de acordo com os dados de espaçamento basal reportados na literatura científica, observa-se que o modelo de Na-MMT preparado é confiável como modelo inicial para a subsequente construção dos complexos Na-MMT/fármacos e os estudos de dinâmica molecular.

A construção dos complexos Na-MMT/fármacos foi realizada com a intercalação dos fármacos no espaço interlamelar da Na-MMT. Com o intuito de manter a neutralidade do sistema, quando necessário, os cátions Na⁺ eram retirados de acordo com a quantidade de moléculas de fármacos adicionadas ao sistema. Para as formas predominantemente protonadas dos fármacos RVT, ODP, DPS e NTT, houve a necessidade de retirar um cátion Na⁺ para cada molécula inserida no sistema.

Para estudar os arranjos dos fármacos no espaço interlamelar da Na-MMT e relacioná-los com o espaçamento basal experimental, construiu-se no máximo quatro complexos diferentes para os fármacos RVT, ODP, DPS e NTT contendo até

quatro moléculas de fármaco em cada galeria interlamelar (duas galerias para cada modelo de Na-MMT/fármaco).

O fármaco 5FU teve populações moleculares predominantemente não-ionizadas, sendo que não houve a necessidade de retirar cátions Na^+ dos espaços interlamelares dos complexos Na-MMT/5FU. Números maiores de moléculas de 5FU em relação aos outros complexos moleculares foram necessários para deslocar as lamelas de Na-MMT visando observar os arranjos dos fármacos e correlacioná-los com o espaçamento basal experimental.

Os fármacos DXZ e CLX tiveram formas protonadas prevalentes no pH do meio reacional aplicado nos experimentos. Contudo, na preparação dos modelos destes complexos não houve a necessidade de retirada dos cátions Na^+ do sistema Na-MMT em função das moléculas de fármaco inseridas, visto que as cargas atômicas calculadas dos modelos dos complexos moleculares mantiveram-se no estado neutro. A explicação para esta questão pode estar relacionada com os parâmetros do campo de forças que reconheceu as cargas positivas nas moléculas de DXZ e CLX sendo deslocadas por áreas conjugadas das moléculas. Este fenômeno de deslocamento de carga positiva em estruturas protonadas já foi relatado no aminoácido arginina devido ao grupo guanidina que possuem pares de elétrons conjugados, justificando o mesmo fenômeno no fármaco CLX (BORDERS *et al.* 1994).

5.4 DINÂMICA MOLECULAR E ANÁLISE DO MODELO Na-MONTMORILONITA/RIVASTIGMINA (Na-MMT/RVT)

A RVT protonada (Figura 32) foi utilizada para a preparação do modelo do complexo Na-MMT/RVT para estudar a interação entre o fármaco e a Na-MMT, e os arranjos moleculares da RVT no espaço interlamelar de Na-MMT. A RVT é um inibidor colinérgico das enzimas butirilcolinesterase e acetilcolinesterase usado para o tratamento da Doença de Alzheimer (BAR-ON *et al.*, 2002).

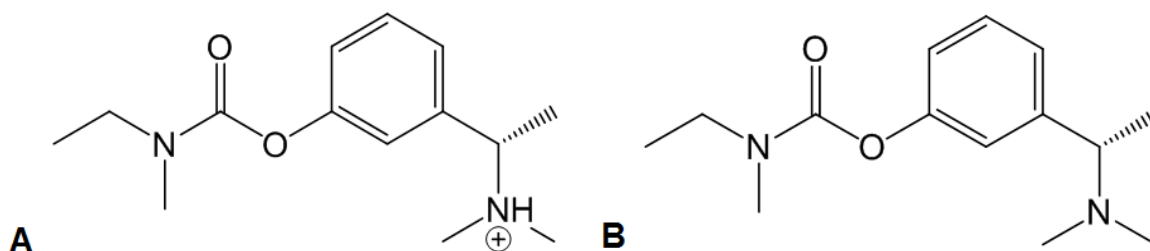


Figura 32 - Formas moleculares do fármaco rivastigmina (RVT) existentes no pH experimental aplicado na intercalação com a Na-MMT. Forma predominante (99,99 %) (A) e forma não predominante (0,01 %) (B)

Para estudar a intercalação e a variação dos arranjos da RVT protonada no espaço interlamelar do complexo Na-MMT/RVT foram preparados quatro modelos diferentes: Na-MMT/RVT1 contendo uma molécula de RVT em galeria interlamelar, Na-MMT/RVT2 contendo duas moléculas de RVT, Na-MMT/RVT3 contendo três moléculas de RVT e Na-MMT/RVT4 contendo quatro moléculas de RVT em cada espaço interlamelar. Estes modelos foram construídos e otimizados com o intuito de observar a distância do espaçamento basal causada por diferentes números de moléculas de RVT.

O tamanho e o volume dos modelos de Na-MMT/RVT são mostrados na Tabela 9. Com o aumento do número de moléculas de RVT, os eixos *a* e *b* se modificaram pouco, mas o eixo *c* da supercélula do sistema aumentou com o número de moléculas. A expansão do eixo *c* estava relacionada principalmente com a mudança nas orientações moleculares e com o aumento do espaçamento basal.

Tabela 9 - Tamanho dos modelos preparados para Na-MMT/RVT

Modelo	<i>a</i> (Å)	<i>b</i> (Å)	<i>c</i> (Å)	Volume (nm ³)
Na-MMT/RVT1	15,47	17,59	26,41	718,66
Na-MMT/RVT2	15,49	17,61	27,87	760,23
Na-MMT/RVT3	15,46	17,58	31,04	843,62
Na-MMT/RVT4	15,48	17,60	34,00	926,32

Uma dinâmica molecular de 1 ns foi realizada com os modelos de Na-MMT/RVT preparados. O espaçamento basal foi observado a cada 50 ps de simulação computacional. Os resultados da observação do espaçamento basal dos modelos de Na-MMT/RVT, assim como a média durante 1 ns são mostrados na Tabela 10.

Tabela 10 - Variação do espaçamento basal dos modelos de Na-MMT/RVT a cada 50 ps e os espaçamentos basais médio durante 1 ns de simulação de dinâmica molecular

Tempo	Espaçamento basal (Å)			
	Na-MMT/RVT1	Na-MMT/RVT2	Na-MMT/RVT3	Na-MMT/RVT4
0	13,03	13,42	14,89	17,67
50	13,11	13,74	15,22	17,64
100	13,09	13,62	15,12	17,67
150	13,34	13,67	15,07	17,68
200	13,25	13,70	15,18	17,66
250	13,22	13,66	15,09	17,72
300	13,18	13,69	15,08	17,83
350	13,15	13,54	15,20	17,76
400	13,18	13,71	15,16	17,95
450	13,16	13,65	15,18	17,61
500	13,18	13,65	15,31	17,48
550	13,22	13,63	15,44	17,48
600	13,21	13,69	15,46	17,54
650	13,18	13,59	15,16	17,44
700	13,22	13,70	15,27	17,52
750	13,17	13,76	15,50	17,65
800	13,16	13,70	15,25	17,59
850	13,18	13,78	15,26	17,53
900	13,15	13,62	15,43	17,63
950	13,17	13,57	15,33	17,38
1000	13,18	13,71	15,34	17,58
Média	13,17	13,65	15,23	17,62

Na-MMT/RVT1 (média = 13,17 Å) e Na-MMT/RVT2 (média = 13,65 Å) apresentaram espaçamento basal inferior a 14 Å onde as moléculas de RVT mostraram arranjo planar em relação à superfície lamelar da Na-MMT enquanto Na-MMT/RVT3 apresentou o espaçamento basal variando de 14,8 Å a 15,7 Å (média = 15,23 Å) com as três moléculas de RVT levemente inclinada na direção da superfície da MMT deslocando a lamela. Isso aumentou a distância do espaçamento basal comparada aos dois modelos anteriores. A Figura 33 mostra as variações dos espaçamentos basais durante 1000 ps (1 ns) de simulação computacional de dinâmica molecular dos modelos de Na-MMT/RVT.

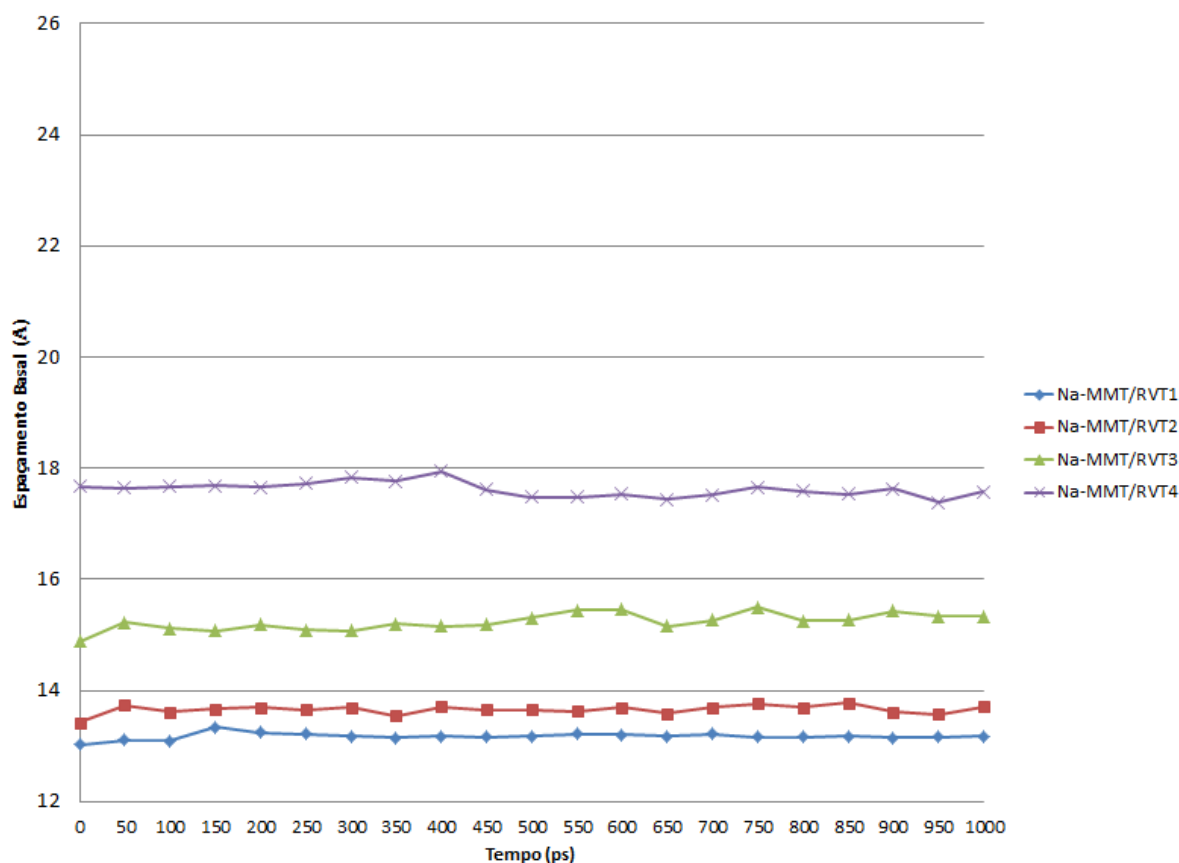


Figura 33 - Gráfico da variação do espaçamento basal da Na-MMT/RVT em 1 ns de simulação de dinâmica molecular

O modelo Na-MMT/RVT4 apresentou o espaçamento basal variando de 17,38 Å a 17,95 Å (média = 17,62 Å) o qual está próximo ao resultado experimental (17,9 Å). Figura 34 mostra a imagem do modelo Na-MMT/RVT4 retirado de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. As quatro moléculas de RVT direcionam o grupo amina protonado para a superfície lamelar da Na-MMT, em que duas moléculas direcionam o grupamento amina protonado para a Lamela 1 e as duas outras moléculas direcionam o grupo amino protonado para a Lamela 2 sugerindo este como o arranjo molecular favorável para deslocar o espaçamento basal para 17,9 Å como ilustrado na Figura 34. As moléculas de RVT adotam uma orientação molecular arranjada verticalmente na direção do eixo *c* formando uma única camada molecular no espaço interlamelar da Na-MMT.

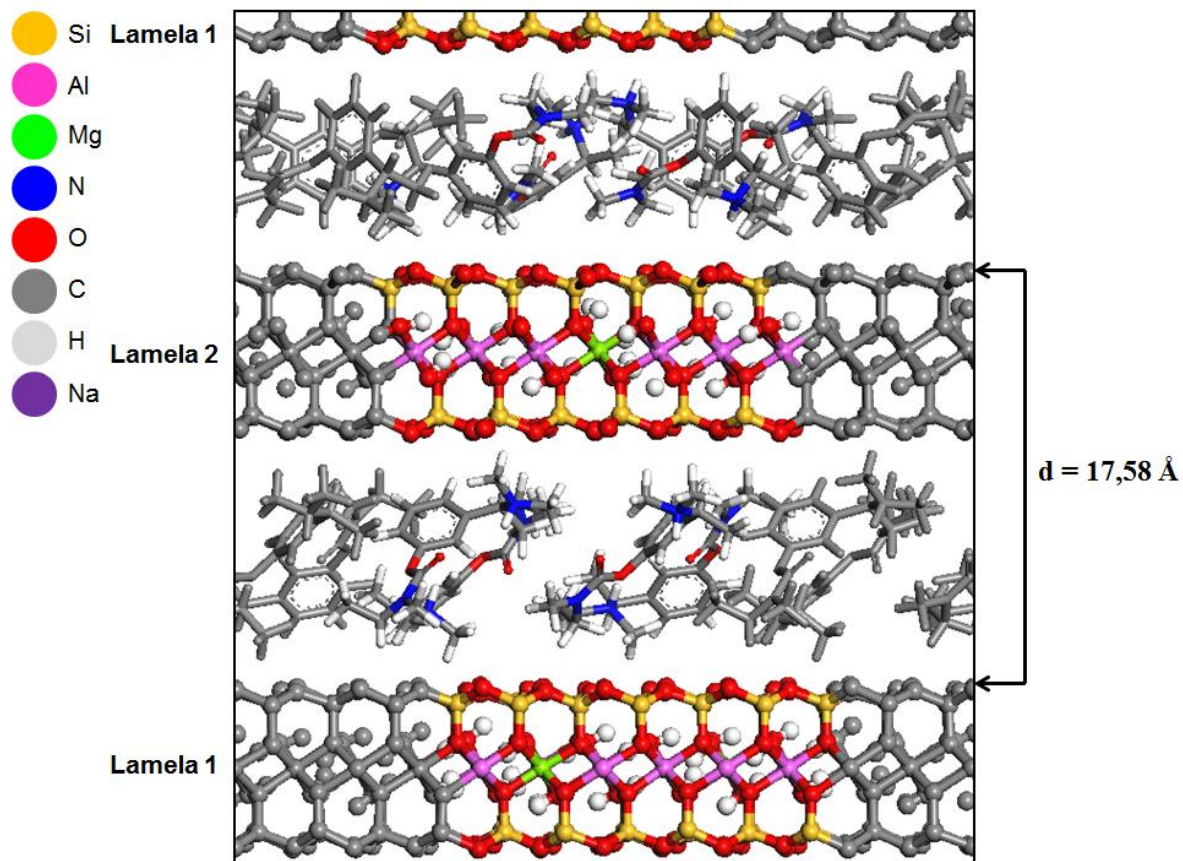


Figura 34 - Imagem do modelo Na-MMT/RVT4 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo *b*

5.5 DINÂMICA MOLECULAR E ANÁLISE DO MODELO Na-MONTMORILONITA/DOXAZOSINA (Na-MMT/DXZ)

A DXZ é um fármaco derivado da quinazolina bloqueador do receptor adrenérgico α_1 usado para o tratamento de pressão hipertensão arterial e retenção urinária associada com a hiperplasia prostática benigna (SHAW *et al.*, 2004).

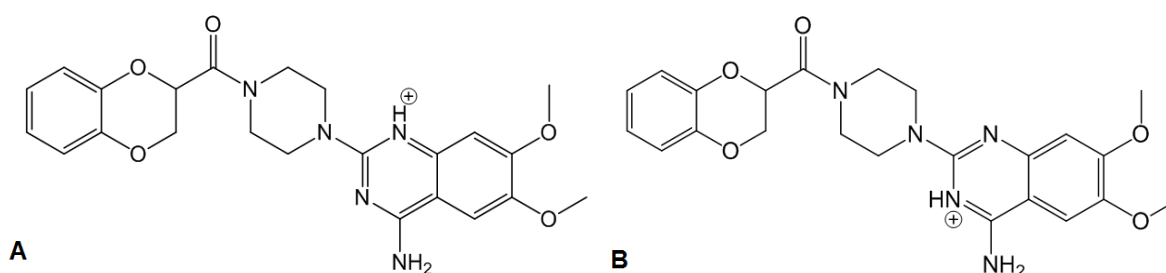


Figura 35 - Formas moleculares do fármaco doxazosina (DXZ) existentes no pH experimental aplicado na intercalação com a Na-MMT. Forma predominante (77,08%) (**A**) e forma não predominante (22,34%) (**B**)

Foram preparados seis modelos para estudar o complexo Na-MMT/DXZ (Na-MMT/DXZ1, Na-MMT/DXZ2, Na-MMT/DXZ3, Na-MMT/DXZ4, Na-MMT/DXZ5, Na-MMT/DXZ6) com o intuito de observar a influência dos arranjos moleculares de DXZ protonada (Figura 35) sobre o espaçamento basal da Na-MMT. Inicialmente preparou-se quatro modelos como para todos os outros complexos moleculares, mas o modelo Na-MMT/DXZ4 não obteve o mesmo espaçamento basal experimental. Assim, construiu-se outros dois modelos (Na-MMT/DXZ5 e Na-MMT/DXZ6) com o intuito de seguir a relação espaçamento basal e arranjo molecular.

O tamanho e o volume dos modelos de Na-MMT/DXZ são mostrados na Tabela 11. Com o aumento do número de moléculas de DXZ, os eixos *a* e *b* modificaram-se pouco, mas o eixo *c* da supercélula do sistema aumentou com o número de moléculas. A expansão do eixo *c* estava relacionada principalmente com a mudança nas orientações moleculares e com o aumento do espaçamento basal.

Tabela 11 - Tamanho dos modelos preparados para Na-MMT/DXZ

Modelo	a (Å)	b (Å)	c (Å)	Volume (nm³)
Na-MMT/DXZ1	15,47	17,59	27,51	748,59
Na-MMT/DXZ2	15,47	17,58	29,40	799,57
Na-MMT/DXZ3	15,46	17,58	34,90	948,53
Na-MMT/DXZ4	15,44	17,56	41,17	1116,22
Na-MMT/DXZ5	15,45	17,58	49,53	1345,28
Na-MMT/DXZ6	15,44	17,57	50,45	1368,61

As dinâmicas moleculares de 1 ns foram realizadas com os modelos de Na-MMT/DXZ preparados. O espaçamento basal foi observado a cada 50 ps de simulação computacional. Os resultados da observação do espaçamento basal dos modelos de Na-MMT/DXZ, assim como a média durante 1 ns são mostrados na Tabela 12.

Tabela 12 - Variação do espaçamento basal dos modelos de Na-MMT/DXZ a cada 50 ps e os espaçamentos basais médio durante 1 ns de simulação de dinâmica molecular

Tempo	Espaçamento basal (Å)					
	Na-MMT/DXZ1	Na-MMT/DXZ2	Na-MMT/DXZ3	Na-MMT/DXZ4	Na-MMT/DXZ5	Na-MMT/DXZ6
0	14,28	14,35	17,26	20,28	21,98	24,00
50	13,56	14,56	17,55	20,17	22,36	24,13
100	13,64	14,56	17,35	20,48	22,81	24,00
150	13,67	14,54	17,39	20,62	22,42	24,03
200	13,72	14,57	17,24	20,40	22,69	23,84
250	13,84	14,52	17,10	20,36	22,83	23,98
300	13,67	14,59	17,00	20,22	22,95	24,39
350	13,71	14,66	16,96	20,61	22,72	23,96
400	13,66	14,52	17,36	20,49	23,02	24,16
450	13,69	14,62	17,10	20,38	23,00	23,91
500	13,80	14,50	16,91	20,36	22,99	24,19
550	13,82	14,57	16,92	20,36	22,99	23,87
600	13,56	14,58	17,01	20,35	22,62	24,03
650	13,83	14,49	17,15	20,44	23,07	23,99
700	13,58	14,54	17,11	20,60	23,05	23,91
750	13,79	14,54	17,31	20,45	22,05	23,93
800	13,83	14,60	17,15	20,24	22,92	23,84
850	13,89	14,64	17,14	20,35	23,03	23,84
900	13,79	14,53	17,13	20,47	22,83	23,87
950	13,77	14,45	16,99	20,52	22,49	23,83
1000	13,67	14,47	17,04	20,52	22,62	23,90
Média	13,75	14,54	17,15	20,41	22,73	23,98

Os modelos Na-MMT/DXZ1 (média = 13,75 Å), Na-MMT/DXZ2 (média = 14,54 Å) e Na-MMT/DXZ3 (média = 17,15 Å) apresentaram o espaçamento basal menor que 18,0 Å (Figura 36) nos quais as moléculas protonadas de DXZ estão dispostas em um arranjo planar sobre as lamelas de Na-MMT. Os modelos Na-MMT/DXZ4 (média = 20,41 Å), Na-MMT/DXZ5 (média = 22,73 Å) e Na-MMT/DXZ6 (média = 23,98 Å) apresentaram o espaçamento basal acima de 20 Å. O espaçamento basal de Na-MMT/DXZ6, que contém seis moléculas de DXZ protonadas, mostrou-se ser próximo ao valor obtido experimentalmente (24,4 Å) (Tabela 2). A Figura 36 mostra as variações dos espaçamentos basais durante 1000 ps (1 ns) de simulação computacional de dinâmica molecular dos modelos de Na-MMT/DXZ.

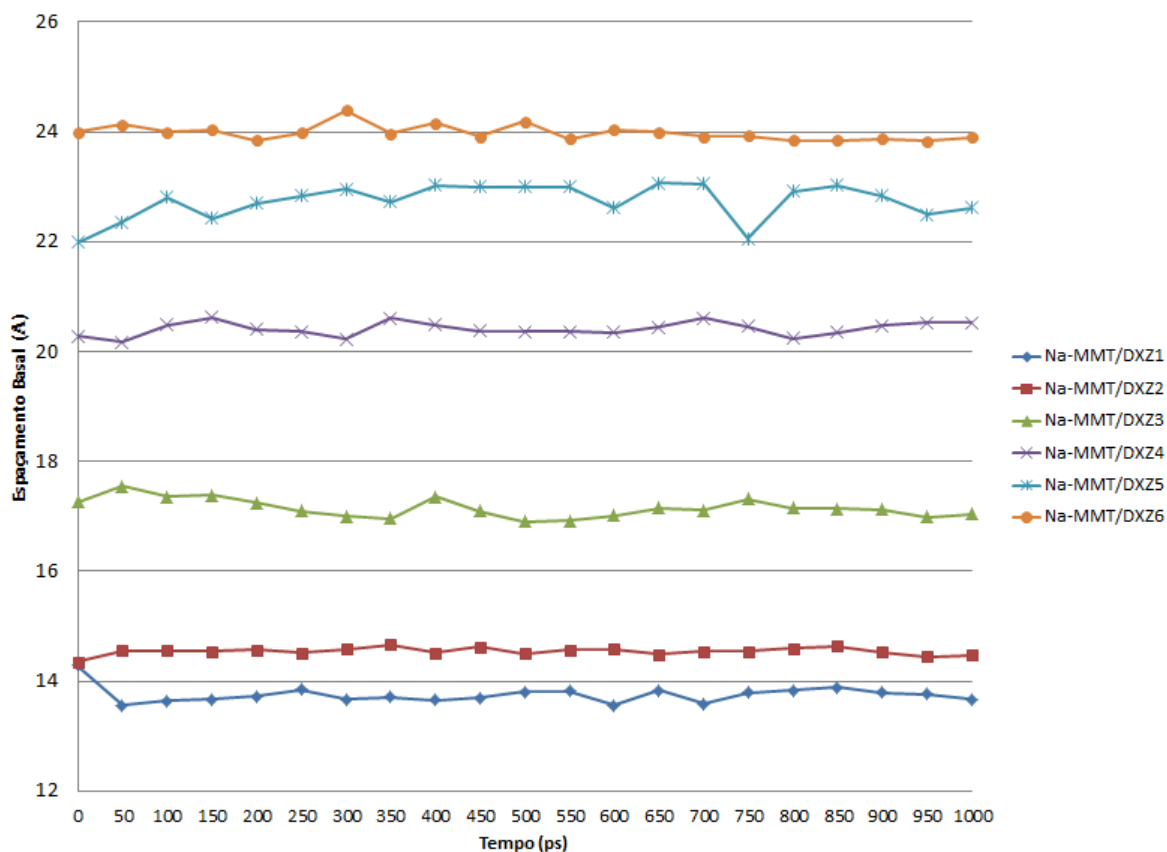


Figura 36 - Gráfico da variação do espaçamento basal da Na-MMT/DXZ em 1 ns de simulação de dinâmica molecular

Na simulação de dinâmica molecular do modelo Na-MMT/DXZ6 o espaçamento basal variou de 23,83 Å a 24,30 Å (média = 23,98 Å). A Figura 37 mostra a imagem do arranjo molecular da DXZ protonada no modelo do complexo Na-MMT/DXZ6 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. O modelo Na-MMT/DXZ6 apresentou um espaçamento basal de 23,98 Å em 1 ns. As moléculas de DXZ protonadas mais próximas à lamela de Na-MMT estão orientadas de forma a direcionar o grupo amina da porção quinazolina à superfície das lamelas.

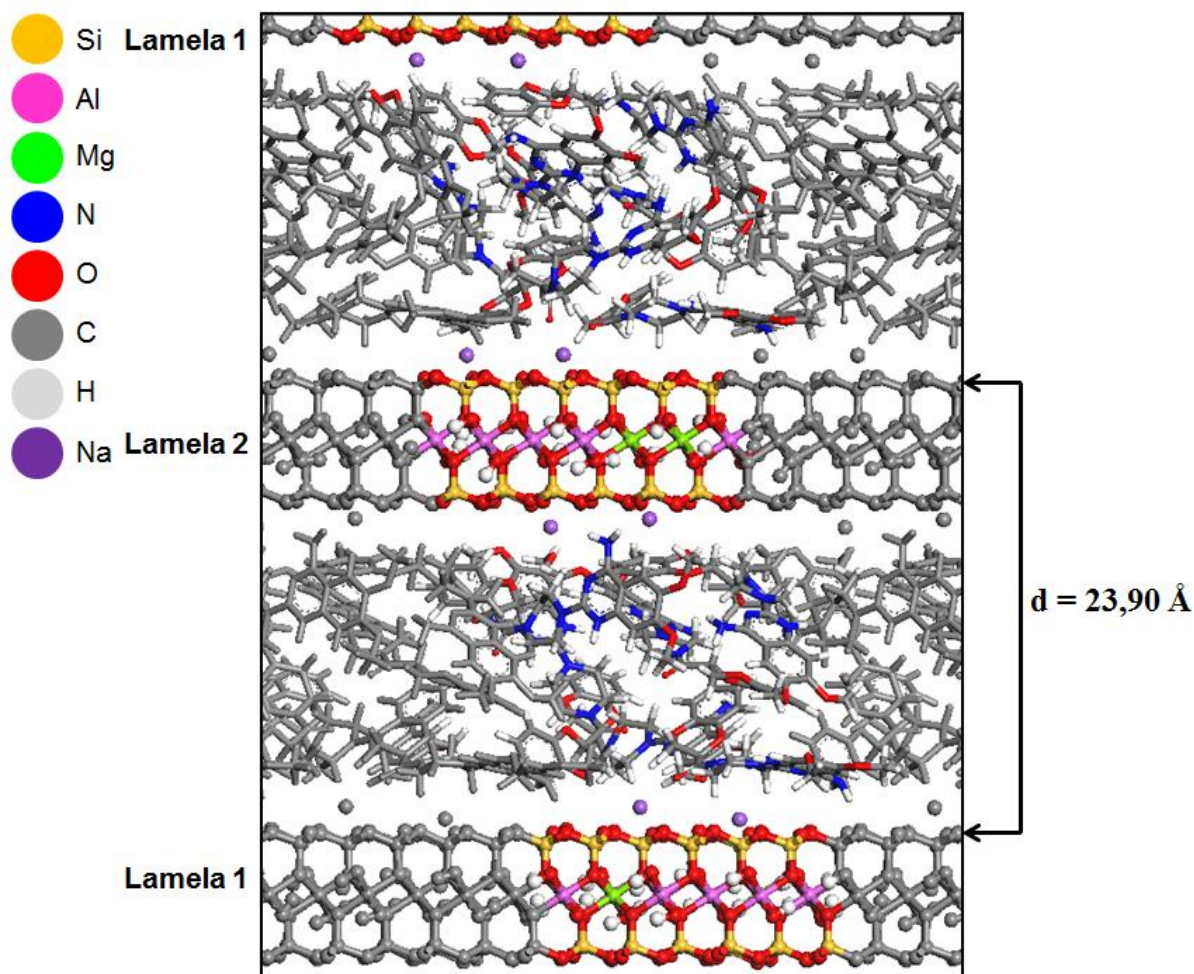


Figura 37 - Imagem do modelo Na-MMT/DXZ6 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo b

5.6 DINÂMICA MOLECULAR E ANÁLISE DO MODELO Na-MONTMORILONITA/5-FLUOROURACIL (Na-MMT/5FU)

O 5FU (Figura 38) é um fármaco derivado pirimidínico inibidor da timidilato sintase atuando na biossíntese de desoxirribonucleotídeos na replicação do DNA, causando depleção da timidina e morte celular, sendo usado como um fármaco antineoplásico (KEVADIYA *et al.*, 2012). Markova e colaboradores estudaram as possíveis microespécies de 5FU em diferentes condições de pH. Este estudo levou a conclusão que a população de 5FU não-ionizada é maior do que populações ionizadas em pH 7,0 (MARKOVA *et al.*, 2010).

A reação de intercalação de 5FU em Na-MMT foi conduzida em meio aquoso em pH $\sim 5,0$ em que a microespécie de 5FU neutra é a população predominante (Tabela 2). Foram construídos quatro modelos do complexo Na-MMT/5FU (Na-

MMT/5FU4, Na-MMT/5FU8, Na-MMT/5FU12, Na-MMT/5FU16, contendo quatro, oito, doze e dezesseis moléculas de 5FU) com número diferente dos outros modelos dos complexos moleculares estudados principalmente porque a 5FU tem o volume ($106,80 \text{ \AA}^3$) menor do que os outros fármacos contendo grupos amina estudados nesse trabalho (Tabela 3). Assim, foi possível observar os arranjos do 5FU e o deslocamento das lamelas no sistema Na-MMT contendo este fármaco.

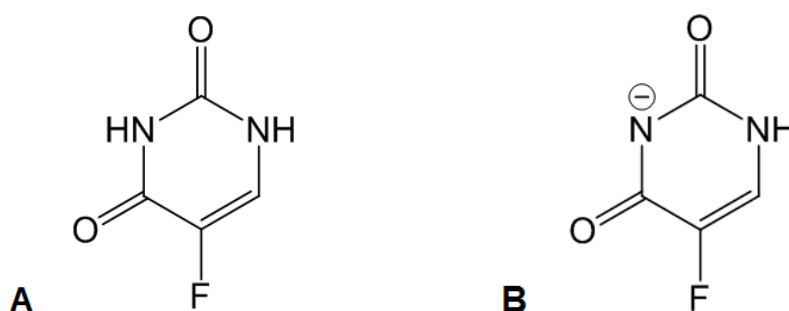


Figura 38 - Formas moleculares do fármaco 5-fluorouracil (5FU) existentes no pH experimental aplicado na intercalação com a Na-MMT. Forma predominante (99,83%) (A) e forma não predominante (0,17%) (B)

O tamanho e o volume dos modelos de Na-MMT/5FU são mostrados na Tabela 13. Com o aumento do número de moléculas de 5FU, os eixos *a* e *b* se modificaram pouco, mas o eixo *c* da supercélula do sistema aumentou com o número de moléculas. A expansão do eixo *c* estava relacionada principalmente com a mudança nas orientações moleculares e com o aumento do espaçamento basal.

Tabela 13 - Tamanho dos modelos preparados para Na-MMT/5FU

Modelo	<i>a</i> (Å)	<i>b</i> (Å)	<i>c</i> (Å)	Volume (nm ³)
Na-MMT/5FU4	15,47	17,59	24,80	674,85
Na-MMT/5FU8	15,49	17,61	29,84	813,97
Na-MMT/5FU12	15,48	17,60	31,97	871,01
Na-MMT/5FU16	15,43	17,55	35,71	967,01

Lin e colaboradores (2002) também realizaram com sucesso a intercalação de 5FU no espaço interlamelar de Na-MMT aplicando condições diferentes (pH 11,6 em NaOH e temperatura de 80°C) daquelas utilizadas no Laboratório de Tecnologia Industrial Farmacêutica da UFRJ (pH 5,0 em água destilada). Os resultados experimentais relatados sobre a intercalação de 5FU nessas condições eram

principalmente por absorção em superfície livre e substituição dos grupos hidroxilas (OH) presentes na superfície lamelar da Na-MMT favorecidos pela temperatura elevada do experimento (LIN *et al.*, 2002). Entretanto, observa-se em nossos estudos de simulação de dinâmica molecular em temperatura de 25°C (298 K) que o mecanismo de intercalação de 5FU foi provavelmente por adsorção em superfície livre e ligação hidrogênio formada pelo átomo de hidrogênio do grupo amina do anel pirimidina com os átomos de oxigênio presentes na superfície lamelar da Na-MMT.

As dinâmicas moleculares de 1 ns foram realizadas com os modelos de Na-MMT/5FU preparados. O espaçamento basal foi observado a cada 50 ps de simulação computacional. Os resultados da observação do espaçamento basal dos modelos de Na-MMT/5FU, assim como a média durante 1 ns são mostrados na Tabela 14.

Tabela 14 - Variação do espaçamento basal dos modelos de Na-MMT/5FU a cada 50 ps e os espaçamentos basais médio durante 1 ns de simulação de dinâmica molecular

Tempo	Espaçamento basal (Å)			
	Na-MMT/5FU4	Na-MMT/5FU8	Na-MMT/5FU12	Na-MMT/5FU16
0	12,31	14,81	15,55	18,40
50	12,50	14,60	15,64	17,71
100	12,40	14,94	15,77	17,83
150	12,55	14,73	15,91	17,75
200	12,36	14,96	15,85	17,86
250	12,49	14,95	15,85	17,72
300	12,45	14,87	15,62	17,89
350	12,40	14,79	16,01	17,81
400	12,41	14,79	15,88	17,92
450	12,48	14,83	15,61	17,77
500	12,37	14,87	15,79	17,95
550	12,40	14,83	15,95	17,78
600	12,31	14,75	15,94	17,74
650	12,37	14,95	15,96	17,80
700	12,48	14,89	15,60	17,98
750	12,47	14,87	15,72	17,81
800	12,39	14,80	15,85	17,86
850	12,44	14,91	15,93	17,82
900	12,41	14,90	15,70	17,84
950	12,42	14,83	15,93	17,79
1000	12,50	14,90	15,68	17,83
Média	12,42	14,84	15,79	17,85

O espaçamento basal do complexo Na-MMT/5FU obtido experimentalmente foi 15,8 Å (Tabela 2). O modelo Na-MMT/5FU4 (média = 12,42 Å) teve o espaçamento basal menor do que 14 Å (Figura 39) mostrando todas as moléculas neutras de 5FU adsorvidas paralelamente formando uma camada de moléculas com orientação planar em relação à superfície lamelar sem formar nenhuma ligação hidrogênio com os átomos de oxigênio lamelar.

As moléculas de 5FU, nos modelos Na-MMT/5FU8 (média = 14,84 Å) e Na-MMT/5FU12 (média = 15,79 Å), aumentaram a distância do espaçamento basal da Na-MMT na qual as moléculas de 5FU estão adsorvidas pela interação do grupo amina do anel pirimidina sobre a superfície de Na-MMT, formando ligação hidrogênio com os átomos de oxigênio presentes na superfície.

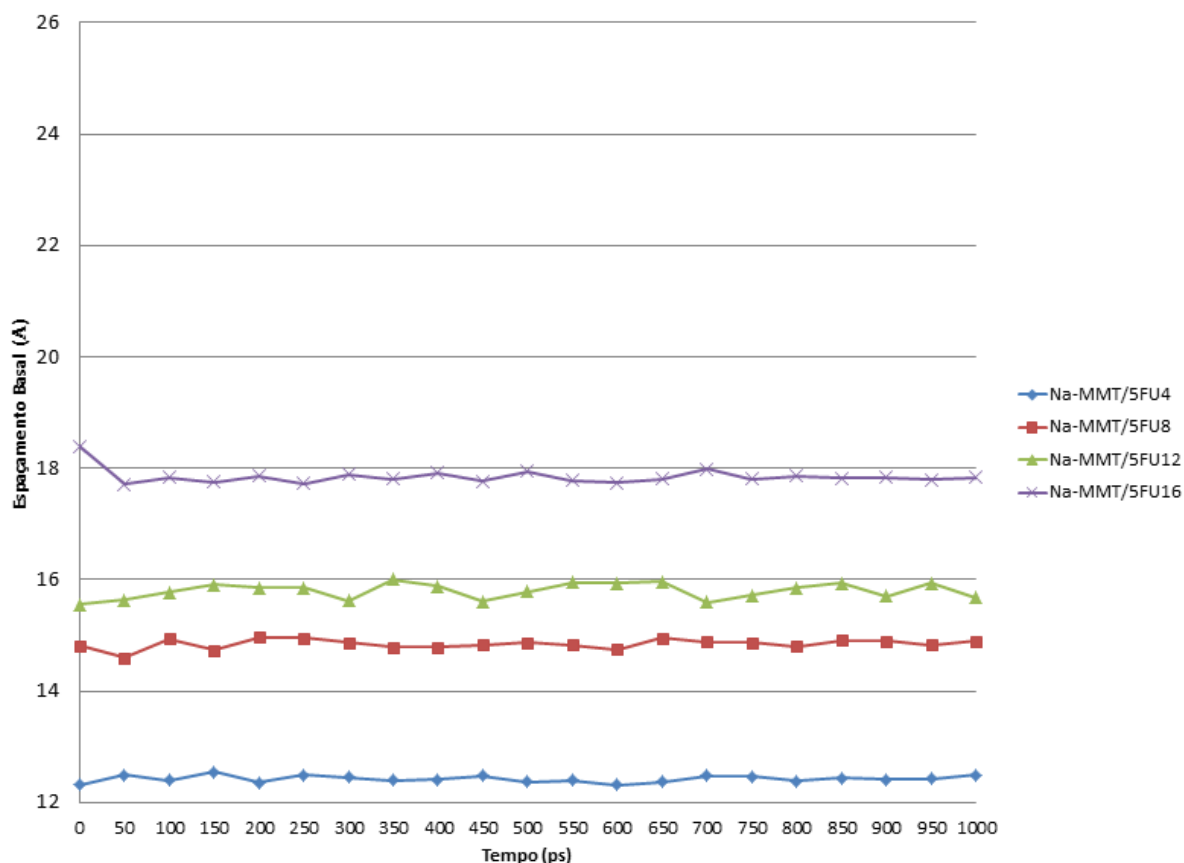


Figura 39 - Gráfico da variação do espaçamento basal da Na-MMT/5FU em 1 ns de simulação de dinâmica molecular

O modelo Na-MMT/5FU12 mostra espaçamento basal muito similar ao resultado obtido experimentalmente variando de 15,04 Å a 16,01 Å em 1 ns de simulação de dinâmica molecular. O modelo Na-MMT/5FU16 (média = 17,85 Å)

variou dentro da faixa de 18 Å onde as moléculas de 5FU realizaram ligação hidrogênio com os átomos de oxigênio da superfície lamelar. A Figura 40 mostra o imagem do modelo Na-MMT/5FU12 em 1 ns de dinâmica molecular.

O 5FU foi o único fármaco intercalado que, nas condições experimentais aplicadas, apresentou maior população de compostos neutros do que protonados. Todos os outros fármacos intercalados (RVT, DXZ, CHL, ODP, DPS, NTT) apresentaram maior microespécie no estado protonado. Isto indica a importância de fármacos contendo aminas protonados para a intercalação com Na-MMT, mas também demonstra que os fármacos neutros podem ser absorvidos no espaço interlamelar.

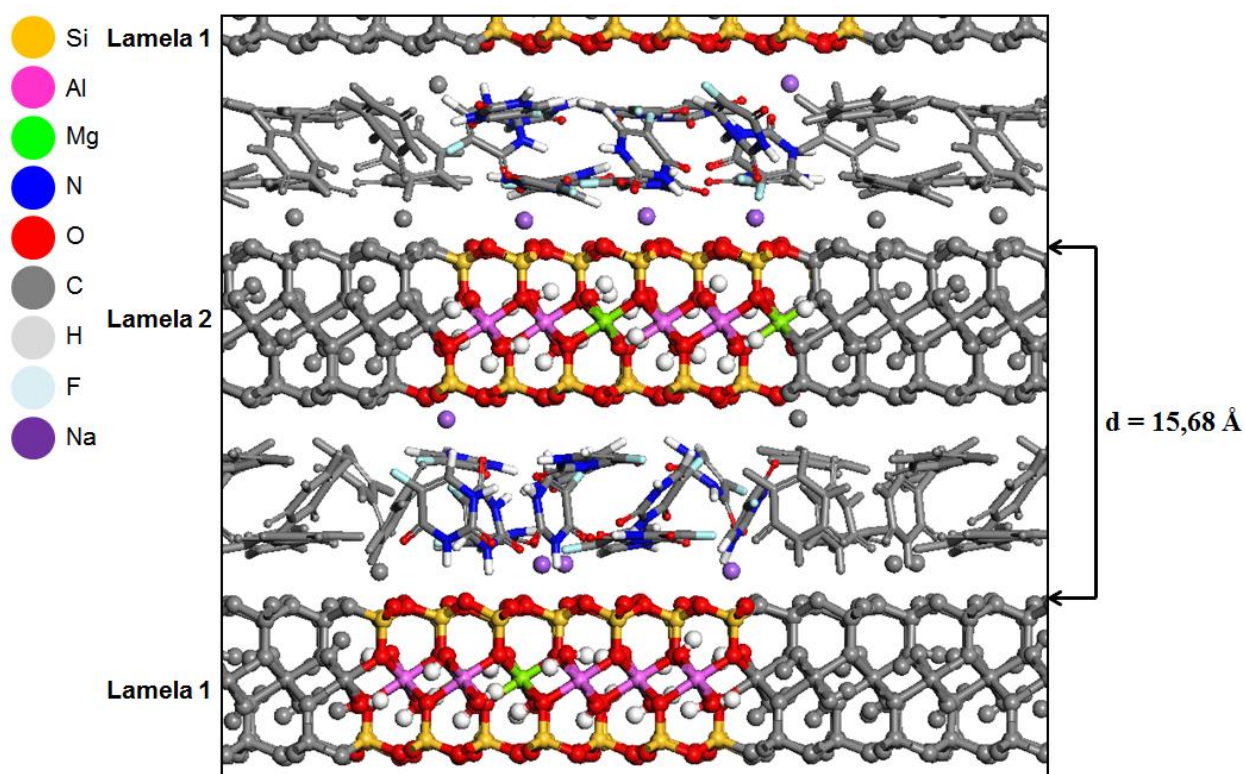


Figura 40 - Imagem do modelo Na-MMT/5FU12 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo *b*

5.7 DINÂMICA MOLECULAR E ANÁLISE DO MODELO Na-MONTMORILONITA/CLOREXIDINA (Na-MMT/CLX)

A CLX (Figura 41) é um fármaco catiônico contendo uma estrutura biguanidina usado como antimicrobiano. Meng e colaboradores (2009) reportaram a

intercalação de CLX em Na-MMT e sua atividade antimicrobiana contra uma grande variedade de microorganismos inibindo o crescimento de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (MENG *et al.*, 2009).

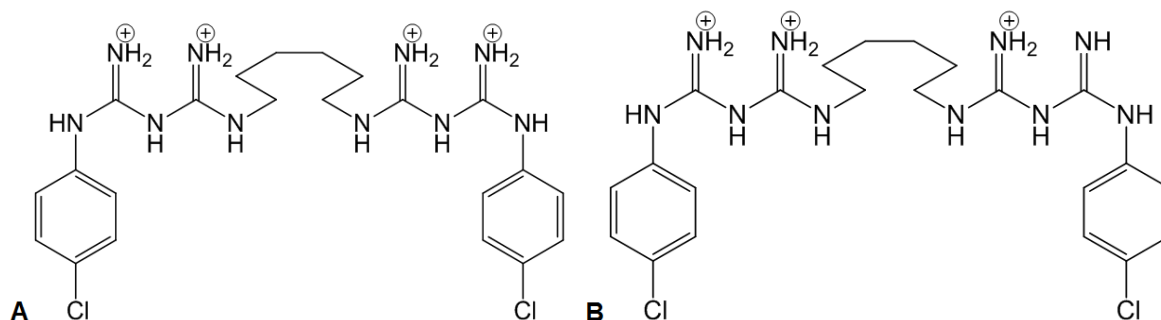


Figura 41 - Formas moleculares do fármaco cloxacilina (CLX) existentes no pH experimental aplicado na intercalação com a Na-MMT. Forma predominante (99,76%) (A) e forma não predominante (0,20%) (B)

A reação de intercalação conduzida no TIF foi realizada em meio aquoso em pH ~5,0 onde a CLX protonada é a microespécie predominante (Figura 41). Preparou-se quatro modelos do complexo Na-MMT/CLX (Na-MMT/CLX1, Na-MMT/CLX2, Na-MMT/CLX3 e Na-MMT/CLX4) com números diferentes de moléculas de CLX. O espaçamento basal experimental obtido do complexo Na-MMT/CLX é 17,5 Å (Tabela 2).

O tamanho e o volume dos modelos de Na-MMT/CLX são mostrados na Tabela 15. Com o aumento do número de moléculas de CLX, os eixos *a* e *b* se modificaram pouco, mas o eixo *c* da supercélula do sistema aumentou com o número de moléculas. A expansão do eixo *c* estava relacionada principalmente com a mudança nas orientações moleculares e com o aumento do espaçamento basal.

Tabela 15 - Tamanho dos modelos preparados para Na-MMT/CLX

Modelo	<i>a</i> (Å)	<i>b</i> (Å)	<i>c</i> (Å)	Volume (nm ³)
Na-MMT/CLX1	15,48	17,60	28,76	783,56
Na-MMT/CLX2	15,46	17,58	32,38	875,42
Na-MMT/CLX3	15,46	17,57	38,21	1037,90
Na-MMT/CLX4	15,44	17,55	45,25	1226,14

As dinâmicas moleculares de 1 ns foram realizadas com os modelos de Na-MMT/CLX preparados. O espaçamento basal foi observado a cada 50 ps de

simulação computacional. Os resultados da observação do espaçamento basal dos modelos de Na-MMT/CLX, assim como a média durante 1 ns são mostrados na Tabela 16.

Tabela 16 - Variação do espaçamento basal dos modelos de Na-MMT/CLX a cada 50 ps e os espaçamentos basais médio durante 1 ns de simulação de dinâmica molecular

Tempo	Espaçamento basal (Å)			
	Na-MMT/CLX1	Na-MMT/CLX2	Na-MMT/CLX3	Na-MMT/CLX4
0	13,40	15,74	18,13	21,73
50	13,90	15,83	18,08	20,87
100	13,89	15,87	18,15	20,84
150	13,82	16,08	17,95	20,75
200	13,81	15,98	18,05	20,75
250	13,86	15,97	18,14	21,02
300	13,66	16,12	17,99	20,84
350	13,92	16,02	18,26	21,02
400	13,71	15,75	18,08	20,88
450	13,79	15,79	18,00	20,61
500	13,79	15,68	18,01	20,61
550	13,73	16,08	18,20	20,62
600	13,64	16,03	17,90	20,96
650	13,62	15,70	18,06	20,79
700	13,53	16,07	18,09	21,19
750	13,63	15,90	18,27	20,85
800	13,69	15,78	18,16	21,03
850	13,61	15,78	17,92	21,08
900	13,67	15,87	18,04	20,67
950	13,69	15,96	17,94	20,95
1000	13,72	15,88	18,04	20,83
Média	13,71	15,89	18,07	20,90

O modelo Na-MMT/CLX1 apresentou o espaçamento basal menor do que 14 Å (média = 13,71 Å) (Figura 42) com as moléculas de CLX adotando um arranjo planar adsorvido na superfície de Na-MMT. O modelo Na-MMT/CLX2 mostrou o espaçamento basal variando de 15,6 Å a 16,1 Å (média = 15,89 Å) com moléculas de CLX adotando uma orientação lateral em monocamada de fármacos na galeria interlamelar.

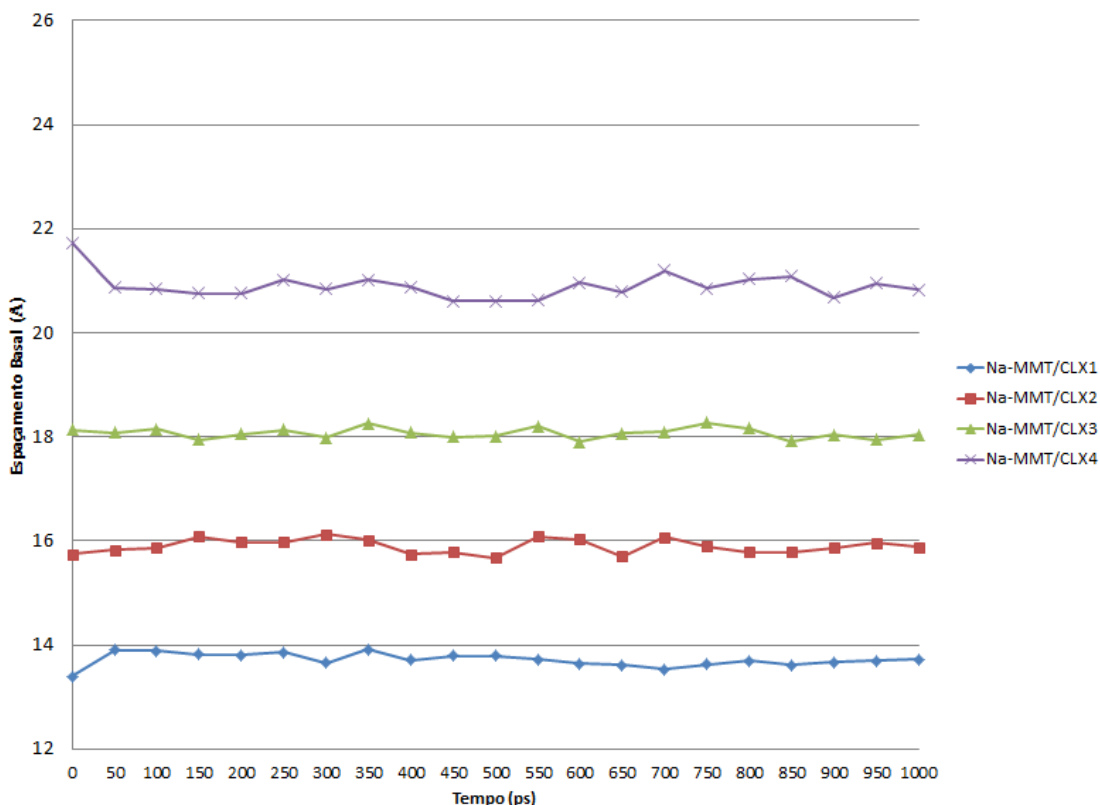


Figura 42 - Gráfico da variação do espaçamento basal da Na-MMT/CLX em 1 ns de simulação de dinâmica molecular

O modelo Na-MMT/CLX3 apresentou o espaçamento basal variando de 17,8 Å a 18,3 Å (média = 18,07 Å) com as moléculas de CLX adotando um arranjo em monocamada, sendo que cada grupo guanidina da molécula interage com diferentes lamelas da Na-MMT, ou seja, um grupo guanidina interage com a lamela inferior e o outro com a lamela superior (Figura 43). Este modelo tem o espaçamento basal mais próximo do resultado experimental (17,5 Å) entre os modelos construídos do complexo Na-MMT/CLX. As moléculas de CLX podem formar interações por ligação hidrogênio com os átomos de oxigênio da superfície lamelar como também interações íon-dipolo devido à protonação dos grupos aminas.

O modelo Na-MMT/CLX4 apresentou uma variação do espaçamento basal de 20,6 Å a 21,7 Å (média = 20,09 Å), assim estando acima do resultado experimental (Tabela 2).

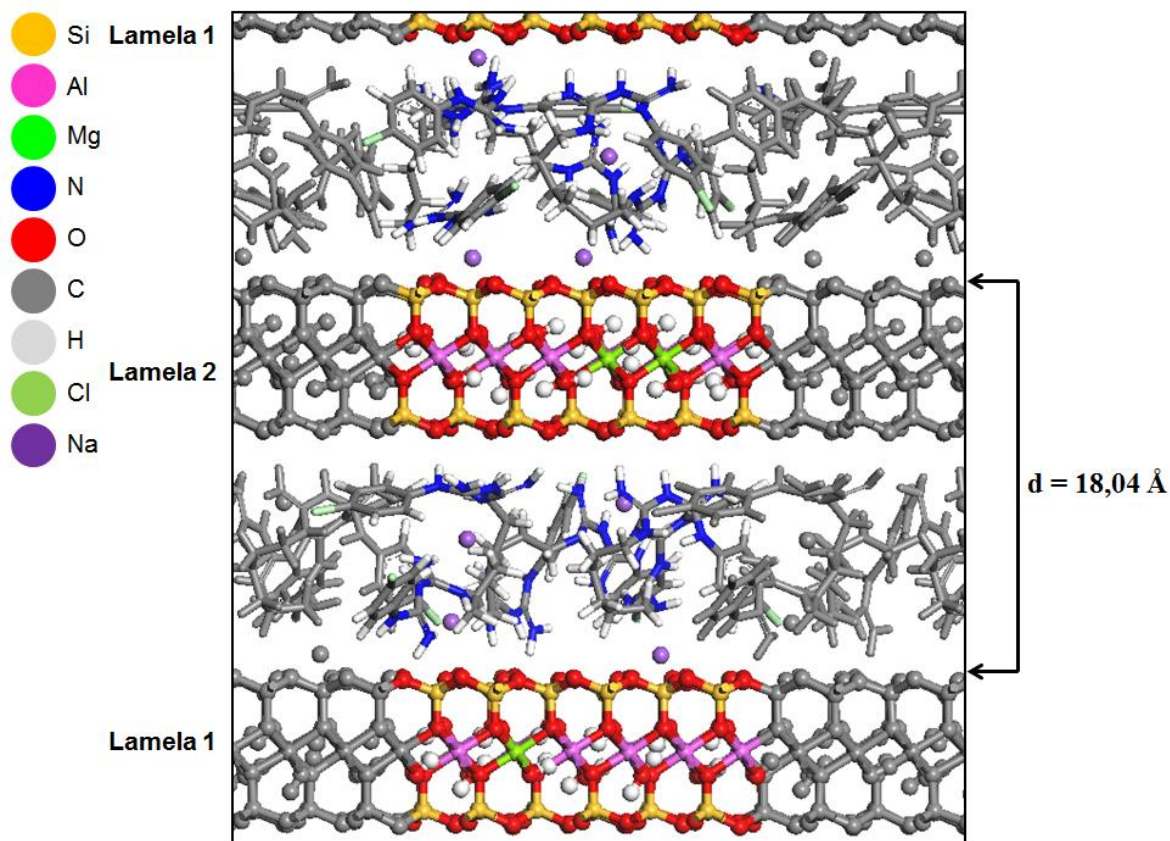


Figura 43 - Imagem do modelo Na-MMT/CLX3 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo b

5.8 DINÂMICA MOLECULAR E ANÁLISE DO MODELO Na-MONTMORILONITA/OCTIL DIMETIL PABA (Na-MMT/ODP)

O ODP (Figura 44) é um composto ativo contendo um grupamento éster capaz de filtrar raios UV com absorvidade na faixa do UV-B (290-320 nm) utilizado como ingrediente em alguns filtros solares (TOWNSHEND *et al.*, 2002).

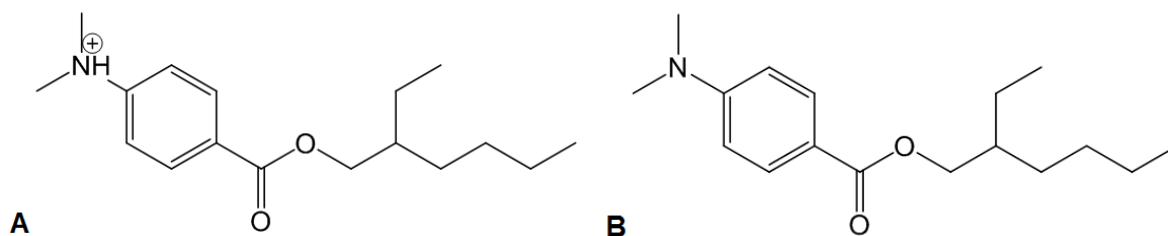


Figura 44 - Formas moleculares do ativo farmacêutico octil dimetil PABA (ODP) existentes no pH experimental aplicado na intercalação com a Na-MMT. Forma predominante (99,22%) (A) e forma menos predominante (0,78%) (B)

A reação de intercalação do ODP em Na-MMT foi conduzida em meio contendo ácido acético:água (2:1) em pH ~0,8, onde as moléculas de ODP protonadas são a microespécie molecular predominante (Tabela 3). Construiu-se quatro modelos do complexo Na-MMT/ODP (Na-MMT/ODP1, Na-MMT/ODP2, Na-MMT/ODP3 e Na-MMT/ODP4) com diferentes números de moléculas de ODP. O espaçamento basal obtido experimentalmente foi 15,2 Å (Tabela 2).

O tamanho e o volume dos modelos de Na-MMT/ODP são mostrados na Tabela 17. Com o aumento do número de moléculas de ODP, os eixos *a* e *b* se modificaram pouco, mas o eixo *c* da supercélula do sistema aumentou com o número de moléculas. A expansão do eixo *c* estava relacionada principalmente com a mudança nas orientações moleculares e com o aumento do espaçamento basal.

Tabela 17 - Tamanho dos modelos preparados para Na-MMT/ODP

Modelo	<i>a</i> (Å)	<i>b</i> (Å)	<i>c</i> (Å)	Volume (nm³)
Na-MMT/ODP1	15,46	17,58	26,93	731,92
Na-MMT/ODP2	15,46	17,59	27,75	754,63
Na-MMT/ODP3	15,49	17,61	32,22	878,89
Na-MMT/ODP4	15,44	17,56	39,69	1076,10

As dinâmicas moleculares de 1 ns foram realizadas com os modelos de Na-MMT/ODP preparados. O espaçamento basal foi observado a cada 50 ps de simulação computacional. Os resultados da observação do espaçamento basal dos modelos de Na-MMT/ODP, assim como a média durante 1 ns são mostrados na Tabela 18.

Tabela 18 - Variação do espaçamento basal dos modelos de Na-MMT/ODP a cada 50 ps e os espaçamentos basais médio durante 1 ns de simulação de dinâmica molecular

Tempo	Espaçamento basal (Å)			
	Na-MMT/ODP1	Na-MMT/ODP2	Na-MMT/ODP3	Na-MMT/ODP4
0	14,28	13,94	15,71	18,17
50	13,56	13,60	15,69	17,90
100	13,64	13,61	15,71	18,09
150	13,67	13,53	15,69	18,15
200	13,72	13,61	15,73	18,04
250	13,84	13,55	15,66	17,81
300	13,67	13,58	15,63	18,09
350	13,71	13,56	15,76	18,17
400	13,66	13,58	15,51	18,15
450	13,69	13,61	15,60	17,89
500	13,80	13,58	15,50	17,85
550	13,82	13,58	15,70	17,62
600	13,56	13,60	15,72	17,87
650	13,83	13,54	15,75	17,91
700	13,58	13,55	15,77	18,16
750	13,79	13,61	15,69	18,26
800	13,83	13,66	15,73	18,32
850	13,89	13,59	15,68	18,30
900	13,79	13,61	15,48	17,97
950	13,77	13,56	15,72	18,28
1000	13,67	13,53	15,87	18,25
Média	13,75	13,59	15,68	18,06

Os modelos Na-MMT/ODP1 (média = 13,75 Å) e Na-MMT/ODP2 (média = 13,59 Å) apresentam espaçamento basal próximo a 14 Å, menor que o valor obtido experimentalmente, sendo que as moléculas de ODP adotaram um arranjo planar adsorvido sobre a superfície lamelar da Na-MMT. A variação do espaçamento basal dos modelos de Na-MMT/ODP é apresentada na Figura 45.

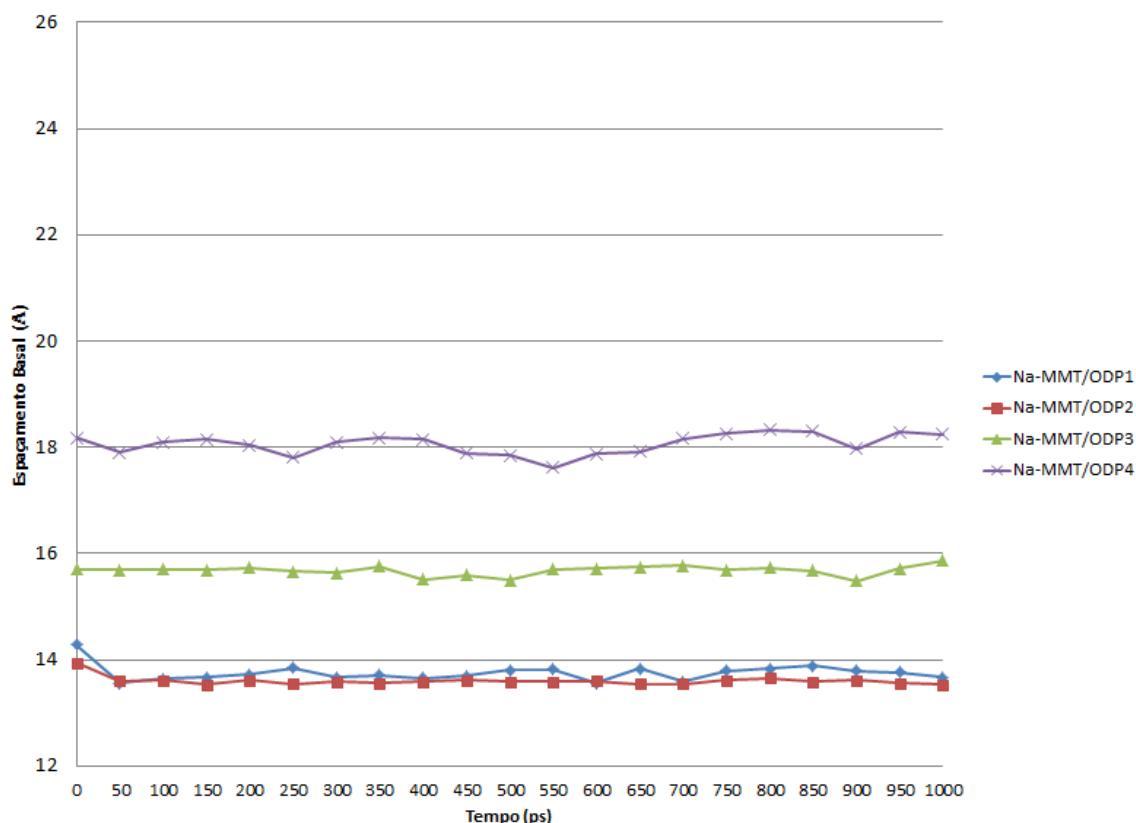


Figura 45 - Gráfico da variação do espaçamento basal da Na-MMT/ODP em 1 ns de simulação de dinâmica molecular

O modelo Na-MMT/ODP3 mostrou o espaçamento basal variando de 15,3 Å a 15,9 Å (média = 15,68 Å) a qual é o mais próximo ao resultado obtido experimentalmente em relação aos outros modelos do complexo Na-MMT/ODP (Figura 46). Neste modelo as moléculas de ODP adotam uma orientação lateral em monocamada podendo interagir com as lamelas da Na-MMT por ligação hidrogênio e íon-dipolo.

O modelo Na-MMT/ODP4 mostrou o espaçamento basal próximo a 18 Å (média = 18,06 Å) no momento de 1 ns de simulação de dinâmica molecular apresentando sobreposição de moléculas de ODP, arranjo este já em formação de bicamada de fármacos no espaço interlamelar.

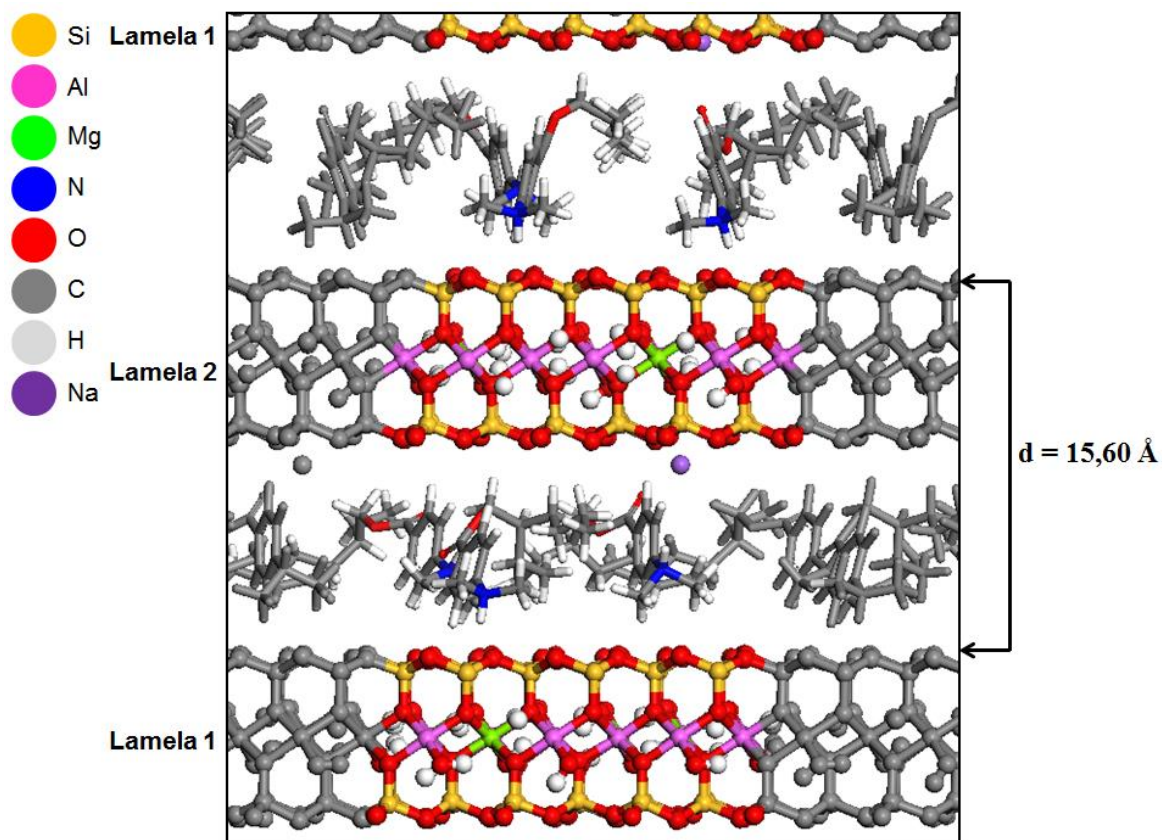


Figura 46 - Imagem do modelo Na-MMT/ODP3 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo b

5.9 DINÂMICA MOLECULAR E ANÁLISE DO MODELO Na-MONTMORILONITA/DAPSONA (Na-MMT/DPS)

A DPS (Figura 47) é um fármaco utilizado para o tratamento de uma diversidade de doenças incluindo hanseníase, tuberculose, malária e pneumonia relacionada com a AIDS (LEMMER *et al.*, 2012). A reação de intercalação da DPS em Na-MMT realizada no laboratório TIF foi conduzida em meio contendo HCl 1N em pH $\sim 2,0$ onde a DPS protonada é a microespécie molecular predominante (Tabela 3).

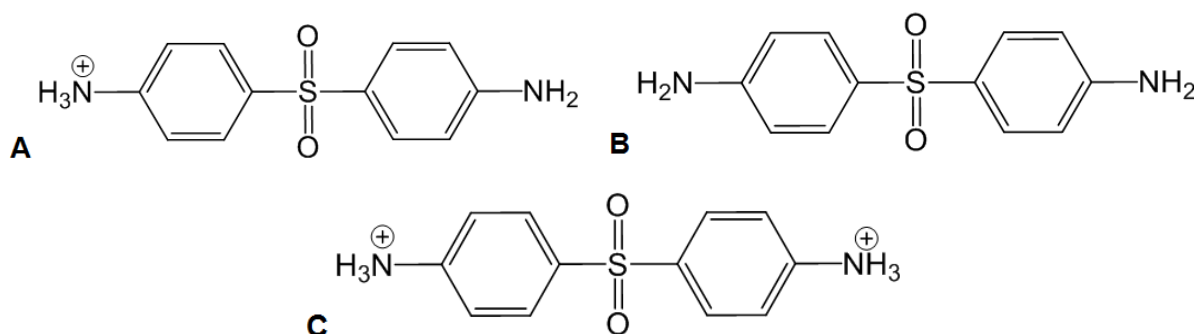


Figura 47 - Formas moleculares do fármaco dapsona (DPS) existentes no pH experimental aplicado na intercalação com a Na-MMT. Forma predominante (56,22%) (**A**), e formas menos predominantes (22,81%) (**B**) e (20,97%) (**C**)

Preparou-se quatro modelos distintos do complexo Na-MMT/DPS (Na-MMT/DPS1, Na-MMT/DPS2, Na-MMT/DPS3 e Na-MMT/DPS4) apresentando números diferentes de moléculas de DPS. O espaçamento basal obtido experimentalmente do complexo Na-MMT/DPS foi 15,7 Å (Tabela 2).

O tamanho e o volume dos modelos de Na-MMT/DPS são mostrados na Tabela 19. Com o aumento do número de moléculas de DPS, os eixos *a* e *b* se modificaram pouco, mas o eixo *c* da supercélula do sistema aumentou com o número de moléculas. A expansão do eixo *c* estava relacionada principalmente com a mudança nas orientações moleculares e com o aumento do espaçamento basal.

Tabela 19 - Tamanho dos modelos preparados para Na-MMT/DPS

Modelo	<i>a</i> (Å)	<i>b</i> (Å)	<i>c</i> (Å)	Volume (nm ³)
Na-MMT/DPS1	15,47	17,60	29,16	793,94
Na-MMT/DPS2	15,48	17,60	27,37	745,69
Na-MMT/DPS3	15,47	17,58	32,07	872,18
Na-MMT/DPS4	15,55	17,69	30,38	835,69

As dinâmicas moleculares de 1 ns foram realizadas com os modelos de Na-MMT/DPS preparados. O espaçamento basal foi observado a cada 50 ps de simulação computacional. Os resultados da observação do espaçamento basal dos modelos de Na-MMT/DPS, assim como a média durante 1 ns são mostrados na Tabela 20.

Tabela 20 - Variação do espaçamento basal dos modelos de Na-MMT/DPS a cada 50 ps e os espaçamentos basais médio durante 1 ns de simulação de dinâmica molecular

Tempo	Espaçamento basal (Å)			
	Na-MMT/DPS1	Na-MMT/DPS2	Na-MMT/DPS3	Na-MMT/DPS4
0	14,28	13,94	15,41	16,59
50	13,56	13,60	15,57	16,49
100	13,64	13,61	15,41	16,70
150	13,67	13,53	15,44	16,89
200	13,72	13,61	15,54	17,14
250	13,84	13,55	15,58	17,03
300	13,67	13,58	15,56	17,04
350	13,71	13,56	15,68	16,98
400	13,66	13,58	15,49	17,09
450	13,69	13,61	15,50	17,01
500	13,80	13,58	15,58	16,99
550	13,82	13,58	15,75	17,09
600	13,56	13,60	15,59	17,23
650	13,83	13,54	15,86	17,06
700	13,58	13,55	15,65	17,03
750	13,79	13,61	15,65	17,03
800	13,83	13,66	15,59	17,16
850	13,89	13,59	15,45	17,03
900	13,79	13,61	15,37	17,09
950	13,77	13,56	15,51	17,07
1000	13,67	13,53	15,46	17,04
Média	13,75	13,59	15,55	16,99

Os modelos Na-MMT/DPS1 (média = 13,75 Å) e Na-MMT/DPS2 (média = 13,59 Å) apresentaram um espaçamento basal próximo a 14 Å (Figura 48) sendo que as moléculas de DPS adotam um arranjo planar adsorvidas na superfície lamelar da Na-MMT. O modelo Na-MMT/DPS3 um espaçamento basal variando de 15,41 Å a 15,86 Å (média = 15,55 Å) no qual as moléculas de DPS adotam um arranjo inclinado formando uma monocamada de fármacos com os grupos amina direcionados para o plano lamelar.

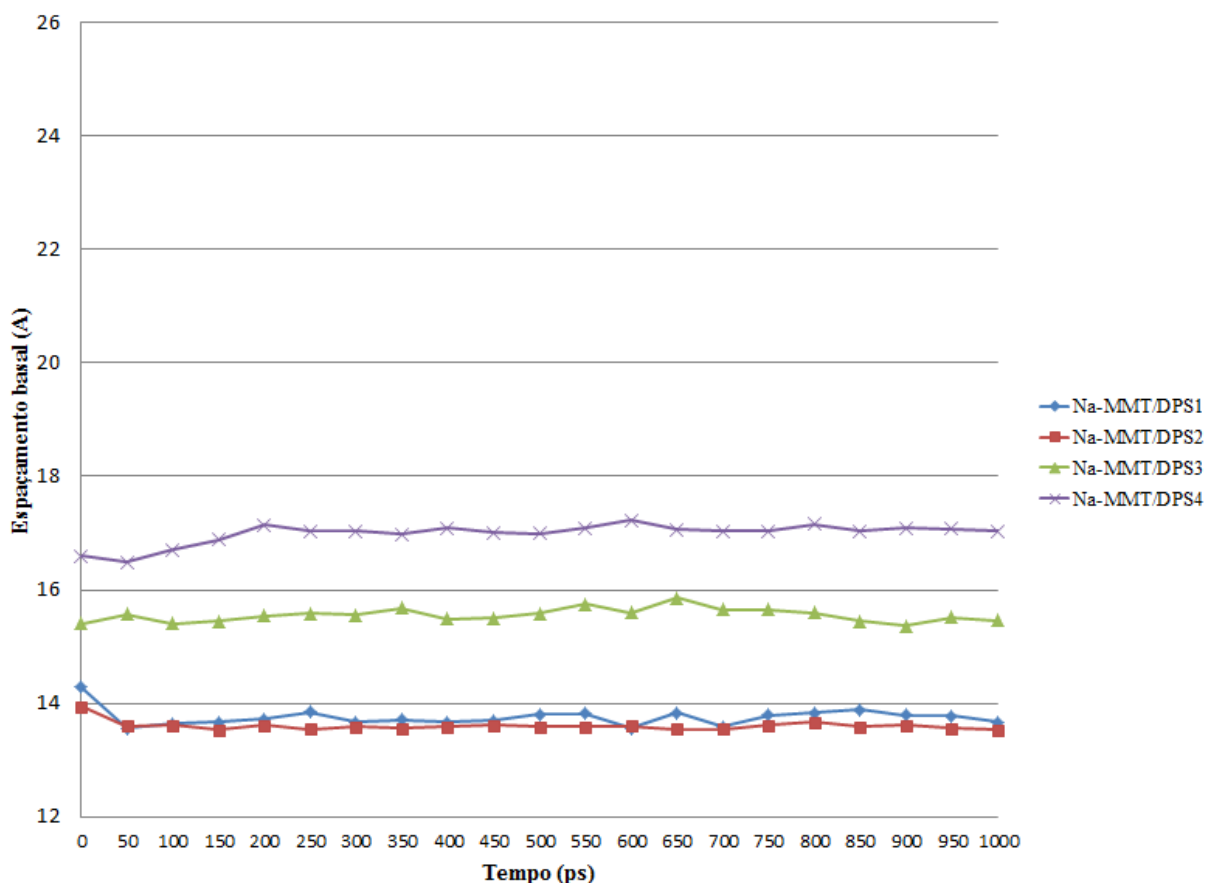


Figura 48 - Gráfico da variação do espaçamento basal da Na-MMT/DPS em 1 ns de simulação de dinâmica molecular

O modelo Na-MMT/DPS4 apresentou o espaçamento basal variando de 16,49 Å a 17,23 Å (média = 16,99 Å) o qual mostrou o espaçamento basal de 17,04 Å em 1 ns de simulação de dinâmica molecular. O arranjo molecular da DPS no modelo Na-MMT/DPS3 apresenta a mesma orientação observada no modelo Na-MMT/DPS4, mas o espaçamento basal apresentado pelo modelo Na-MMT/DPS3 foi o mais próximo ao resultado experimental (Tabela 2). Este é o provável arranjo molecular das moléculas de DPS na galeria interlamelar do complexo Na-MMT/DPS. A Figura 49 mostra uma imagem retirada de 1 ns de dinâmica molecular do modelo Na-MMT/DPS3.

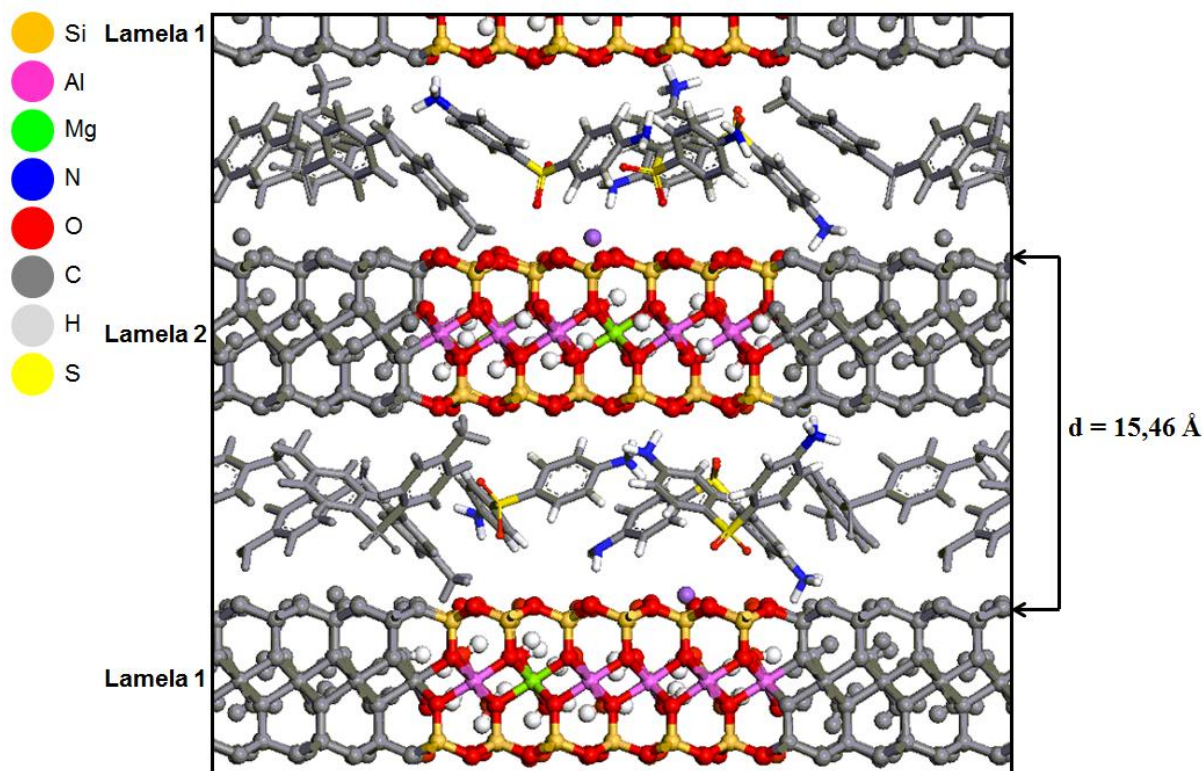


Figura 49 - Imagem do modelo Na-MMT/DPS3 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo *b*

5.10 DINÂMICA MOLECULAR E ANÁLISE DO MODELO Na-MONTMORILONITA/NISTATINA (Na-MMT/NTT)

O NTT (Figura 50) é um fármaco poliênico usado para tratar infecções causadas por fungos (LOPES *et al.*, 2002). As reações de intercalação de NTT em Na-MMT foram conduzidas em meio contendo ácido acético 0,9% em pH ~2,8 onde a NTT protonada é a microespécie predominante (Tabela 3).

O espaçamento basal obtido experimentalmente do complexo Na-MMT/NTT foi 16,9 Å (Tabela 2). Pupe e colaboradores (2011) realizaram com sucesso a intercalação da NTT em Na-MMT mostrando o potencial do sistema Na-MMT/NTT como carreador para liberação de fármacos (PUPE *et al* 2011). Quatro modelos do complexo Na-MMT/NTT (Na-MMT/NTT1, Na-MMT/NTT2, Na-MMT/NTT3 e Na-MMT/NTT4) foram preparados com diferentes números de moléculas do fármaco NTT protonado.

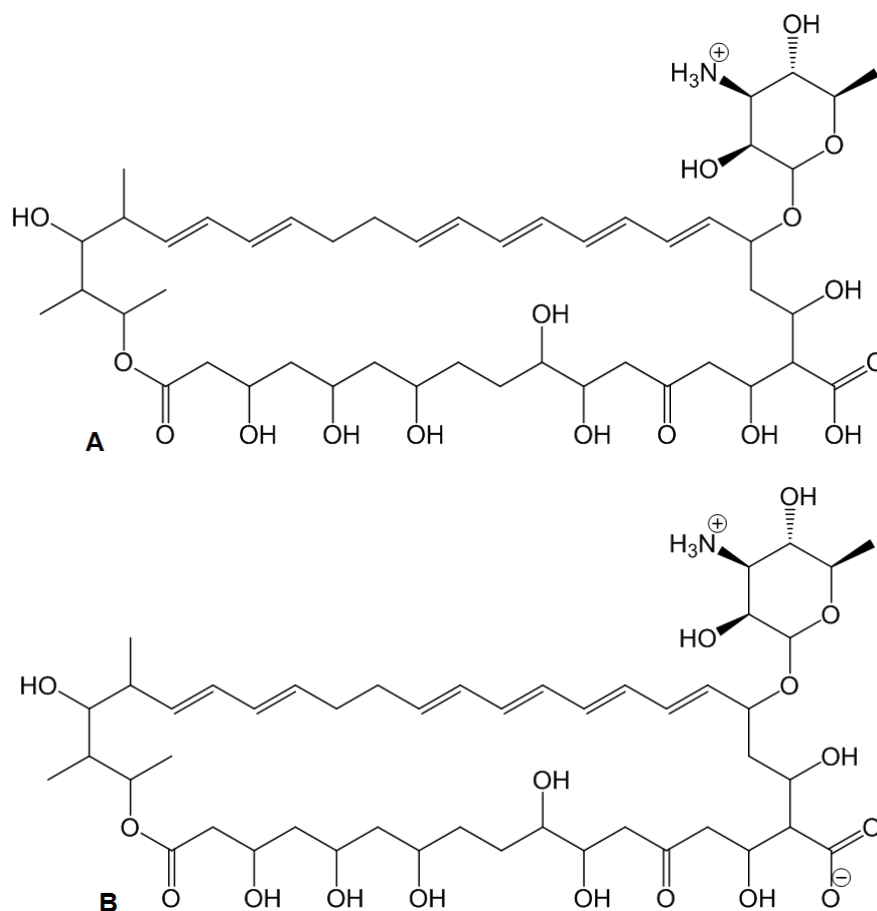


Figura 50 - Formas moleculares do fármaco nistatina (NTT) existentes no pH experimental aplicado na intercalação com a Na-MMT. Forma predominante (86,88%) (A), e forma menos predominante (13,12%) (B)

O tamanho e o volume dos modelos de Na-MMT/NTT são mostrados na Tabela 21. Com o aumento do número de moléculas de NTT, os eixos *a* e *b* se modificaram pouco, mas o eixo *c* da supercélula do sistema aumentou com o número de moléculas. A expansão do eixo *c* estava relacionada principalmente com a mudança nas orientações moleculares e com o aumento do espaçamento basal.

Tabela 21 - Tamanho dos modelos preparados para Na-MMT/NTT

Modelo	<i>a</i> (Å)	<i>b</i> (Å)	<i>c</i> (Å)	Volume (nm ³)
Na-MMT/NTT1	15,46	17,58	32,83	892,27
Na-MMT/NTT2	15,44	17,55	41,75	1131,30
Na-MMT/NTT3	15,39	17,50	58,27	1569,35
Na-MMT/NTT4	15,40	17,50	64,36	1734,50

As dinâmicas moleculares de 1 ns foram realizadas com os modelos de Na-MMT/NTT preparados. O espaçamento basal foi observado a cada 50 ps de simulação computacional. Os resultados da observação do espaçamento basal dos modelos de Na-MMT/NTT, assim como a média durante 1 ns são mostrados na Tabela 22.

Tabela 22 - Variação do espaçamento basal dos modelos de Na-MMT/NTT a cada 50 ps e os espaçamentos basais médio durante 1 ns de simulação de dinâmica molecular

Tempo	Espaçamento basal (Å)			
	Na-MMT/NTT1	Na-MMT/NTT2	Na-MMT/NTT3	Na-MMT/NTT4
0	16,03	20,19	27,26	30,97
50	16,48	21,11	27,00	31,45
100	16,59	20,99	27,43	30,87
150	16,59	20,62	27,41	30,84
200	16,37	20,98	27,55	30,97
250	16,60	20,58	27,25	30,86
300	16,53	20,89	27,54	30,90
350	16,65	20,80	27,54	31,21
400	16,58	20,76	27,13	31,20
450	16,55	20,85	27,65	31,31
500	16,48	20,86	27,78	31,01
550	16,57	20,57	27,20	31,06
600	16,56	20,68	27,24	31,21
650	16,58	20,78	27,65	31,48
700	16,38	20,74	27,26	31,42
750	16,46	20,78	27,29	31,62
800	16,52	21,05	27,20	31,83
850	16,67	20,84	27,17	31,58
900	16,54	20,78	27,07	31,37
950	16,59	20,69	27,59	31,76
1000	16,51	20,75	27,17	31,96
Média	16,51	20,77	27,35	31,28

O modelo Na-MMT/NTT1 tem o espaçamento basal variando de 16,0 Å a 16,6 Å (média = 16,51 Å) o qual tem o valor mais próximo do resultado experimental em comparação aos outros modelos construídos (Figura 51). A molécula de NTT adota um arranjo planar formando uma monocamada de fármacos no espaço interlamelar da Na-MMT (Figura 52). O grupo amina protonado da NTT se aloja na região central da cavidade octaédrica da lamela da Na-MMT como o fazem os cátions Na.

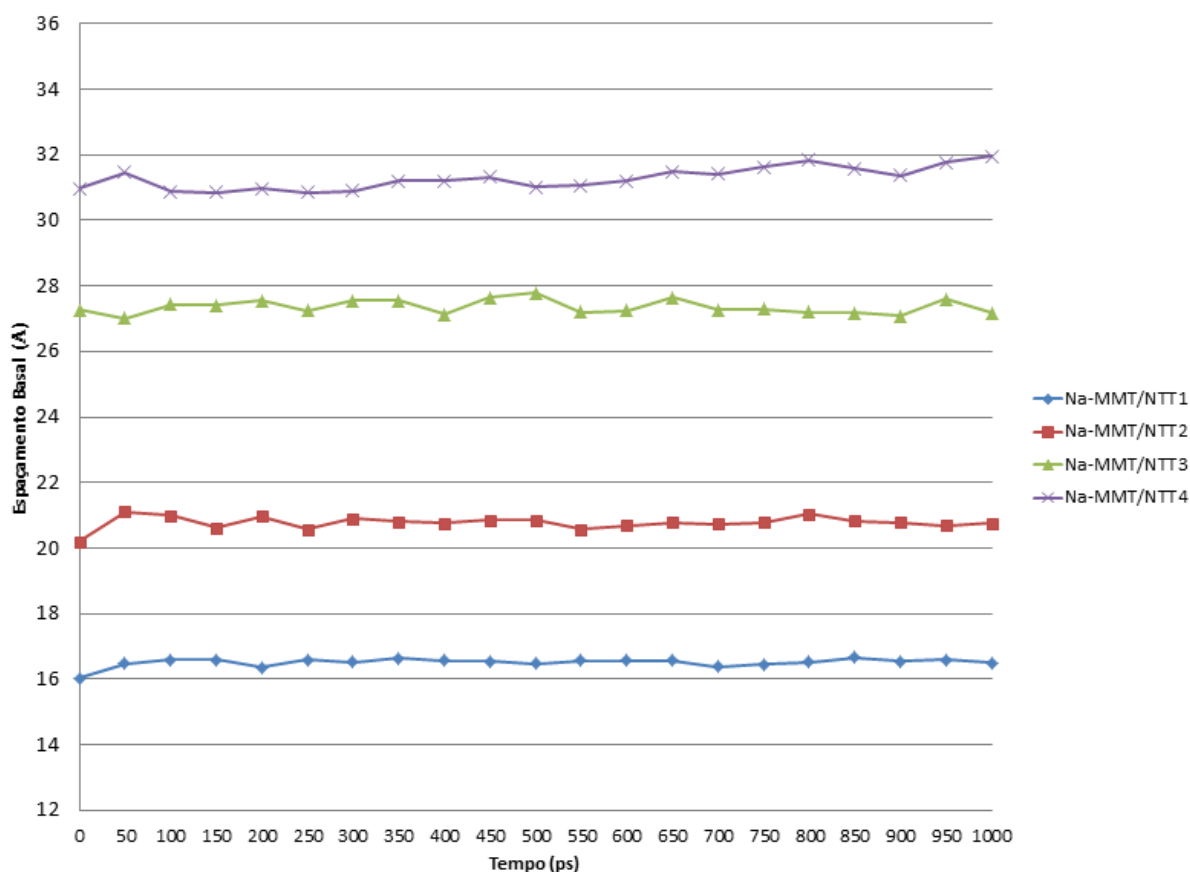


Figura 51 - Gráfico da variação do espaçamento basal da Na-MMT/NTT em 1 ns de simulação de dinâmica molecular

O modelo Na-MMT/NTT2 apresentou o espaçamento basal variando de 20,1 Å a 21,1 Å (média = 20,77 Å) com as moléculas de NTT adotando um arranjo lateral em monocamada o qual o grupo amina protonado permanece distante da superfície da Na-MMT. O modelo Na-MMT/NTT3 apresentou o espaçamento basal variando de 27,0 Å a 27,7 Å (média = 27,35 Å) no qual as moléculas de NTT adotaram um arranjo lateral em bicamada. O modelo Na-MMT/NTT4 apresentou o espaçamento basal variando de 30,8 Å a 31,9 Å (média = 31,28 Å) com as moléculas de NTT adotando uma orientação inclinada em relação ao plano lamelar.

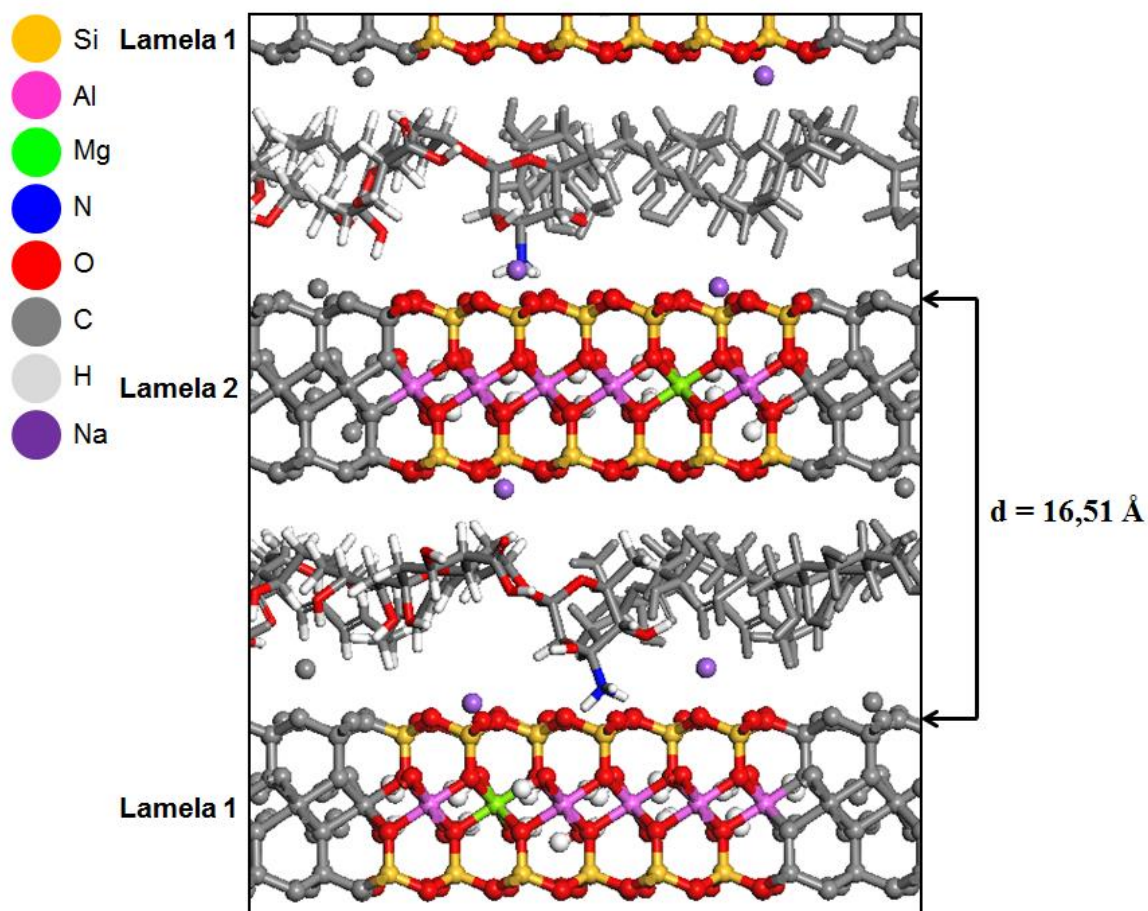


Figura 52 - Imagem do modelo Na-MMT/NTT1 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo *b*

5.11 ENERGIAS DE INTERAÇÃO DOS FÁRMACOS AMINADOS COM A Na-MMT

Os modelos Na-MMT/RVT4, Na-MMT/DXZ6, Na-MMT/5FU12, Na-MMT/CLX3, Na-MMT/ODP3, Na-MMT/DPS3 e Na-MMT/NTT1 apresentaram espaçamento basal similar aos resultados obtidos experimentalmente indicando os prováveis arranjos moleculares dos fármacos na galeria interlamelar da Na-MMT. Desta forma, aprofundou-se na análise das energias de interação das moléculas dos fármacos aminados intercalados com a superfície lamelar destes modelos com o intuito de obter informações das orientações favoráveis dos fármacos no espaço interlamelar.

A energia de interação é um parâmetro importante para observar a diferença na energia das orientações moleculares dos fármacos. Calculou-se as energias de interação entre os fármacos e as duas lamelas dos modelos selecionados a cada 200 ps de simulação de dinâmica molecular correspondente à trajetória do sistema em temperatura de 25°C (298 K) com intuito de examinar as interações entre os

fármacos e a Na-MMT. As energias de interação foram calculadas para as moléculas dos fármacos presentes no espaço interlamelar analisado em cada modelo estudado. As energias individuais e dos componentes dos modelos são mostradas no material suplementar.

No modelo Na-MMT/RVT4 as moléculas de RVT mostraram um arranjo vertical em monocamada alternando a orientação dos grupos amina protonados no sentido das lamelas superior e inferior. A molécula RVT1 apresentou a energia de interação (-37,75 kcal/mol) mais favorável com a Lamela2. O grupo amina protonado na molécula RVT1 interagia com a superfície da Lamela2.

A molécula RVT2 apresentou a energia de interação (-39,52 kcal/mol) com a Lamela2 mais favorável do que a interação com a Lamela1. Observa-se que a molécula RVT2 interagiu com a Lamela2 por meio do grupo amina protonado. A molécula RVT3 apresentou a energia de interação (-37,50 kcal/mol) mais favorável com a Lamela1 do que com a Lamela2, sendo que o composto realizou interação eletrostática com a superfície da Lamela1 por meio do grupo amina protonado. A molécula RVT4 teve a energia de interação (-36,34 kcal/mol) com a Lamela1 mais favorável do que a interação com a Lamela2. Como nos casos das outras moléculas de RVT, a molécula de RVT4 teve energia de interação favorável com a lamela, com a qual apresentou interação por meio do grupo amina protonada. A Tabela 23 mostra os resultados de energia de interação do modelo Na-MMT/RVT4.

Tabela 23 - Energia de interação (kcal/mol) das moléculas de RVT com as lamelas de MMT no modelo Na-MMT/RVT4

Tempo (ps)	Lamela1				Lamela2			
	RVT1	RVT2	RVT3	RVT4	RVT1	RVT2	RVT3	RVT4
200	16,62	18,21	-38,18	-36,43	-40,78	-39,79	14,22	14,37
400	17,56	20,59	-39,82	-34,82	-36,14	-44,01	19,58	16,58
600	18,42	21,44	-34,34	-32,54	-36,18	-41,16	18,46	17,36
800	14,91	15,65	-35,22	-40,19	-36,89	-35,25	15,08	18,01
1000	18,31	16,21	-39,97	-37,72	-38,79	-37,39	17,63	15,48
média	17,16	18,42	-37,50	-36,34	-37,75	-39,52	16,99	16,36

A Figura 53 mostra o arranjo das moléculas de RVT no espaço interlamelar no modelo Na-MMT/RVT4. As moléculas de RVT no espaço interlamelar do modelo

Na-MMT/RVT4 direcionam o grupo amina protonado para a cavidade octaédrica da superfície lamelar, mas os grupos metila ligados ao grupo amina protonado mostraram a maior aproximação com os átomos de oxigênio presentes na superfície lamelar. A molécula de RVT2 apresentou a energia de interação mais baixa das moléculas analisadas no modelo Na-MMT/RVT4. Além disso, analisando as interações das moléculas de RVT com a superfície lamelar da MMT, observa-se que a molécula de RVT2 apresentou interações mais próximas com os átomos de oxigênio presentes na lamela (Figura 54).

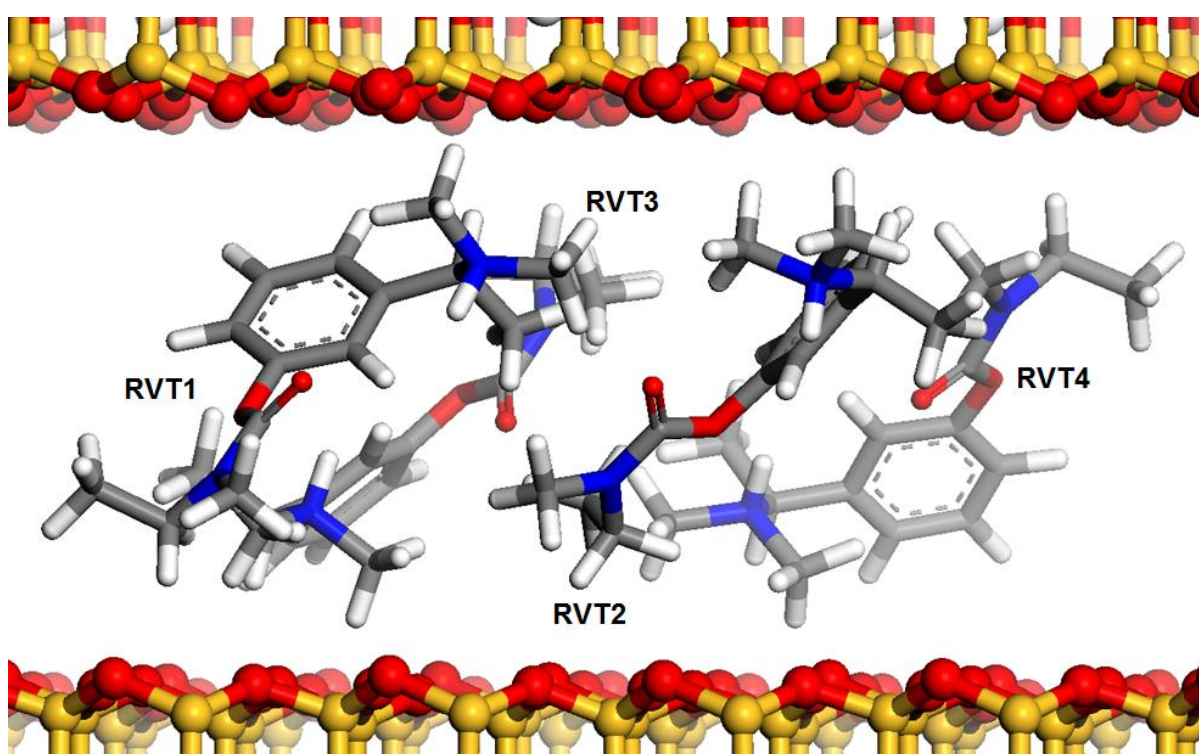


Figura 53 - Imagem das moléculas de RVT protonadas no modelo Na-MMT/RVT4 retirada de 1 ns de dinâmica molecular. RVT1 e RVT2 a frente; RVT3 e RVT4 ao fundo. Projeção vista ao longo do eixo *b*

A menor distância entre os átomos de hidrogênio do grupo metila ligados ao grupo amina protonado das moléculas de RVT presentes no modelo Na-MMT/RVT4 foi 2,2 Å e a maior distância foi 3,1 Å. Os grupos metila posicionaram-se na região da cavidade octaédrica da superfície lamelar da MMT. A orientação vertical da molécula de RVT criou uma monocamada entre as lamelas da Na-MMT fazendo com que a mesma molécula tenha contato com a lamela inferior e superior. A Figura 54 mostra as interações e as distâncias das moléculas de RVT da superfície lamelar da MMT.

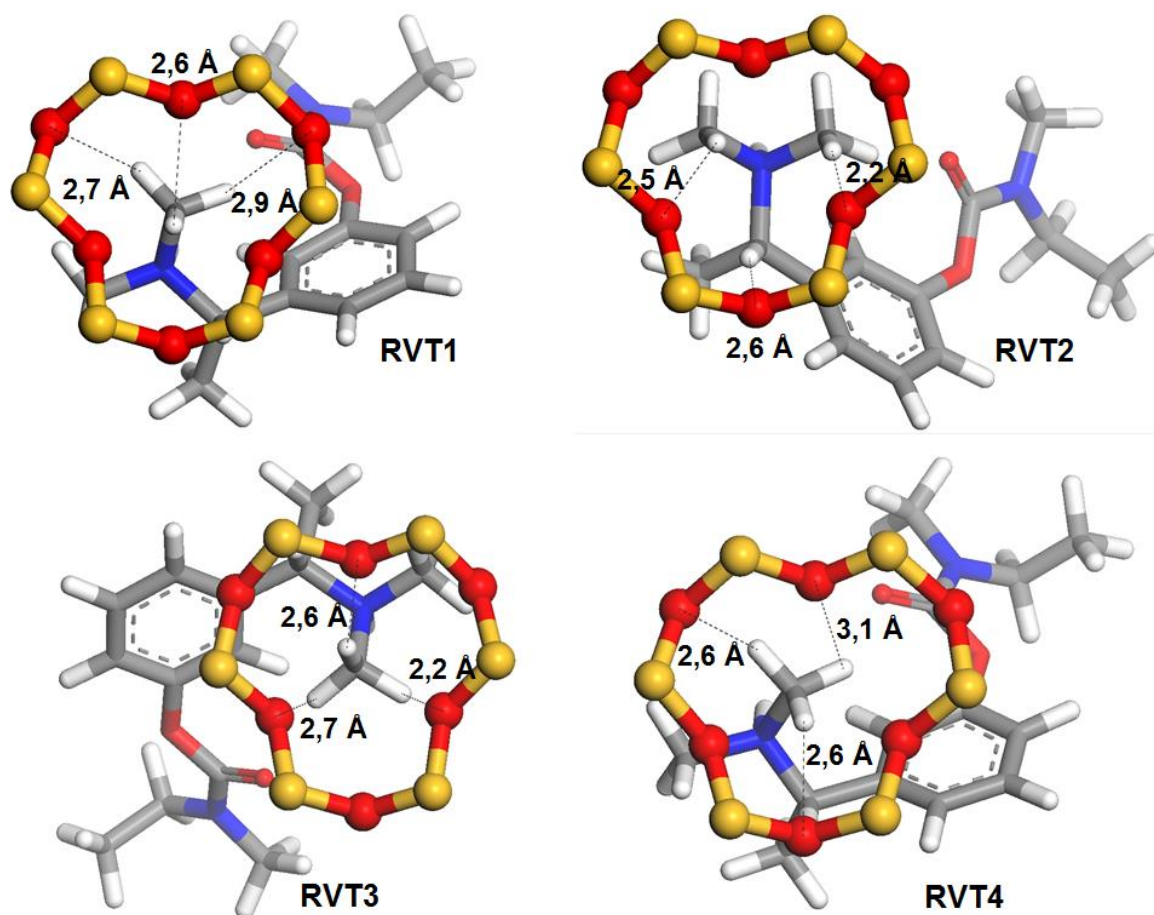


Figura 54 - Distância das moléculas de RVT protonada da superfície lamelar no sistema Na-MMT/RVT4 em imagem retirada de 1 ns de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo c

No modelo Na-MMT/DXZ6 as moléculas de DXZ adotam um arranjo sobreposto criando uma bicamada de fármacos no espaço interlamelar no qual as moléculas de DXZ mais próximas da lamela orientam o grupo amina do anel quinoxalina para a superfície lamelar. A molécula DXZ1 apresentou a energia de interação (-19,09 kcal/mol) mais favorável com a Lamela1. A molécula DXZ1, adsorvida sobre a superfície lamelar da MMT, apresentou uma orientação horizontal com o grupo amina quinazolinico interagindo direcionado para superfície lamelar.

A molécula DXZ2 apresentou a energia de interação (-23,16 kcal/mol) com a Lamela2 mais favorável do que a interação com a Lamela1. Observa-se que a molécula DXZ2 interagiu com a Lamela2 por meio do grupo amina quinazolinico, apresentando a orientação na direção horizontal. A molécula DXZ3 apresentou a energia de interação (-6,06 kcal/mol) mais favorável com a Lamela2 do que com a Lamela1, sendo que o composto apresentou uma orientação na direção vertical. A molécula DXZ4 teve a energia de interação (-5,52 kcal/mol) com a Lamela2 mais

favorável do que a interação com a Lamela1. Das moléculas de DXZ estudadas no modelo Na-MMT/DXZ6, a molécula DXZ4 apresentou a energia de interação menos favorável. A molécula DXZ2 teve energia de interação mais favorável com a lamela de MMT. A Tabela 24 mostra os resultados de energia de interação do modelo Na-MMT/DXZ6.

Tabela 24 - Energia de interação (kcal/mol) das moléculas de DXZ com as lamelas de MMT no modelo Na-MMT/DXZ6

Tempo (ps)	Lamela1				Lamela2			
	DXZ1	DXZ2	DXZ3	DXZ4	DXZ1	DXZ2	DXZ3	DXZ4
200	-16,70	4,43	-6,05	1,33	-0,30	-23,67	-6,65	-5,57
400	-14,13	6,08	-5,36	5,18	-0,83	-23,32	-4,86	-7,52
600	-25,30	3,87	-3,58	1,70	3,1	-21,33	-5,78	-4,50
800	-18,87	7,1	-0,82	2,50	1,13	-25,60	-7,02	-6,40
1000	-20,48	4,51	-2,62	-1,63	1,42	-21,89	-6,02	-3,63
média	-19,09	5,19	-3,68	1,81	0,90	-23,16	-6,06	-5,52

A Figura 55 mostra o arranjo das moléculas de DXZ no espaço interlamelar no modelo Na-MMT/DXZ6. As moléculas de DXZ no espaço interlamelar do modelo Na-MMT/DXZ6 não apresentaram uma orientação padrão em relação a superfície lamelar da Na-MMT, sendo algumas moléculas dispostas no sentido horizontal e outras no sentido vertical. A molécula de DXZ2 apresentou a energia de interação mais baixa de todas as moléculas analisadas no modelo Na-MMT/DXZ6, sendo essa a conformação mais favorável adotada pelas moléculas. A molécula de DXZ4 apresentou a energia de interação menos favorável em relação às outras moléculas de DXZ. Além disso, analisando as interações das moléculas de DXZ com a superfície lamelar da MMT, observa-se que a molécula de DXZ2 apresentou interações mais próximas com os átomos de oxigênio presentes na lamela (Figura 56).

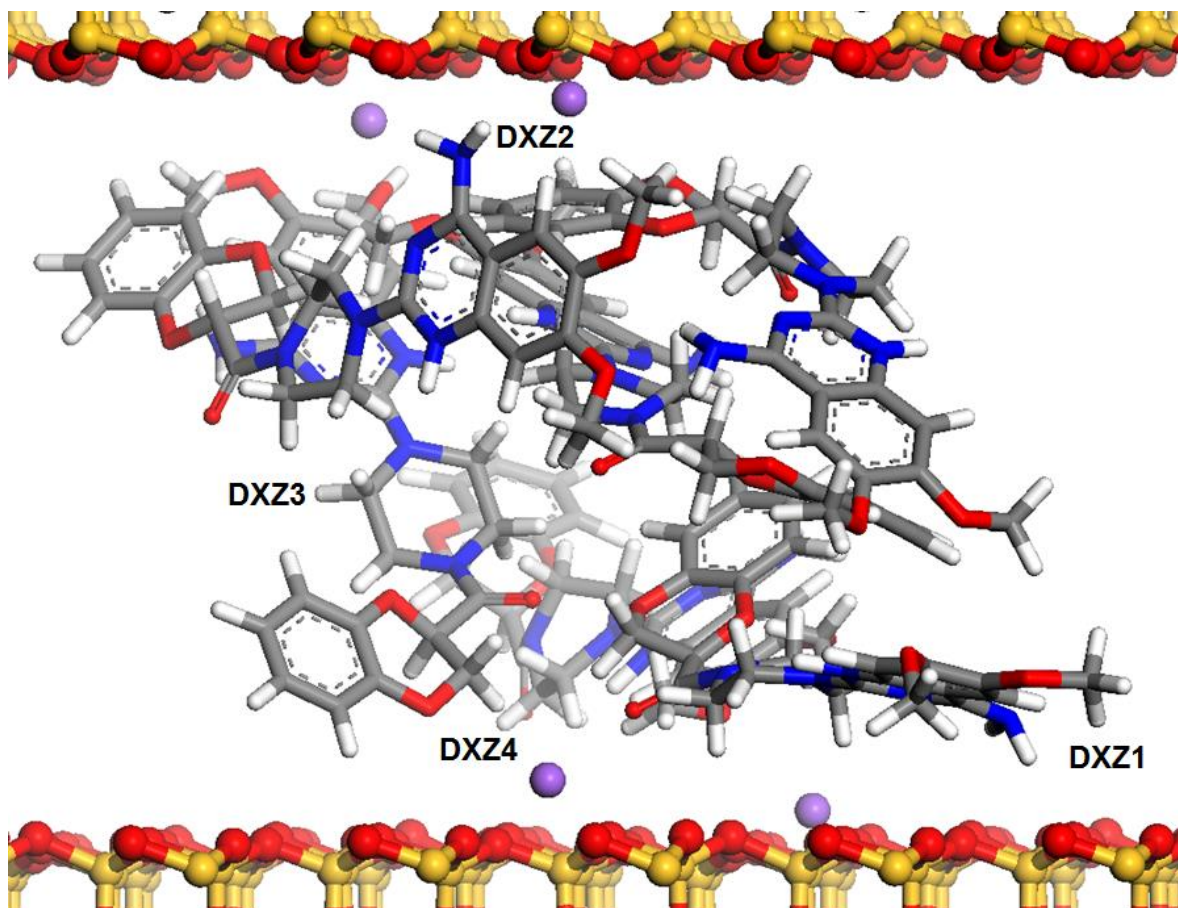


Figura 55 - Imagem das moléculas de DXZ protonadas no modelo Na-MMT/DXZ6 retiradas de 1 ns de dinâmica molecular. DXZ1 e DXZ2 a frente; DXZ3 e DXZ4 ao fundo. Projeção vista ao longo do eixo *b*

A molécula DXZ2 apresentou a menor distância da lamela da Na-MMT entre as moléculas de DXZ presentes no modelo Na-MMT/DXZ6. A molécula DXZ4 apresentou as maiores distâncias da superfície lamelar da Na-MMT. A Figura 56 mostra as interações e as distâncias das moléculas de DXZ da superfície lamelar da Na-MMT. Diferentemente do arranjo organizado observado na para as moléculas de RVT no espaço interlamelar do modelo Na-MMT/RVT4, as moléculas de DXZ não apresentaram uma organização aparente no espaço interlamelar do modelo Na-MMT/DXZ6. Os grupos amina quinazolínico da DXZ mostraram-se ser importantes para a interação das moléculas com a lamela da Na-MMT. As duas energias de interação mais favoráveis foram apresentadas pelas moléculas DXZ1 e DXZ2, as quais apresentaram as menores distâncias de interação da superfície lamelar.

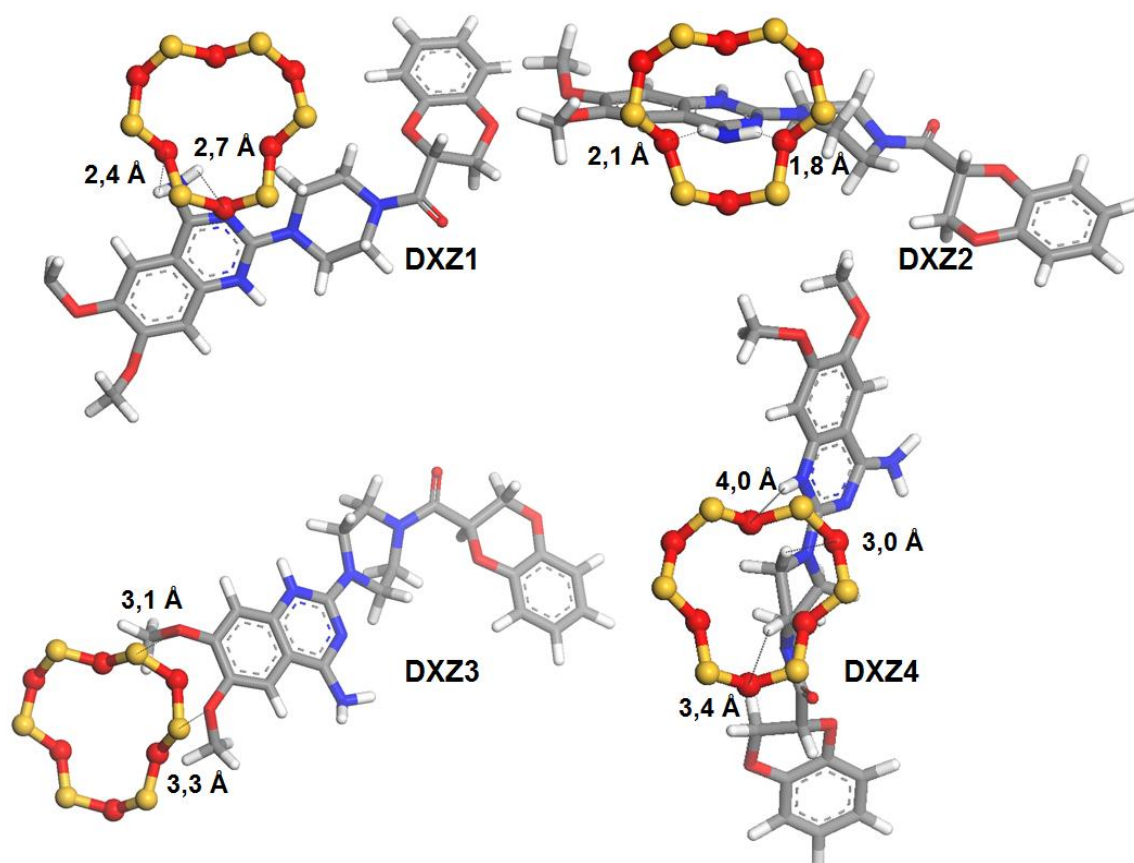


Figura 56 - Distância da molécula de DXZ protonada da superfície lamelar no sistema Na-MMT/DXZ6 em imagem retirada de 1 ns de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo *c*

As moléculas de 5FU no modelo Na-MMT/5FU12 adotaram um arranjo em parte orientadas na direção vertical e em parte orientadas no plano horizontal da superfície lamelar da Na-MMT criando uma rede de moléculas de 5FU mantida por ligação hidrogênio. A molécula 5FU1 apresentou a energia de interação (-10,21 kcal/mol) mais favorável com a Lamela2. A molécula 5FU2 mostrou ter uma melhor interação com a Lamela1, na qual mantém-se adsorvida na superfície, apresentando uma energia de interação de -5,11 kcal/mol. A molécula 5FU3 apresentou a energia de interação (-10,10 kcal/mol) mais favorável com a Lamela2. Como no caso da molécula 5FU2, a molécula 5FU3 apresentou a mesma orientação no espaço interlamelar da Na-MMT. A molécula 5FU4 mostrou ter a menor energia de interação (-15,51 kcal/mol) de todas as moléculas de 5FU analisadas no modelo Na-MMT/5FU12, apresentando uma interação favorável com a Lamela2. A Tabela 25 mostra os resultados de energia de interação do modelo Na-MMT/5FU12.

Tabela 25 - Energia de interação (kcal/mol) das moléculas de 5FU com as lamelas de MMT no modelo Na-MMT/5FU12

Tempo (ps)	Lamela1				Lamela2			
	5FU1	5FU2	5FU3	5FU4	5FU1	5FU2	5FU3	5FU4
200	2,86	-5,54	1,88	7,35	-9,94	-1,34	-10,12	-16,55
400	4,07	-7,21	-0,35	5,20	-10,43	0,49	-7,35	-14,90
600	4,16	-1,02	-6,66	7,4	-9,14	-1,12	-15,16	-14,10
800	3,85	-7,00	0,10	7,18	-10,45	1,80	-8,60	-15,92
1000	5,30	-4,80	1,60	7,80	-11,10	-0,10	-9,30	-16,10
média	4,04	-5,11	-3,43	6,98	-10,21	-3,87	-10,10	-15,51

A Figura 57 mostra o arranjo das moléculas de 5FU no espaço interlamelar no modelo Na-MMT/5FU12. As moléculas de 5FU no espaço interlamelar do modelo Na-MMT/5FU12 direcionam o grupo amina para a superfície lamelar da Na-MMT. A molécula de 5FU4 apresentou a energia de interação mais baixa das moléculas analisadas no modelo Na-MMT/5FU12. A orientação mais favorável no espaço interlamelar para ser a levemente inclinada realizando interações eletrostáticas com a superfície lamelar, como realizada pela molécula 5FU4. As orientações moleculares verticais parecem ser menos favorável na galeria entre as lamelas da Na-MMT, como realizada pela molécula 5FU1. A análise das interações das moléculas de 5FU com a superfície lamelar da Na-MMT mostra que a molécula de 5FU4 apresentou interações mais próximas com os átomos de oxigênio presentes na lamela (Figura 58).

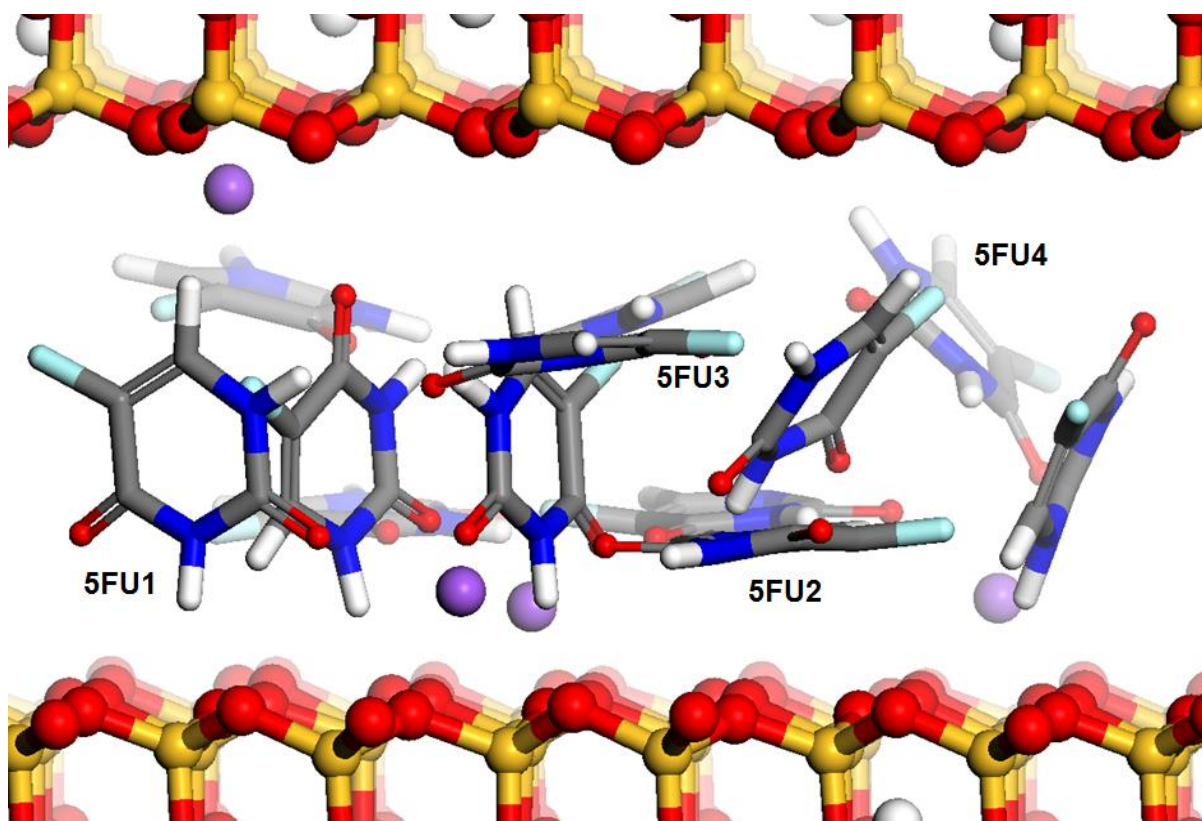


Figura 57 - Imagem das moléculas de 5FU protonadas no modelo Na-MMT/5FU12 retiradas de 1 ns de dinâmica molecular. 5FU1, 5FU2 e 5FU3 a frente; 5FU4 ao fundo. Projeção vista ao longo do eixo *b*

A molécula 5FU4 apresentou a menor distância para a superfície lamelar da Na-MMT entre as moléculas de 5FU analisadas presentes no modelo Na-MMT/5FU12. A Figura 58 mostra as interações e as distâncias das moléculas de 5FU da superfície lamelar da Na-MMT. As moléculas 5FU1 e 5FU3 apresentaram as maiores distâncias da superfície lamelar da Na-MMT. O arranjo molecular observado das moléculas de 5FU no espaço interlamelar do modelo Na-MMT/5FU12 apresentam como característica a presença de diferentes orientações moleculares, sendo a orientação vertical levemente inclinada a mais favorável. Os grupos amina presentes na 5FU mostraram-se ser importantes para a interação das moléculas com a lamela da Na-MMT. O arranjo das moléculas de 5FU observado no modelo Na-MMT/5FU12 pode ser influenciado pela presença dos átomos de sódio visto que algumas moléculas de 5FU projetaram o grupo carbonila em direção aos cátions sódio.

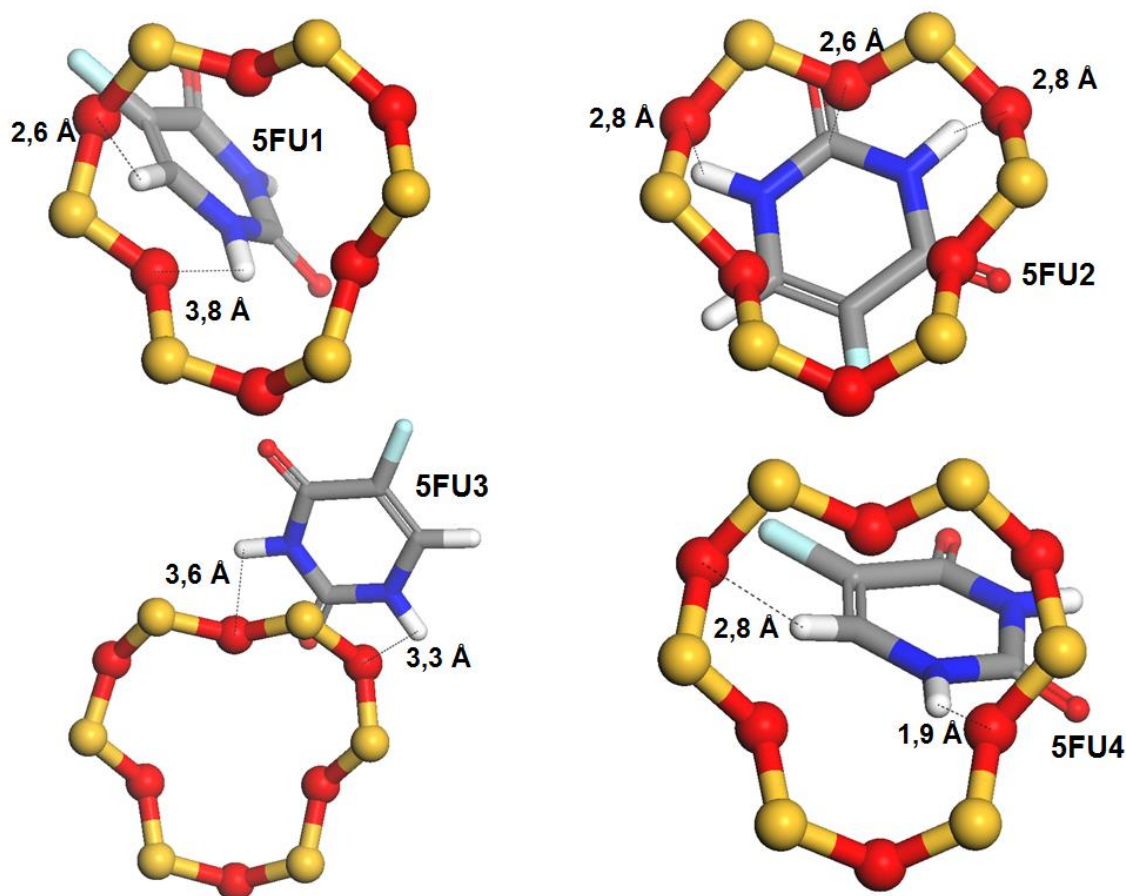


Figura 58 - Distância da molécula de 5FU da superfície lamelar no sistema Na-MMT/5FU12 em imagem retirada de 1 ns de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo *c*

No modelo Na-MMT/CLX3 as moléculas de CLX adotam um arranjo em monocamada e com cada grupo guanidina da molécula direcionado para superfícies lamelares diferentes da Na-MMT. As moléculas de CLX com energias de interação favoráveis com as lamelas da Na-MMT podem realizar ligações hidrogênio e interações eletrostáticas com a superfície lamelar. Estas interações foram formadas pelos grupos guanidina presentes na molécula de CLX.

A molécula CLX1 apresentou a energia de interação (-33,45 kcal/mol) mais favorável com a Lamela2. A molécula CLX2 mostrou ter uma melhor interação com a Lamela1, apresentando uma energia de interação de -30,46 kcal/mol. A molécula CLX3 apresentou a energia de interação (-29,44 kcal/mol) mais favorável com a Lamela2. A molécula CLX1 mostrou ter a menor energia de interação (-33,45 kcal/mol) de todas as moléculas de CLX analisadas no modelo Na-MMT/CLX3, apresentando uma interação favorável com a Lamela2. A Tabela 26 mostra os resultados de energia de interação do modelo Na-MMT/CLX3.

Tabela 26 - Energia de interação (kcal/mol) das moléculas de CLX com as lamelas de MMT no modelo Na-MMT/CLX3

Tempo (ps)	Lamela1			Lamela2		
	CLX1	CLX2	CLX3	CLX1	CLX2	CLX3
200	-18,23	-25,34	-10,10	-34,93	-9,74	-25,10
400	-18,40	-24,05	-4,58	-30,40	-10,75	-28,38
600	-17,86	-21,48	-4,43	-31,16	-11,98	-29,73
800	-15,34	-25,95	-0,97	-33,94	-7,85	-32,97
1000	-13,22	-55,52	-2,72	-36,82	-7,85	-31,02
média	-16,61	-30,46	-4,56	-33,45	-9,63	-29,44

A Figura 59 mostra o arranjo das moléculas de CLX no espaço interlamelar no modelo Na-MMT/CLX3. As moléculas de CLX no espaço interlamelar do modelo Na-MMT/CLX3 direcionam as aminas protonadas do grupo guanidina para a superfície lamelar da Na-MMT. A molécula de CLX1 apresentou a energia de interação mais baixa das moléculas analisadas no modelo Na-MMT/CLX3, realizando maior número de interações eletrostáticas com a superfície lamelar. As moléculas de CLX mantiveram um arranjo molecular organizado no espaço interlamelar da Na-MMT.

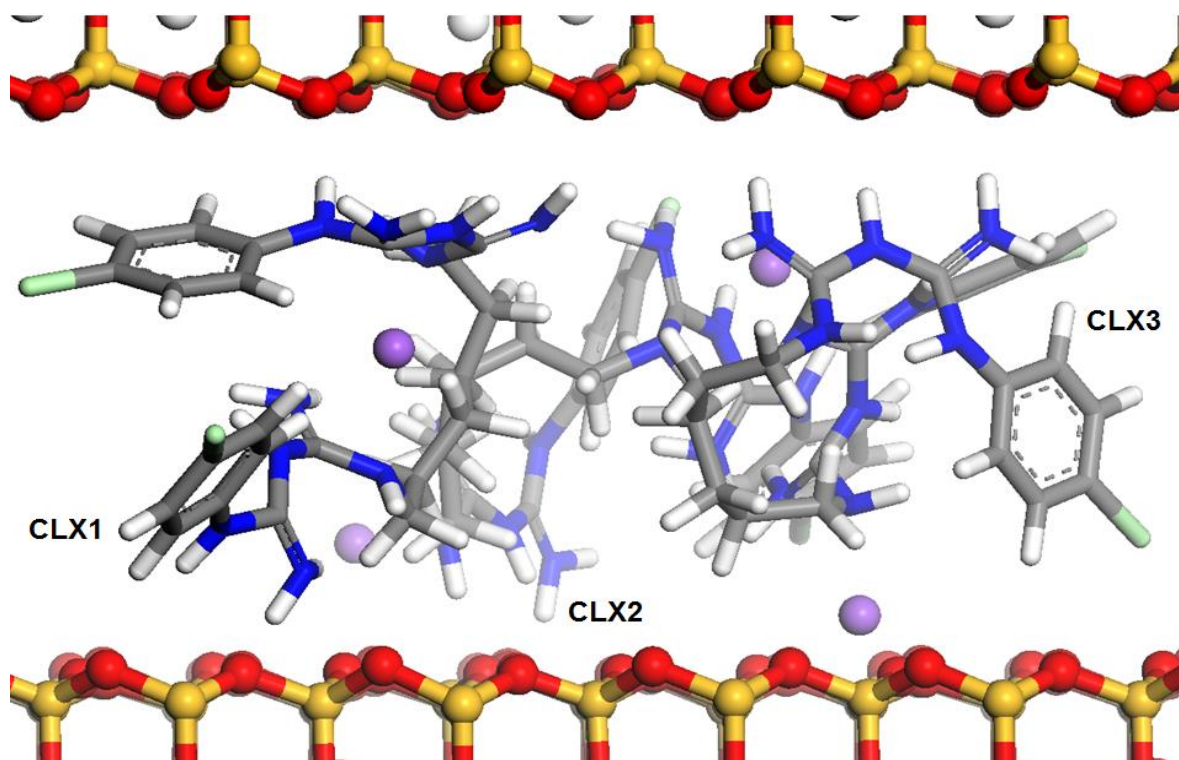


Figura 59 - Imagem das moléculas de CLX protonadas no modelo Na-MMT/CLX3 retiradas de 1 ns de dinâmica molecular. CLX1 a frente; CLX2 e CLX3 ao fundo. Projeção vista ao longo do eixo *b*

As moléculas de CLX na galeria interlamelar da Na-MMT apresentaram os grupos guanidinas orientados para lamelas distintas formando um arranjo inclinado. Estas orientações são mantidas por interações eletrostáticas realizadas entre a subunidade guanidina e a superfície lamelar da Na-MMT. Assim os átomos da CLX mais próximos da lamela são os átomos de hidrogênio das aminas presentes nos grupos guanidina. A molécula CLX2 apresentou a menor distância para a superfície lamelar da Na-MMT entre as moléculas de CLX analisadas presentes no modelo Na-MMT/CLX3, mas a molécula CLX1 realizou maior número de interações com a lamela. A Figura 60 mostra as interações e as distâncias das moléculas de CLX da superfície lamelar da Na-MMT. Os grupos amina presentes na CLX mostraram-se ser importantes para a interação das moléculas com a lamela da Na-MMT. As moléculas de CLX no modelo Na-MMT/CLX3 mostraram algumas diferenças de distâncias de interação com a lamela da Na-MMT, mas o os arranjos moleculares se mantiveram com a mesma organização.

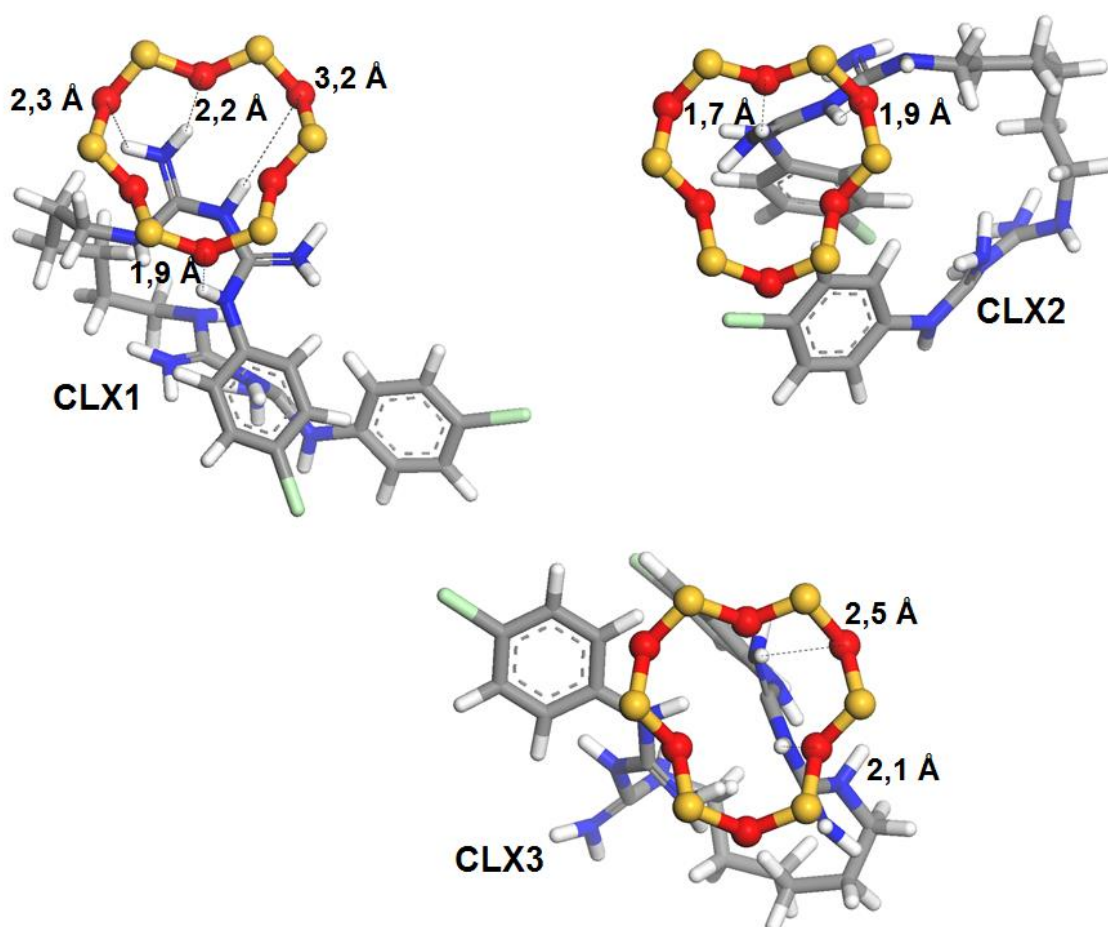


Figura 60 - Distância da molécula de CLX protonada da superfície lamelar no sistema Na-MMT/CLX3 em imagem retirada de 1 ns de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo *c*

No modelo Na-MMT/ODP3 as moléculas de ODP adotam um arranjo lateral formando uma monocamada de compostos no espaço interlamelar da Na-MMT. As moléculas de ODP com energias de interação mais favoráveis orientam o grupo amina protonado para a superfície lamelar de forma similar as moléculas de RVT, mas sem a orientação alternada observada no modelo Na-MMT/RVT4.

A molécula ODP1 apresentou a energia de interação (-43,68 kcal/mol) mais favorável com a Lamela1. A molécula ODP2 mostrou ter uma melhor interação com a Lamela1, apresentando uma energia de interação de -48,58 kcal/mol. A molécula ODP3 apresentou a energia de interação (-36,96 kcal/mol) mais favorável com a Lamela1. A molécula ODP2 mostrou ter a menor energia de interação de todas as moléculas de ODP analisadas no modelo Na-MMT/ODP3. A Tabela 27 mostra os resultados de energia de interação do modelo Na-MMT/ODP3.

Tabela 27 - Energia de interação (kcal/mol) das moléculas de ODP com as lamelas de MMT no modelo Na-MMT/ODP3

Tempo (ps)	Lamela1			Lamela2		
	ODP1	ODP2	ODP3	ODP1	ODP2	ODP3
200	-38,53	-45,31	-37,58	1,47	9,39	0,92
400	-48,63	-52,08	-39,15	7,67	10,72	0,65
600	-44,67	-48,49	-34,74	3,03	6,91	-5,44
800	-41,06	-46,69	-35,92	1,84	1,51	-1,92
1000	-45,53	-50,35	-37,44	2,47	6,65	-2,64
média	-43,68	-48,58	-36,96	3,29	7,03	-8,43

A Figura 61 mostra o arranjo das moléculas de ODP no espaço interlamelar no modelo Na-MMT/ODP3. As moléculas de ODP no espaço interlamelar do modelo Na-MMT/ODP3 direcionam o grupo amina protonado para a cavidade octaédrica da superfície lamelar, sendo que as moléculas ODP2 e ODP3 direcionaram os grupos metila ligados ao grupo amina protonado para a superfície lamelar. A molécula de ODP2 apresentou a energia de interação mais baixa das moléculas analisadas no modelo Na-MMT/ODP3. As moléculas de ODP mantiveram um arranjo molecular organizado em monocamada no espaço interlamelar da Na-MMT. A análise das interações das moléculas de ODP com a superfície lamelar da Na-MMT mostra que

a molécula ODP1 apresentou interação mais próxima com os átomos de oxigênio presentes na lamela (Figura 62).

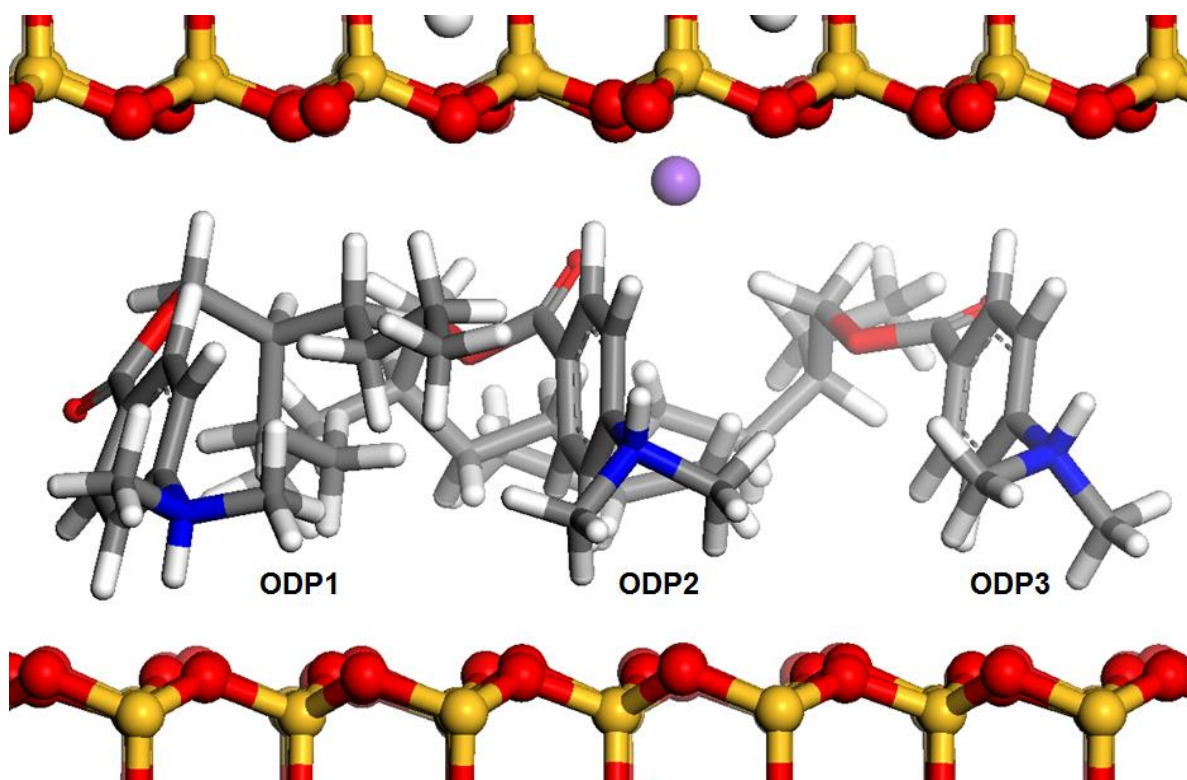


Figura 61 - Imagem das moléculas de ODP protonadas no modelo Na-MMT/ODP3 retiradas de 1 ns de dinâmica molecular. ODP1 e ODP2 a frente; ODP3 ao fundo. Projeção vista ao longo do eixo *b*

Todas as moléculas de ODP presentes no modelo Na-MMT/ODP3 apresentaram o mesmo arranjo lateral projetando o grupo amina protonado para a superfície lamelar, mas diferentemente da RVT que posicionou o grupo metila ligado ao grupo amina com maior proximidade a superfície lamelar, apresentou algumas moléculas orientando o átomo de hidrogênio do grupo amina protonado mais próximo da lamela da Na-MMT.

A molécula ODP1 apresentou a menor distância para a superfície lamelar da Na-MMT entre as moléculas de ODP analisadas presentes no modelo Na-MMT/ODP3, mas as moléculas ODP2 e ODP3 mostraram distâncias semelhantes de interação com a lamela de Na-MMT. A Figura 62 mostra as interações e as distâncias das moléculas de ODP da superfície lamelar da Na-MMT. Os grupos amina presentes na ODP mostraram-se ser importantes para a interação das moléculas com a lamela da Na-MMT. As moléculas de ODP no modelo Na-MMT/ODP3 mostraram semelhanças no arranjo molecular na galeria interlamelar,

mas as formas como interagiram com a região da cavidade octaédrica lamelar foram distintas.

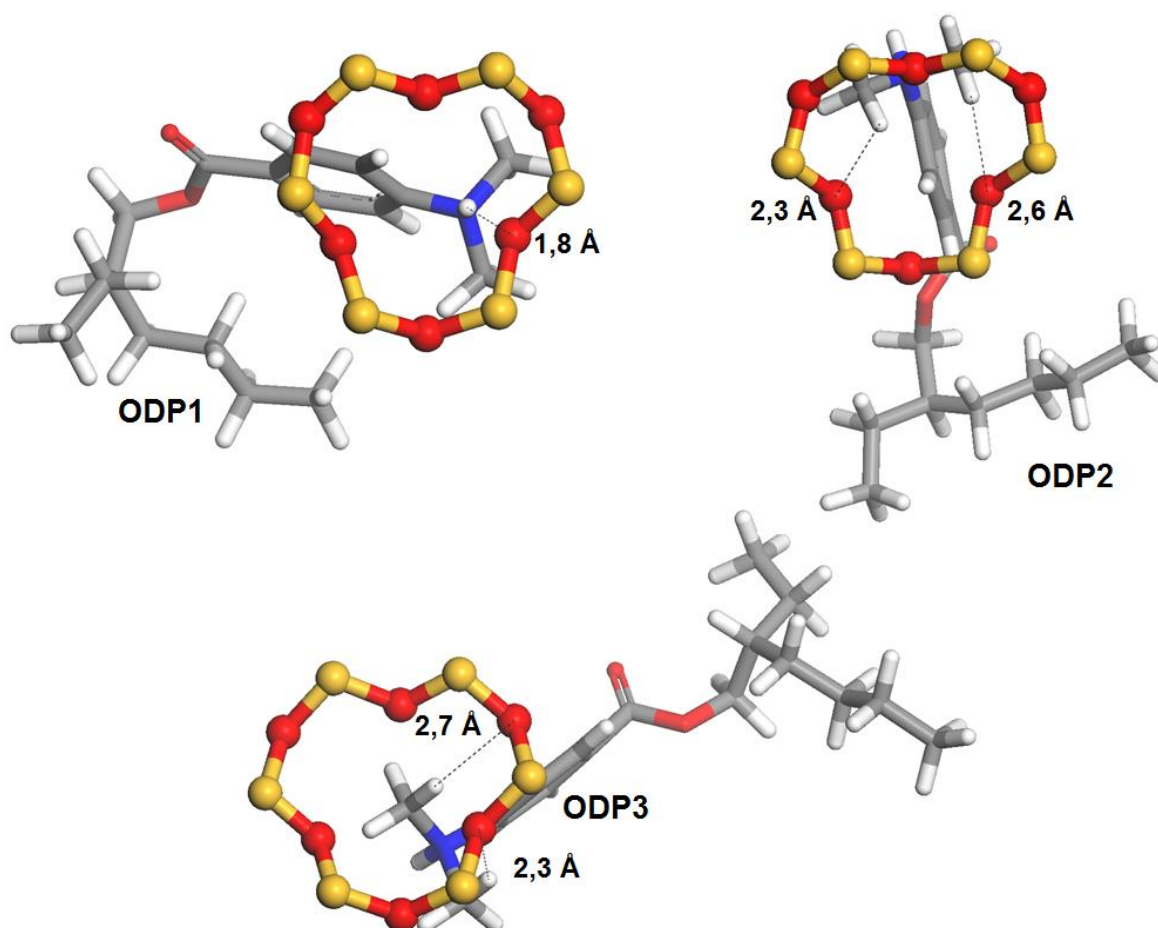


Figura 62 - Distância da molécula de ODP protonada da superfície lamelar no sistema Na-MMT/ODP3 em imagem retirada de 1 ns de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo *c*

No modelo Na-MMT/DPS3 as moléculas de DPS adotam um arranjo inclinado formando uma monocamada de moléculas com os grupos amina protonados orientados para o plano lamelar. As moléculas de DPS com energias de interação mais favoráveis direcionaram os grupos amina protonados para a superfície lamelar. Esta disposição caracteriza a orientação inclinada das moléculas de DPS no espaço interlamelar da Na-MMT.

A molécula DPS1 apresentou a energia de interação (-52,17 kcal/mol) mais favorável com a Lamela2. A molécula DPS2 mostrou ter uma melhor interação com a Lamela1, apresentando uma energia de interação de -86,09 kcal/mol. A molécula DPS3 apresentou a energia de interação (-86,92 kcal/mol) mais favorável com a Lamela2. A molécula DPS3 mostrou ter a menor energia de interação de todas as

moléculas de DPS analisadas no modelo Na-MMT/DPS3, apresentando uma interação favorável com a Lamela2. A Tabela 28 mostra os resultados de energia de interação do modelo Na-MMT/DPS3.

Tabela 28 - Energia de interação (kcal/mol) das moléculas de DPS com as lamelas de MMT no modelo Na-MMT/DPS3

Tempo (ps)	Lamela1			Lamela2		
	DPS1	DPS2	DPS3	DPS1	DPS2	DPS3
200	14,70	-78,21	36,28	-49,20	26,99	-87,42
400	15,32	-90,38	35,23	-59,98	34,92	-94,77
600	17,79	-86,19	34,76	-53,61	36,81	-85,54
800	16,50	-86,43	35,79	-48,70	36,47	-85,21
1000	12,93	-89,25	35,71	-49,37	36,95	-81,69
média	15,44	-86,09	35,55	-52,17	34,42	-86,92

A Figura 63 mostra o arranjo das moléculas de DPS no espaço interlamelar no modelo Na-MMT/DPS3. As moléculas de DPS no espaço interlamelar do modelo Na-MMT/DPS3 direcionam o grupo amina protonado para a cavidade octaédrica da superfície lamelar, posicionando o grupo protonado em uma região mais central da cavidade lamelar. A molécula de DPS3 apresentou a energia de interação mais baixa das moléculas analisadas no modelo Na-MMT/DPS3. Além disso, analisando as interações das moléculas de DPS com a superfície lamelar da MMT, observa-se que a molécula de DPS3 apresentou interações mais próximas com os átomos de oxigênio presentes na lamela (Figura 64). A molécula DPS2 mostrou energia de interação e distância de interações bem próximas aos apresentando pela molécula DPS3.

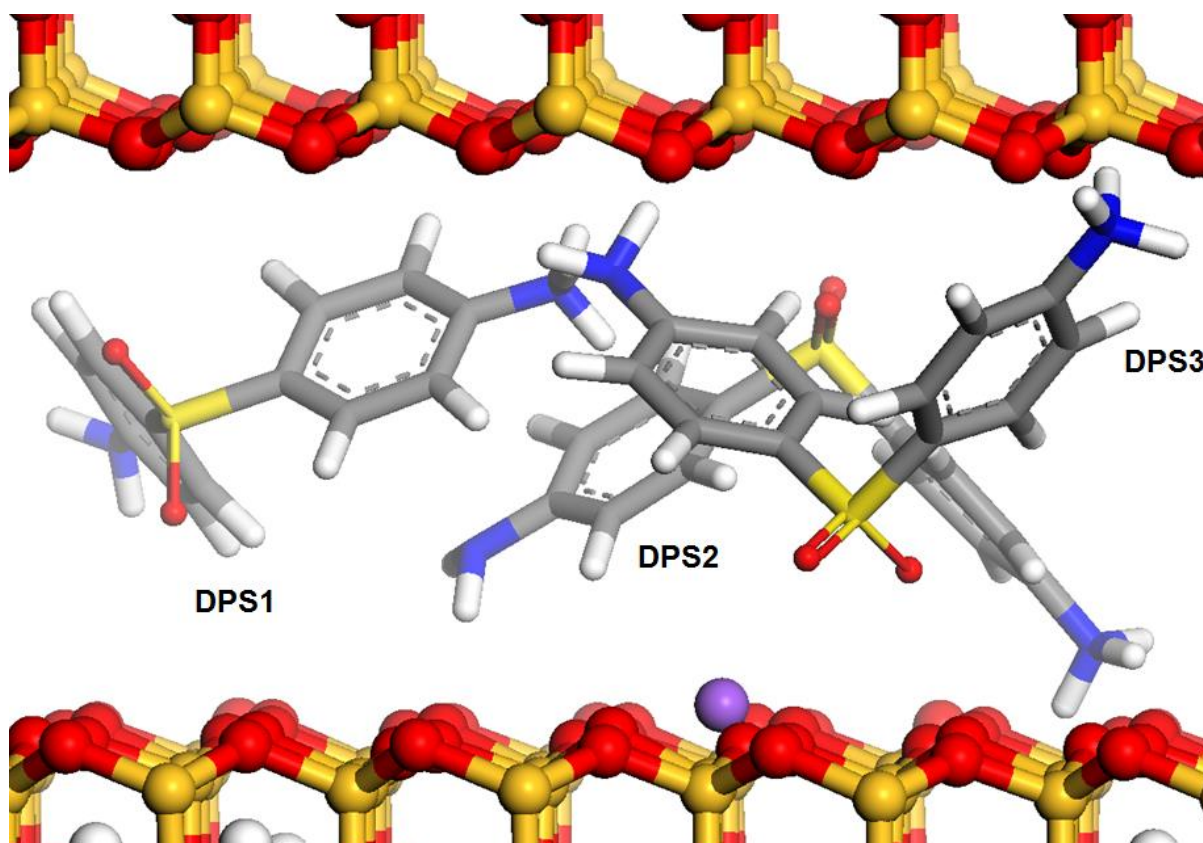


Figura 63 - Imagem das moléculas de DPS protonadas no modelo Na-MMT/DPS3 retiradas de 1 ns de dinâmica molecular. DPS1 e DPS2 ao fundo; DPS3 a frente. Projeção vista ao longo do eixo *b*

As moléculas de DPS no espaço interlamelar da Na-MMT realizaram interações eletrostáticas formadas pelos átomos de hidrogênio do grupo amina protonado com os átomos de oxigênio presentes na superfície lamelar. A protonação provável ocorrida no grupo amina em uma das extremidades da DPS fez com que as moléculas se inclinassem com a porção protonada em direção ao plano lamelar, enquanto os grupos amins neutros permaneceram em um plano intermediário no espaço interlamelar. O grupo amina protonado da molécula de DPS permaneceu alojado na área central da cavidade octaédrica da superfície lamelar da Na-MMT.

A molécula DPS3 apresentou a menor distância para a superfície lamelar da Na-MMT entre as moléculas de DPS analisadas presentes no modelo Na-MMT/DPS3, mas as moléculas DPS2 mostrou uma distância semelhante de interação com a lamela de Na-MMT. Estas duas moléculas realizaram posicionamento semelhante dos grupos amins protonados na região mais central da cavidade octaédrica lamelar. A Figura 64 mostra as interações e as distâncias das moléculas de DPS da superfície lamelar da Na-MMT. Os grupos amina protonados presentes na DPS mostraram-se ser importantes para a interação das

moléculas com a lamela da Na-MMT. As moléculas de DPS no modelo Na-MMT/DPS3 mostraram semelhanças no arranjo molecular na galeria interlamelar, na qual as moléculas de DPS apresentaram uma orientação inclinada formando uma monocamada de moléculas entre as lamelas da Na-MMT.

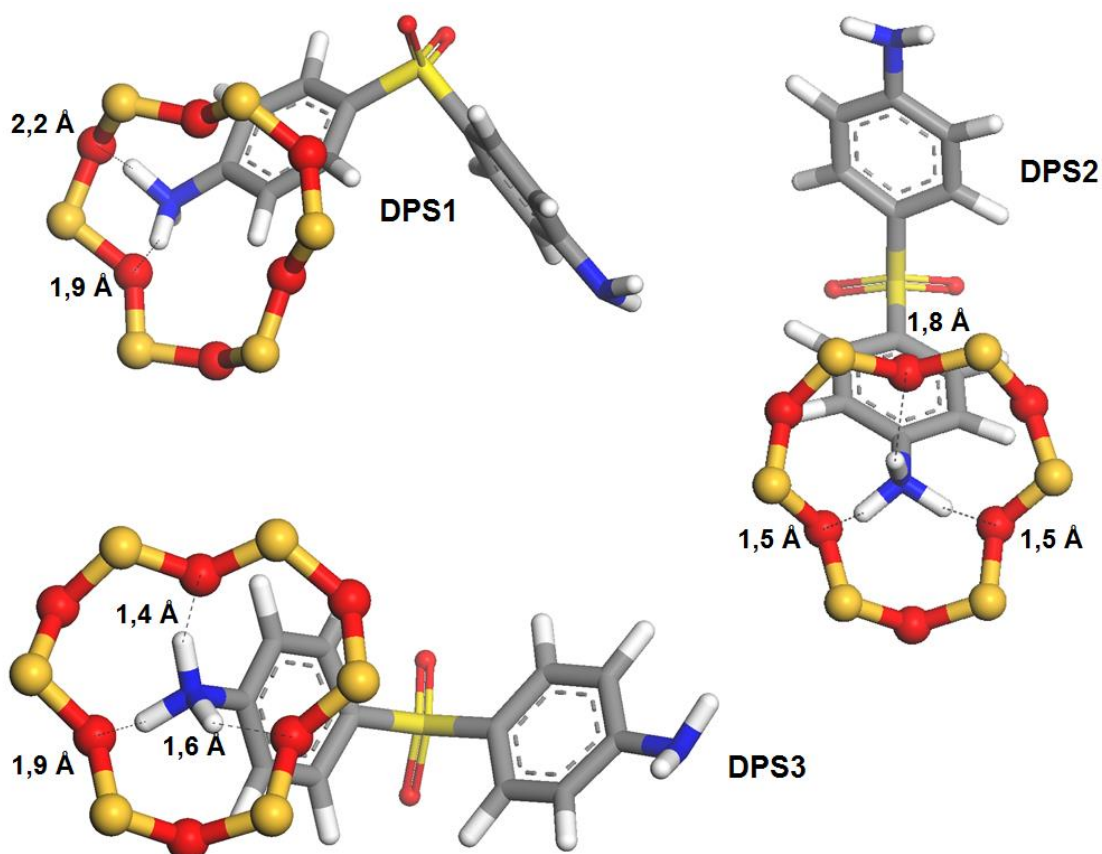


Figura 64 - Distância da molécula de DPS protonada da superfície lamelar no sistema Na-MMT/DPS3 em imagem retirada de 1 ns de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo *c*

No modelo Na-MMT/NTT1 a molécula de NTT adotou um arranjo planar formando uma monocamada de moléculas. A energia de interação (-76,02 kcal/mol) mais favorável da molécula de NTT1 foi realizada com a Lamela1. A molécula NTT1 direcionou o grupo amina protonado para a Lamela1, localizando-o na cavidade octaédrica da superfície da Na-MMT. A energia de interação da molécula NTT1 com a Lamela2 foi -9,50 kcal/mol. A Tabela 29 mostra os resultados de energia de interação do modelo Na-MMT/NTT1.

Tabela 29 - Energia de interação (kcal/mol) da molécula de NTT com as lamelas de MMT no modelo Na-MMT/NTT1

Tempo (ps)	Lamela1	Lamela2
	NTT1	NTT1
200	-74,37	-10,57
400	-72,93	-10,43
600	-76,95	-9,35
800	-79,65	-8,65
1000	-76,21	-8,51
média	-76,02	-9,50

A Figura 65 mostra o arranjo da molécula de NTT no espaço interlamelar no modelo Na-MMT/NTT1. A molécula NTT1 no espaço interlamelar do modelo Na-MMT/NTT1 direciona o grupo amina protonado para a cavidade octaédrica da superfície lamelar. Após o estudo de energia de interação de todos os modelos Na-MMT/fármacos, percebe-se que a energia de interação da NTT está entre as mais favoráveis ao das interações mostradas para as moléculas de DPS. A distância de interação da molécula NTT1 é mostrada na Figura 66.

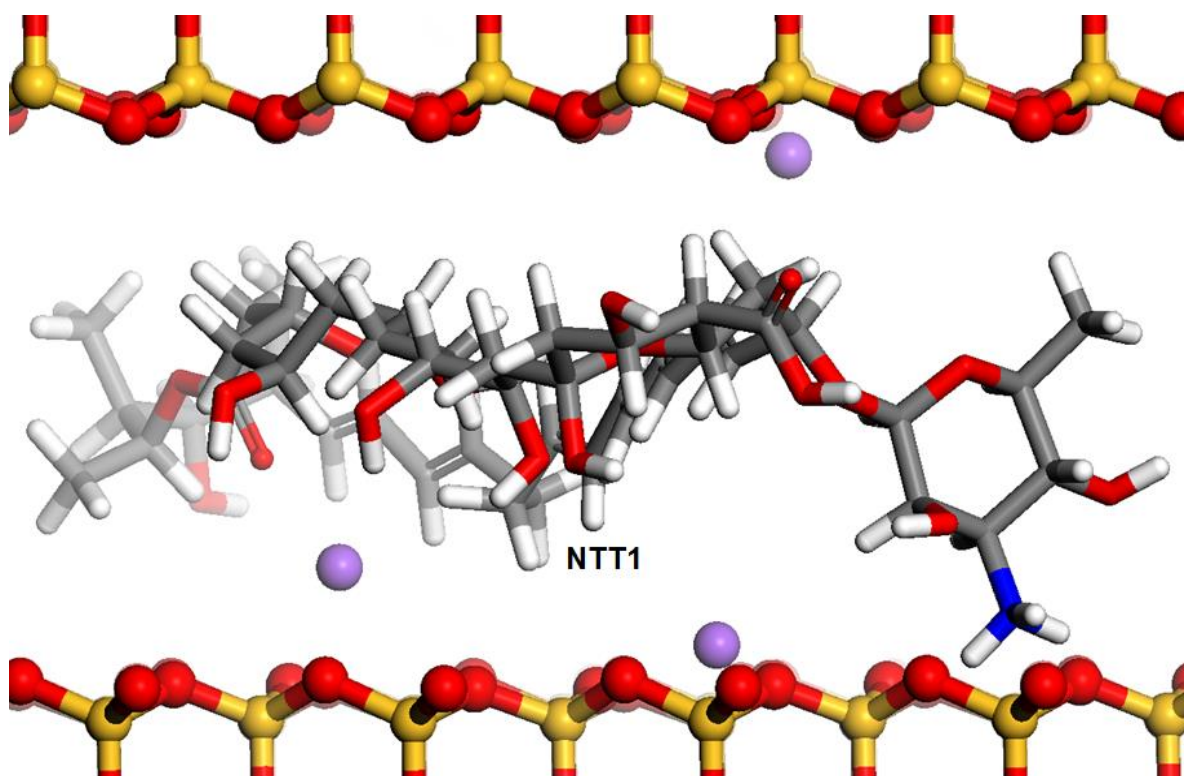


Figura 65 - Imagem das moléculas de NTT protonadas no modelo Na-MMT/NTT1 retiradas de 1 ns de dinâmica molecular. NTT1 a frente. Projeção vista ao longo do eixo *b*

A molécula NTT1 no espaço interlamelar da Na-MMT realizou interação eletrostática formada pelos átomos de hidrogênio do grupo amina protonado com os átomos de oxigênio presentes na superfície lamelar. A menor distância da interação formada foi 1,5 Å. Assim como as moléculas de DPS, os grupos aminas protonados da NTT1 se alojaram em uma área mais central na cavidade octaédrica da superfície lamelar da Na-MMT. Esse posicionamento do grupo amina protonado na área central da cavidade octaédrica parece muito importante para a interação com a Na-MMT, visto que tanto a DPS como a NTT apresentaram as energias de interação mais baixas.

O grupo amina protonado presente na NTT mostrou-se ser importante para a interação da molécula com a lamela da Na-MMT. A protonação ocorrida no grupo amina da estrutura da NTT fez com que a molécula direcionasse a área protonada em direção ao plano lamelar, favorecendo as interações dos átomos de hidrogênio com os átomos de oxigênio presentes na lamela da Na-MMT. As distâncias de interação da molécula de NTT e das moléculas de DPS com a superfície lamelar foram as menores distâncias encontradas de todos os modelos estudados.

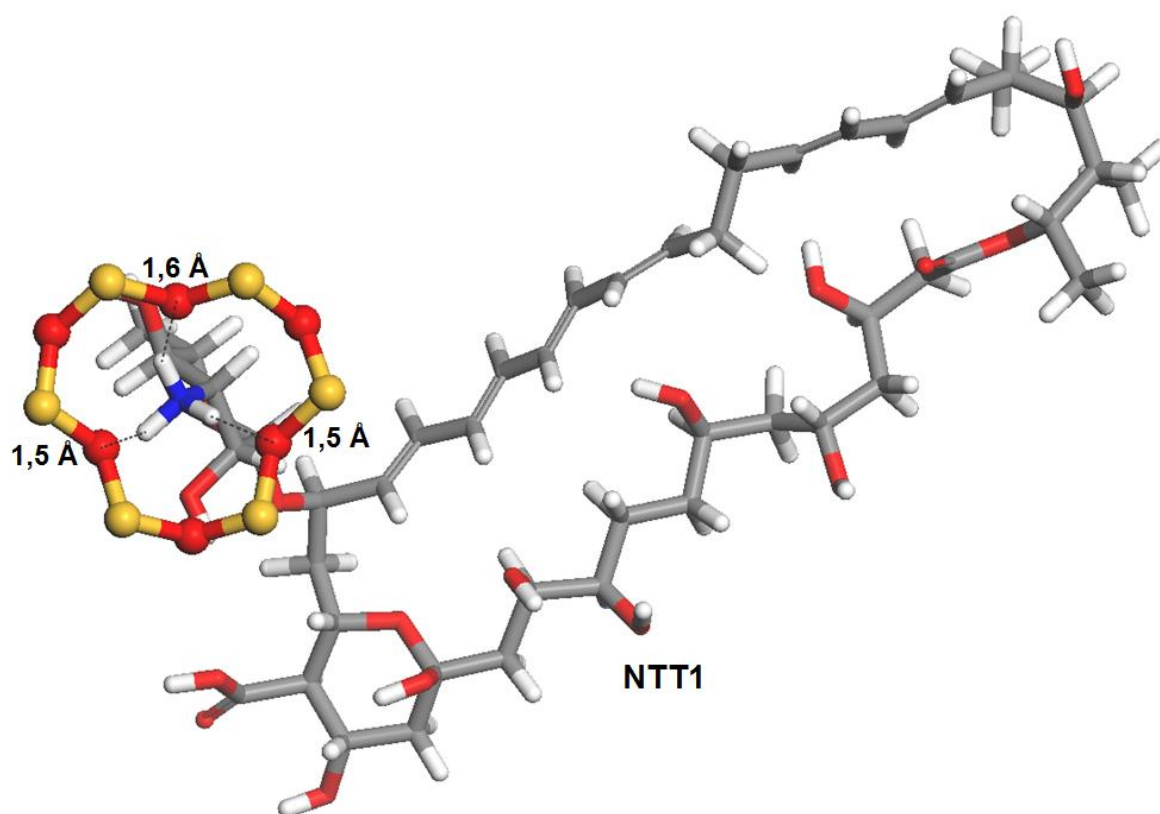


Figura 66 - Distância da molécula de NTT protonada da superfície lamelar no sistema Na-MMT/NTT1 em imagem retirada de 1 ns de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo *c*

6. CONCLUSÃO

Os modelos dos complexos Na-MMT/fármaco aminado foram preparados após a construção e validação do modelo de Na-MMT baseados em dados experimentais obtidos da literatura. A modelagem e a dinâmica molecular foram realizadas utilizando o campo de forças PCFF_phyllosilicates que possui os parâmetros adequados para o estudo dos sistemas moleculares construídos.

A modelagem molecular dos fármacos aminados mostrou que a intercalação com a Na-MMT não ocorre apenas com estruturas protonadas (RVT, DXZ, CLX, ODP, DPS e NTT), mas também com compostos em estado neutro (5FU) por adsorção na superfície lamelar. O fármaco ACV, apesar de apresentar de protonar no meio de reação aplicado, não intercalou com a Na-MMT em meio ácido. O fármaco ASF apresentou populações moleculares predominantemente desprotonadas, indicando que esta forma não é favorável para intercalar com a Na-MMT.

Os complexos Na-MMT/RVT4, Na-MMT/DXZ6, Na-MMT/5FU12, Na-MMT/CLX3, Na-MMT/ODP3, Na-MMT/DPS3 e Na-MMT/NTT1 foram os modelos que apresentaram o espaçamento basal mais próximo dos respectivos dados experimentais. Os arranjos das moléculas dos fármacos destes modelos apresentaram aspectos distintos, mas com a orientação dos grupos aminos em direção à superfície lamelar da Na-MMT. Os arranjos moleculares e as energias de interação mostraram como favorável esta característica no espaço interlamelar, exceto para o 5FU que apresentou uma energia de interação mais elevada em relação aos outros fármacos intercalados, provavelmente pela aproximação do seu grupo carbonila aos átomos de oxigênio da superfície lamelar.

O conhecimento gerado sobre os arranjos e as orientações dos fármacos aminados no espaço interlamelar da Na-MMT são uma importante informação para a pesquisa e o desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos baseados em materiais lamelados como a Na-MMT. Além disso, os modelos desenvolvidos neste estudo poderão ser utilizados em estudos com outros fármacos e para pesquisas futuras sobre o processo de liberação de fármacos do espaço interlamelar da Na-MMT em meio aquoso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUZZI, C.; CERESO, P.; VISERAS, C.; CARAMELLA, C. **Use of Clays as Drug Delivery Systems: Possibilities and Limitations.** *Appl. Clay Sci.*: v. 36, 22-36, 2007.

ANSEL, H. C.; ALLEN, L. V.; POPOVICH, N. G. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos.** 6ª ed., 236-249, 2006.

ANDREI, C. C.; FERREIRA, D. T.; FACCIONE, M.; FARIA, T. J. **Da Química Medicinal à Química Combinatória e Modelagem Molecular.** *Manole*: 2003.

BAR-ON, P.; MILLARD, C. B.; HAREL, M.; DVIR, H.; ENZ, A.; SUSSMAN, J. L.; SILMAN, I. **Kinetic and structural studies on the interaction of cholinesterases with the anti-Alzheimer drug rivastigmine.** *Biochemistry*: v. 41, 3555-3564, 2002.

BARREIRO, E. J.; RODRIGUES, C. R.; ALBUQUERQUE, M. G.; SANT'ANNA, M. R.; ALENCASTRO, R. B.; **Modelagem Molecular: Uma Ferramenta para o Planejamento Racional de Fármacos em Química Medicinal.** *Quím. Nova*: v. 20 (3), 300-310, 1997.

BAWARSKI, W. E.; CHIDLOWSKY, E.; BHARALI, D. J.; MOUSA, S. A. **Emerging Nanopharmaceuticals.** *Nanomedicine Nanotechnol. Biol. Med.*: v. 4, 273-282, 2008.

BENNUN, S. V.; HOOPES, M. I.; XING, C.; FALLER, R. **Coarse-grained Modeling of Lipids.** *Chem. Phys. Lip.*: v. 159, 59-66, 2009.

BERENDSEN, H. J. C.; POSTMA, J. P. M.; VAN GUSTEREN, W. F.; DINOLA, A.; HAAK, J. R. **Molecular Dynamics with Coupling to an External Bath.** *J. R. J. Chem. Phys.*: v. 81, 3684-3690, 1984.

BORDERS, C. L.; BROADWATER, J. A.; BEKENY, P. A.; SALMON, J. E.; LEE, A. S.; ELDRIDGE, A. M.; PETT, V. B. **A structural Role for Arginine in Proteins: Multiple hydrogen bonds to backbone carbonyl oxygens.** *Protein Sci.*: v. 3, 541-548, 1994.

BRUNO, M.; PRENCIPE, M.; VALDRE, G. **Ab Initio Quantum-mechanical Modeling of Pyrophyllite $[\text{Al}_2\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2]$ Surfaces.** *Phys. Chem. Minerals*: v. 33, 63-71, 2006.

CANTRELL, W.; EWING, G. E. **Thin Film Water on Muscovite Mica.** *J. Phys. Chem. B*: v. 105, 5434-5439, 2001.

CARRETERO, M. I. **Clay minerals and their beneficial effects upon human health. A review.** *Appl. Clay. Sci.*: v. 21, 155-163, 2002.

CHEN, J.; TENG, H.; NAKANO, A. **Wavelet-Based Multi-Scale Coarse-Graining Approach for DNA Molecules.** *Finite Elements in Analysis and Design*: v. 43, 346-360, 2007.

CHOY, J.; CHOI, S.; OH, J.; PARK, T. **Clay Minerals and Layered Double Hydroxides for Novel Biological Applications.** *Appl. Clay Sci.*: v. 36, 122-132, 2007.

COELHO, G.L.N.; DORNELAS, C.B.; SOARES, K.C.C.; SANTOS, E.P.; VERGNANINI, A.L.; SANTOS, T.C.; RODRIGUES, C.R.; CASTRO, H.C.; DIAS, L.R.S.; CABRAL, L.M. **Preparation and Evaluation of Inclusion Complexes of Commercial Sunscreens in Cyclodextrins and Montmorillonites: Performance and Substantivity Studies.** *Drug Dev. Ind. Pharm.* v. 34, 536-546, 2008.

CYGAN, R. T.; GREATHOUSE, J. A.; HEINZ, H.; KALINICHEV, A. G. **Molecular Models and Simulations of Layered Materials.** *J. Mater. Chem.*: v. 19, 2470-2481, 2009.

CYGAN, R. T.; ROMANOV, V. N.; MYSHAKIN, E. M. **Molecular simulation of Carbon Dioxide Capture by Montmorillonite Using an Accurate and Flexible Force Field.** *J. Phys. Chem. C*: v. 116, 13079-13091, 2012.

CYGAN, R. T.; LIANG, J.; KALINICHEV, A. G. **Molecular Models of Hydroxide, Oxyhydroxide, and Clay Phases and the Development of a General Force Field.** *J. Phys. Chem. B*: v. 108, 1255-1266, 2004.

DAMGÉ, C.; MAINCENT, P.; UBRICH, N. **Oral Delivery of Insulin Associated to Polymeric Nanoparticles in Diabetic Rats.** *J. Control. Release*: v. 117, 163-170, 2007.

DE CAMPOS, A. M.; SANCHEZ, A.; ALONSO, M. J. **Chitosan Nanoparticles: A New Vehicle for the Improvement of the Delivery of Drugs to the Ocular Surface. Application to Cyclosporin A.** *Int. J. Pharm.*: v. 224, 159-168, 2001.

DERAKHSHANDEH, K.; ERFAN, M.; DADASHZADEH, S. **Encapsulation of 9-nitrocamptothecin, a Novel Anticancer Drug, in Biodegradable Nanoparticles: Factorial Design, Characterization and Release Kinetics.** *Eur. J. Pharm. Biopharm.*: v. 66, 34-41, 2007.

DEWAR, M. J. S.; ZOEBISCH, E. G.; HEALY, E. F.; STEWART, J. J. P. **AM1: A New General Purpose Quantum Mechanical Molecular Model.** *J. Am. Chem. Soc.*: v. 107, 3902-3909, 1985.

DRITS, V. A. **Structural and Chemical Heterogeneity of Layer Silicates and Clay Minerals.** *Clay Minerals*: v. 38, 403-432, 2003.

DUCHÊNE, D.; WOUESSIDJEWÉ, D.; PONCHEL, G. **Cyclodextrins and Carrier Systems.** *J. Control. Release.*: v. 62, 263-268, 1999.

DUQUESNE, S.; JAMA, C.; LE BRAS, M.; DELOBEL, R.; RECOURT, P.; GLOAGUEN, J. M. **Elaboration of EVA-Nanoclay Systems – Characterization, Thermal Behaviour and Fire Performance.** *Compos. Sci. Technol.*: v. 63, 1141-1148, 2003.

EWALD, P. P. **Die Berechnung Optischer und Elektrostatischer Gitterpotentiale.** *Annalen der Physik.*, v. 369, 253-287, 1921.

FEJÉR, I.; KATA, M.; ERÖS, I.; BERKESI, O.; DÉKÁNY, I. **Release of Cationic Drugs from Loaded Clay Minerals.** *Colloid Polym. Sci.*: vol. 279, 1177-1182, 2001.

FINKEL, S. I. **Effects of Rivastigmine on Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Alzheimer's Disease.** *Clin. Ther.*: vol. 26, 980-990, 2004.

FRÉZARD, F.; SCHETTINI, D. A.; ROCHA, O. G. F.; DEMICHELI, C. **Lipossomas: Propriedades Físico-químicas e Farmacológicas, Aplicações na Quimioterapia à Base de Antimônio.** *Quim. Nova*: v. 28, 511-518, 2005.

FU, M. H.; ZHANG, Z. Z.; LOW, P. F. **Changes in the Properties of a Montmorillonite-Water System During the Adsorption of Water: Hysteresis.** *Clays and Clay Miner.*: v. 38, 485-492, 1990.

FUNK, R. S.; KRISE, J. P. **Cationic amphiphilic drugs cause a marked expansion of apparent lysosomal volume: implications for an intracellular distribution-based drug interaction.** *Mol. Pharmaceutics.*: v. 9, 1384-1395, 2012.

GROOT R. D.; WARREN, P. B. **Dissipative Particle Dynamics: Bridging the Gap Between Atomistic and Mesoscopic Simulation.** *J. Chem. Phys.*: v. 107, 4423-4435, 1997.

HAJOS, F.; STARK, B.; HENSLER, S.; PRASSL, R.; MOSGOELLER, W. **Inhalable Liposomal Formulation for Vasoactive Intestinal Peptide.** *Int. J. Pharm.*: v. 357, 286-294, 2008.

HALGREN, T. A. **Merck Molecular Force Field I. Basis, Form, Scope, Parameterization, and Performance of MMFF94.** *J. Comp. Chem.*: v. 17, 490-519, 1996.

HEHRE, W. J. **A Guide to Molecular Mechanisms and Quantum Chemical Calculations.** *Wavefunction inc.* 2003.

HEINZ, H.; KOERNER, H.; ANDERSON, K. L.; VAIA, R. A.; FARMER, B. L. **Force Field for Mica-Type Silicates and Dynamics of Octadecylammonium Chains Grafted to Montmorillonite.** *Chem. Mater.:* v. 17, 5658-5669, 2005.

HEINZ, H.; VAIA, R. A.; KRISHNAMOORTI, R.; FARMER, B. L. **Self-Assembly of Alkylammonium Chains on Montmorillonite: Effect of Chain Length, Head Group Structure, and Cation Exchange Capacity.** *Chem. Mater.:* v. 19, 59-68, 2007.

HESTENES, M. R.; STIEFEL, E. **Methods of Conjugate Gradients for Solving Linear Systems.** *J. Res. Nat. Bur. Stand.,* v. 49, 409-436, 1952.

HINCHLIFFE, A. **Molecular Modelling for Beginners.** *John Wiley & Sons Ltd*, 2008.

HOLEŠOVÁ, S.; KULHÁNKOVÁ, L.; MARTYNKOVÁ, G. S.; KUTUTSCHOVÁ, J.; ČAPKOVÁ, P. **An Effective Route to Montmorillonite Intercalation with Imidazole Complexes: Experiment and Theory.** *J. Mol. Struct.:* v. 923, 85-89, 2009.

HÖLTJE, H. D.; SIPPL, W.; ROGNAN, D.; FOLKERS, G., **Molecular Modeling: Basic Principles and Applications.** *Wiley-VCH Verlag GmbH & Co:* 2^a ed., 2003.

HOOGERBRUGGE, P. J.; KOELMAN, J. M. V. A. **Simulating microscopic hydrodynamic phenomena with dissipative particle dynamics.** *Europhys. Lett.:* v. 19, 155-160, 1992.

JANEK, M.; LAGALY, G. **Proton Saturation and Rheological Properties of Smectite Dispersions.** *Appl. Clay. Sci.:* v. 19, 121-130, 2001.

JOSHI, G. V.; KEVADIYA, B. D.; PATEL, H. A.; BAJAJ, H. C.; JASRA, R. V. **Montmorillonite as a drug delivery system: Intercalation and in vitro release of timolol maleate.** *Int. J. Pharm.:* v. 374, 53-57, 2009.

KATTI, D. R.; SCHMIDT, S. R.; GHOSH, P.; KATTI, K. S. **Molecular Modeling of the Mechanical Behavior and Interactions in Dry and Slightly Hydrated Sodium Montmorillonite Interlayer.** *Can. Geotech. J.:* v. 44, 425-435, 2007.

KEVADIYA, B. D.; PATEL, T. A.; JHALA, D. D.; THUMBAR, R. P.; BRAHMBHATT, H.; PANDYA, M. P.; RAJKUMAR, S.; JENA, P. K.; JOSHI, G. V.; GADHIA, P. K.; TRIPATHI, C. B.; BAJAJ, H. C. **Layered inorganic nanocomposites: a promising carrier for 5-fluorouracil (5-FU).** *Eur. J. Pharm. Biopharm.:* v. 81, 91-101, 2012.

KUMARI, A.; YADAV, S. K.; YADAV, S. C. **Biodegradable Polymeric Nanoparticles Based Drug Delivery Systems.** *Coll. Surf. B: Biointerfaces*: v. 75, 1-18, 2010.

LEACH, A. **Molecular Modelling: Principles and Applications.** *Pearson Education Limited*: 2^a ed., 2001.

LEE, S. S.; KIM, J. **Surface Modification of Clay and Its Effect on the Intercalation Behavior of the Polymer/Clay Nanocomposites.** *Polym. Sci. B Polym. Phys.*: v. 42, 2367-2372, 2004.

LEE, Y.; KUO, T.; CHEN, B.; FENG, Y.; WEN, Y.; LIN, W.; LIN, F. H. **Toxicity Assessment of Montmorillonite as a Drug Carrier for Pharmaceutical Applications: Yeast and Rats Model.** *Biomed. Engin.*: v. 17, 72-78, 2005.

LEMMER, H.; STIEGER, N.; LIEBENBERG, W.; CAIRA, M. R. **Solvatomorphism of the antibacterial dapsone: x-ray structures and thermal desolvation kinetics.** *Cryst. Growth Des.*: v. 12, 1683-1692, 2012.

LEROUX, F. **Organo-modified anionic clays into polymer compared to smectite-type nanofiller: potential applications of the nanocomposites.** *J. Nanosci. Nanotechnol.*: v. 6, 303-315, 2006.

LIN, F. H.; LEE, Y. H.; JIAN, C. H.; WONG, J.; SHIEH, M.; WANG, C. **A Study of Purified Montmorillonite Intercalated with 5-fluorouracil as Drug Carrier.** *Biomaterials*, v. 23, 1981-1987, 2002.

LIU, J.; GONG, T.; FU, H.; WANG, C.; WANG, X.; CHEN, Q.; ZHANG, Q.; HE, Q.; ZHANG, Z. **Solid Lipid Nanoparticles for Pulmonary Delivery of Insulin.** *Int. J. Pharm.*: v. 356, 333-344, 2008.

LOPES, S.; CASTANHO, M. A. R. B. **Revealing the orientation of nystatin and amphotericin B in lipidic multilayers by UV-Vis linear dichroism.** *J. Phys. Chem. B*: v. 106, 7278-7282, 2002.

MACHÁČKOVÁ, M.; TOKARSKÝ, J.; ČAPKOVÁ, P. **A Simple Molecular Modeling Method for the Characterization of Polymeric Drugs Carrier.** *Eur. J. Pharm. Sci.*: v. 48, 316-322, 2013.

MACKERELL, A. D. **Empirical Force Field for Biological Macromolecules: Overview and Issues.** *J. Comput. Chem.*: v. 25, 1584-1604, 2004.

MALAM, Y.; LOIZIDOU, M.; SEIFALIAN, A. M. **Liposomes and Nanoparticles: Nanosized Vehicles for Drug Delivery in Cancer.** *Trends Pharm. Sci.* v. 30, 592-599, 2009.

MARKOVA, N.; ENCHEV, V.; IVANOVA, G. **Tautomeric Equilibria of 5-Fluorouracil Anionic Species in Water.** *J. Phys. Chem. A*: v. 114, 13154-13162, 2010.

MATSUMOTO, J.; NAKADA, Y.; SAKURAI, K.; NAKAMURA, T.; TAKAHASHI, Y. **Preparation of Nanoparticles Consisted of poly(L-lactide)-poly(ethylene glycol)-poly(L-lactide) and their Evaluation *In Vitro*.** *Intern. J. Pharm.*: v. 185, 93-101, 1999.

MAYO, S. L.; OLAFSON, B. D.; GODDARD, W. A. **Dreiding: A Generic Force Field for Molecular Simulations.** *J. Phys. Chem.*: v. 94, 8897-8909, 1990.

MCLAUHLIN, A. R.; THOMAS, N. L. **Preparation and Characterization of Organoclays Based on an Amphoteric Surfactant.** *J. Colloid. Interface Sci.*: v. 321, 39-43, 2008.

MENG, N.; ZHOU, N.; ZHANG, S.; SHEN, J. **Controlled Release and Antibacterial Activity Chlorhexidine Acetate (CA) Intercalated in Montmorillonite.** *Int. J. Pharm.*: v. 382, 45-49, 2009.

MU, L.; FENG, S. S. **A Novel Controlled Release Formulation for the Anticancer Drug Paclitaxel (Taxol®): PLGA Nanoparticles Containing Vitamin E TPGS.** *J. Control. Release*: v. 86, 33-48, 2003.

PAIVA, L. B.; MORALES, A. R.; DÍAZ, F. R. V. **Argilas Organofílicas: Características, Metodologias de Preparação, Compostos de Intercalação e Técnicas de Caracterização.** *Cerâmica*: v. 54, 213-226, 2008.

PAIVA, L. B.; MORALES, A. R.; GUIMARÃES, T. R. **Propriedades Mecânicas de Nanocompósitos de Polipropileno e Montmorilonita Organofílica.** *Polim. Ciên. Tecnol.*: v. 16, 136-140, 2006.

PLAZZER, M. B.; HENRY, D. J.; YIAPANIS, G.; YAROVSKY, I. **Comparative Study of Commonly Used Molecular Dynamics Force Fields for Modeling Organic Monolayers on Water.** *J. Phys. Chem. B*: v. 115, 3964-3971, 2011.

PO, C. C.; YIDING, H. **Simultaneous Determination of LogD, LogP and pKa of Drugs by Using a Reverse Phase HPLC Coupled with a 96-Well Plate Auto Injector.** *Combin. Chem. High Throughput Screen.*: v. 12, 250-257, 2009.

POSPÍŠIL, M.; KALEDOVÁ, A.; ČAPKOVÁ, J.; ŠIMONÍK, M.; VALÁŠKOVÁ, M. **Structure Analysis of Intercalated Layer Silicates: Combination of Molecular Simulations and Experiment.** *J. Colloid. Interface Sci.*: v. 277, 154-161, 2004.

PUPE, C. G.; VILLARDI, M.; RODRIGUES, C. R.; ROCHA, H. V. A.; MAIA, L. C.; SOUSA, V. P.; CABRAL, L. M. **Preparation and Evaluation of Antimicrobial Activity of Nanosystems for the Control of Oral Pathogens *Streptococcus mutans* and *Candida albicans*.** *Inter. J. Nanomed.*: v. 6, 2581-2590, 2011.

QIU, L.; JING, N.; JIN, Y. **Preparation and In Vitro Evaluation of Liposomal Chloroquine Diphosphate Loaded by a Transmembrane pH-Gradient Method.** *Int. J. Pharm.*: v. 361, 56-63, 2008.

ROCHA, G. B.; FREIRE, R. O.; SIMAS, A. M.; STEWART, J. J. P. **RM1: A Reparameterization of AM1 for H, C, N, O, P, S, F, Cl, Br and I.** *J. Comp. Chem.*: v. 27, 1101-1111, 2006.

RODRIGUES, C. R. **Modelagem Molecular.** *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola*. Nº 3, 2001.

SCOCCHI, G.; POSOCCO, P.; FERMEGLIA, M.; PRICL, S. **Polymer-Clay Nanocomposites: A Multiscale Molecular Modeling Approach.** *J. Phys. Chem. B*: v. 111, 2143-2151, 2007.

SHAH, L. K.; AMIJI, M. M. **Intracellular Delivery of Saquinavir in Biodegradable Polymeric Nanoparticles for HIV/AIDS.** *Pharm. Res.*: v. 23, 2638-2645, 2006.

SHERWOOD, P.; BROOKS, B. R.; SANSOM, M. S. P. **Multiscale Methods for Macromolecular Simulations.** *Current Opinion in Structural Biology*: v. 18, 630-640, 2008.

SHRIVER, D. F.; ATKINS, P. W.; OVERTON, T. L.; ROURKE, J. P.; WELLER, M. T.; ARMSTRONG, F. A. **Química Inorgânica.** *Bookman*: 4ª ed., 2008.

SHAW, Y.; YANG, Y.; GARRISON, J. B.; KYPRIANOU, N.; CHEN, C. **Pharmacological Exploitation of the α 1-Adrenoreceptor Antagonist Doxazosin to Develop a Novel Class of Antitumor Agents that Block Intracellular Protein Kinase B/Akt Activation.** *J. Med. Chem.*: v. 47, 4453-4462, 2004.

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

TOMBÁ CZ, E.; SZEKERES, M. **Colloidal Behavior of Aqueous Montmorillonite Suspensions: The Specific Role of pH in the Presence of Indiferente Electrolytes.** *Appl. Clay Sci.*: v. 27, 75-94, 2004.

TOWNSHEND, A.; WHEATLEY, R. A.; CHISVERT, A.; SALVADOR, A. **Flow Injection-Chemiluminescence Determination of Octyl Dimethyl PABA in Sunscreen Formulations.** *Anal. Chim. Acta*, v. 462, 209-215, 2002.

TOZZINI, V. **Multiscale Modeling of Proteins.** *Accoun. Chem. Res.*: vol. 43, 220-230, 2010.

TSIPURSKY, S. I.; DRITS, V. A. **The Distribution of Octahedral Cations in the 2 : 1 Layers of Dioctahedral Smectites Studied by Oblique-Texture Electron Diffraction.** *Clay Miner.*: v. 19, 177-193, 1984.

UDDIN, F. **Clays, Nanoclays, and Montmorillonite Minerals.** *Metali. Mater. Trans. A*: v. 39, 2804-2812, 2008.

VAIA, R. A.; JANDT, K. D.; KRAMER, E. J.; GIANNELIS, E. P. **Kinetics of Polymer Melt Intercalation.** *Macromol.*: v. 28, 8080-8085, 1995.

VYAS, A.; SARAF, S.; SARAF, S. **Cyclodextrin Based Novel Drug Delivery Systems.** *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*: v. 62, 23-42, 2008.

YIH, T. C.; AL-FANDI, M. **Engineered Nanoparticles as Precise Drug Delivery Systems.** *J. Cell. Biochem.*: v. 97, 1184-1190, 2006.

WHITE, J. L.; HEM, S. L. **Pharmaceutical Aspects of Clay-Organic Interactions.** *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*: v. 22, 665-671, 1983.

WONG, H. L.; WU, X. Y.; BENDAYAN, R. **Nanotechnological Advances for the Delivery of CNS Therapeutics.** *Advan. Drug. Deliv. Rev.*: v. 64, 686-700, 2012.

WUNGU, T. D. K.; ASPERA, S. M.; DAVID, M. Y.; DIPOJONO, H. K.; NAKANISHI, H.; KASAI, H. **Absorption of Lithium in Montmorillonite: A Density Functional Theory (DFT) Study.** *J. Nanosci. Nanotechnol.*: v. 11, 2793-2801, 2011.

XU, Y.; LIU, Y.; HE, D.; LIU, G. **Adsorption of Cationic Collectors and Water on Muscovite (001) Surface: A Molecular Dynamics Simulation Study.** *Minerals Engineer.*: V. 53, 101-107, 2013.

ZENG, Q. H.; YU, A. B.; LU, G. G. **Multiscale Modeling and Simulation of Polymer Nanocomposites.** *Prog. Polym. Sci.*: v. 33, 191-269, 2008.

ZHANG, Y.; CHAN, H. F.; LEONG, K. W. **Advanced Materials and Processing for Drug Delivery: The past and the future.** *Advan. Drug. Deliv. Rev.*: v. 65, 105-120, 2013.

ZHAO, Q.; TANG, X.C. **Effects of Huperzine A on Acetylcholinesterase Isoforms In Vitro: Comparison with Tacrine, Donepezil, Rivastigmine and Physostigmine.** *Eur. J. Pharmacol.*: v. 455, 101-107, 2002.

ZHENG, J. P.; LUAN, L.; WANG, H. Y.; XI, L. F.; YAO, K. D. **Study of Ibuprofen/Montmorillonite Intercalation Composites as Drug Release System.** *Appl. Clay Sci.*: v. 36, 297-301, 2007.

ZHENG, J.; WANG, H.; ZHUANG, H.; XI, L.; YAO, K. **Intercalation of Amido Cationic Drug with Montmorillonite.** *J. Wuhan University of Technology-Mater. Sci.*, v. 22, 250-252, 2007.

ZHENG, Y.; ZAOUI, A. **How Water and Counterions Diffuse into the Hydrated Montmorillonite.** *Solid State Ionics.*: v. 203, 80-85, 2011.

APÊNDICE A – MATERIAL SUPLEMENTAR (Figuras 1S-23S) SOBRE OS ESPAÇAMENTOS BASAIS E ARRANJOS MOLECULARES DOS FÁRMACOS NOS DIFERENTES MODELOS PREPARADOS DOS COMPLEXOS Na-MMT/FÁRMACOS AMINADOS

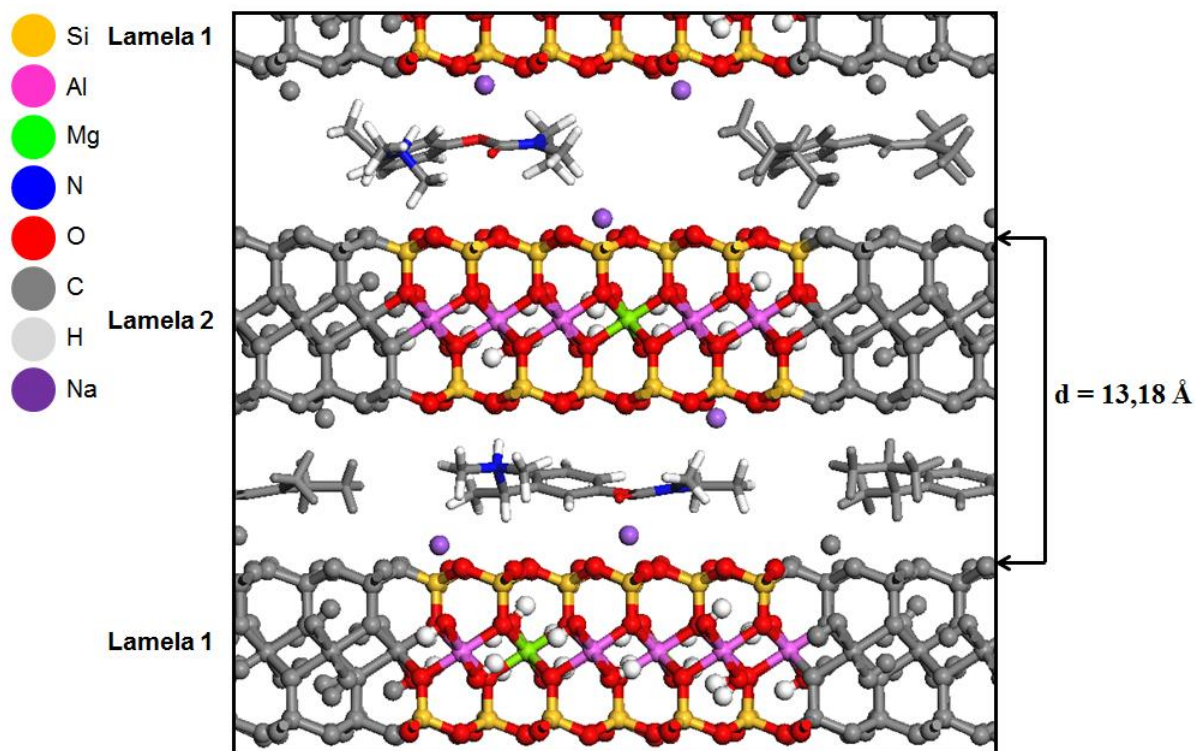


Figura 1S - Imagem do modelo Na-MMT/RVT1 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo *b*

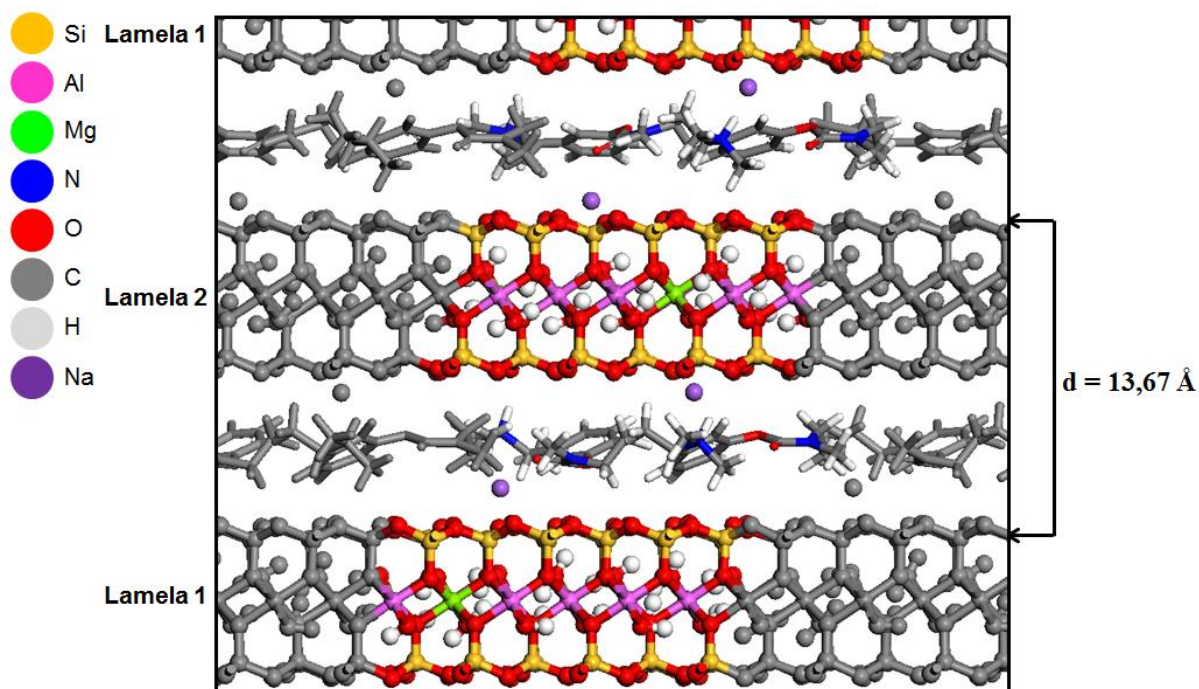


Figura 2S - Imagem do modelo Na-MMT/RVT2 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo *b*

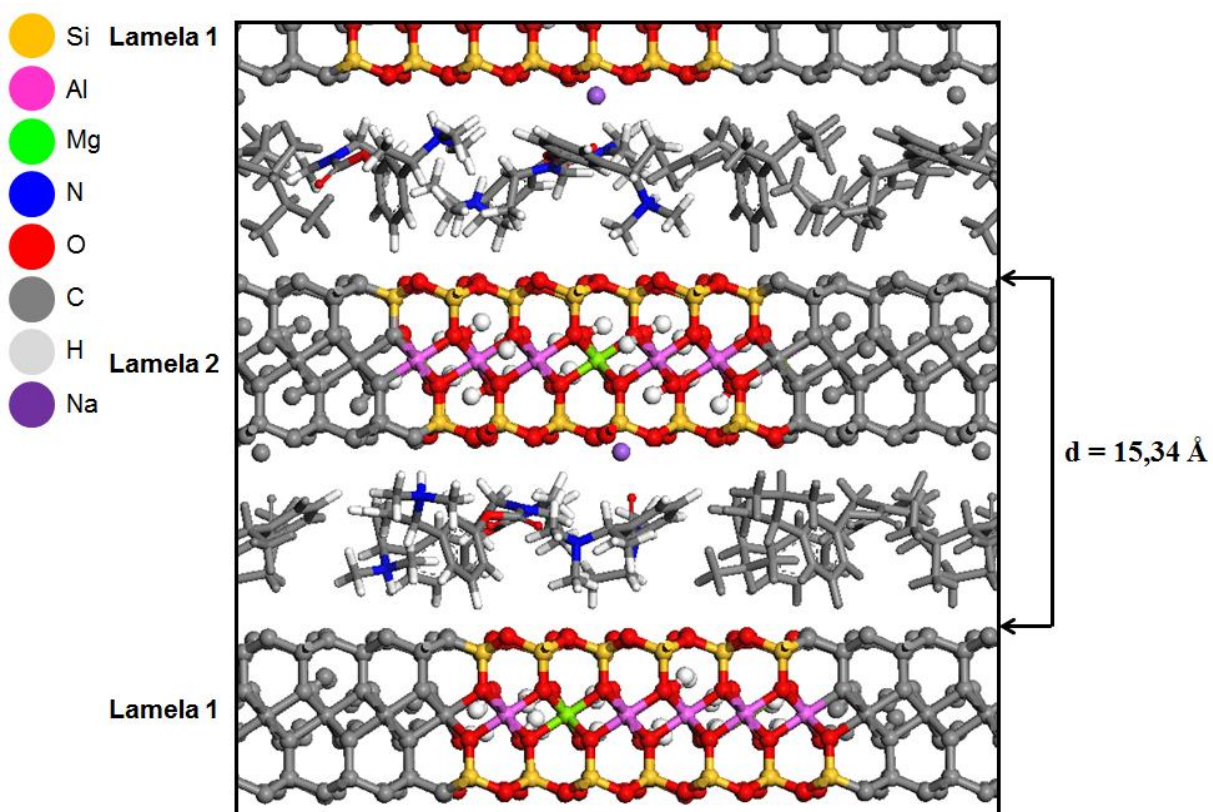


Figura 3S - Imagem do modelo Na-MMT/RVT3 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo *b*

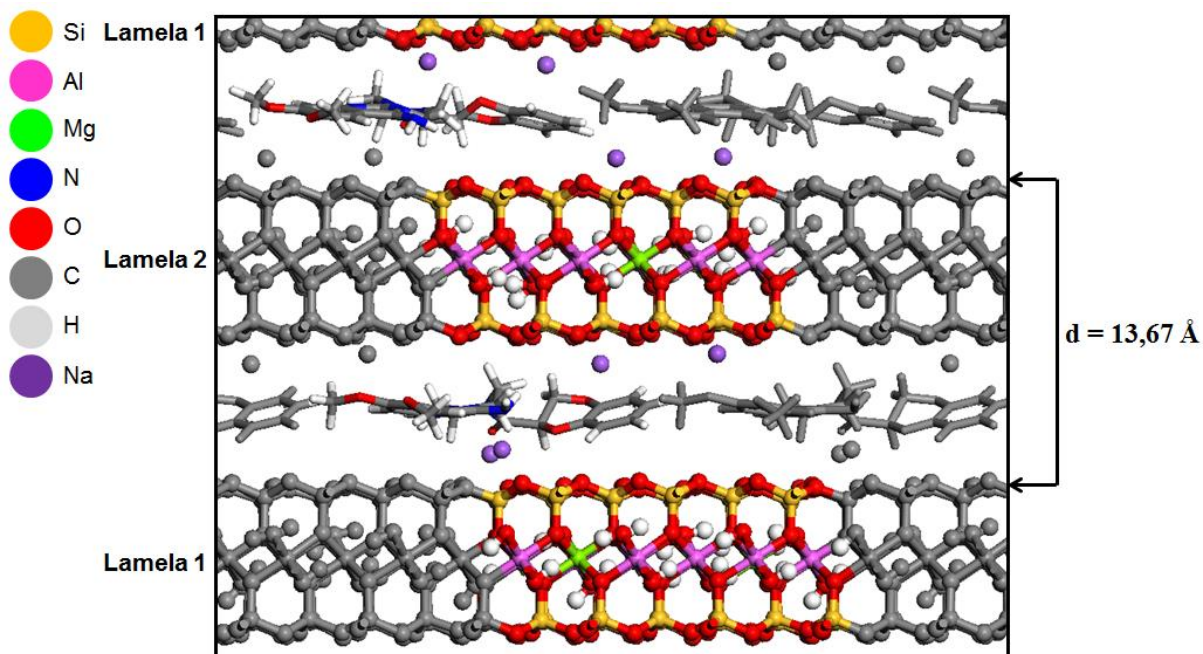


Figura 4S - Imagem do modelo Na-MMT/DXZ1 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo *b*

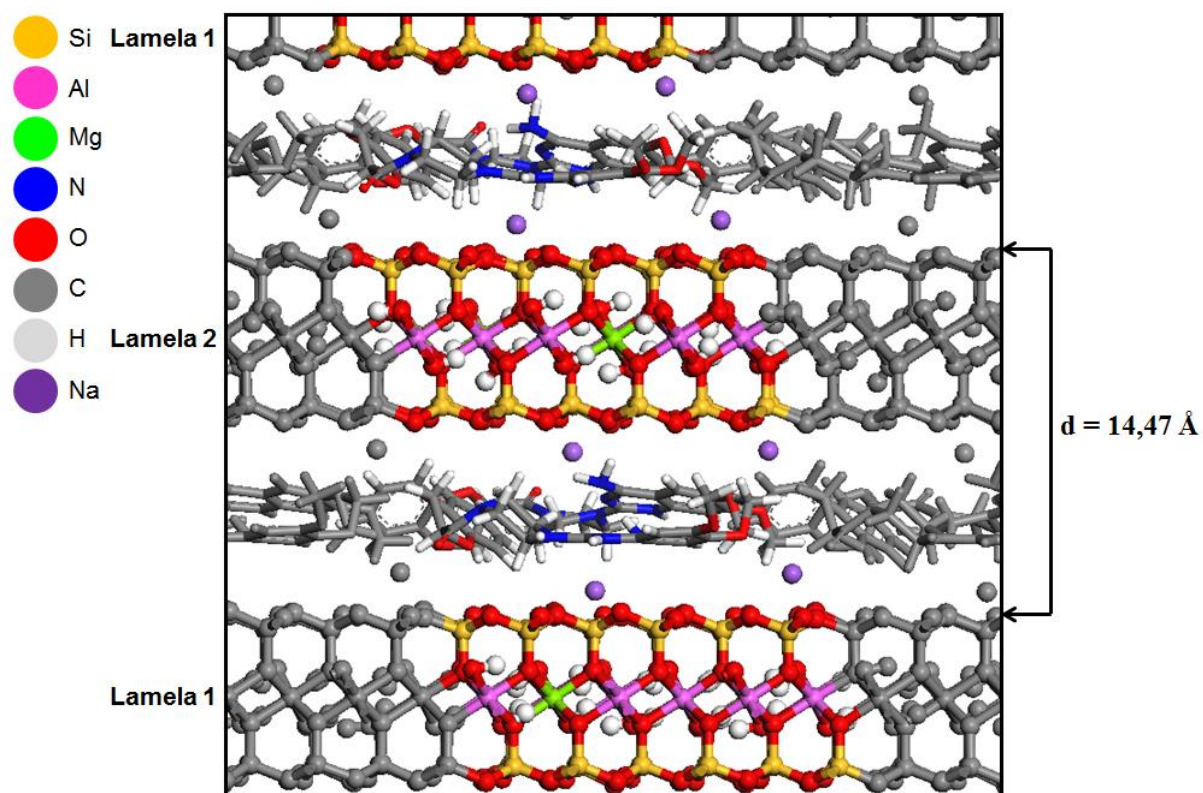


Figura 5S - Imagem do modelo Na-MMT/DXZ2 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo *b*

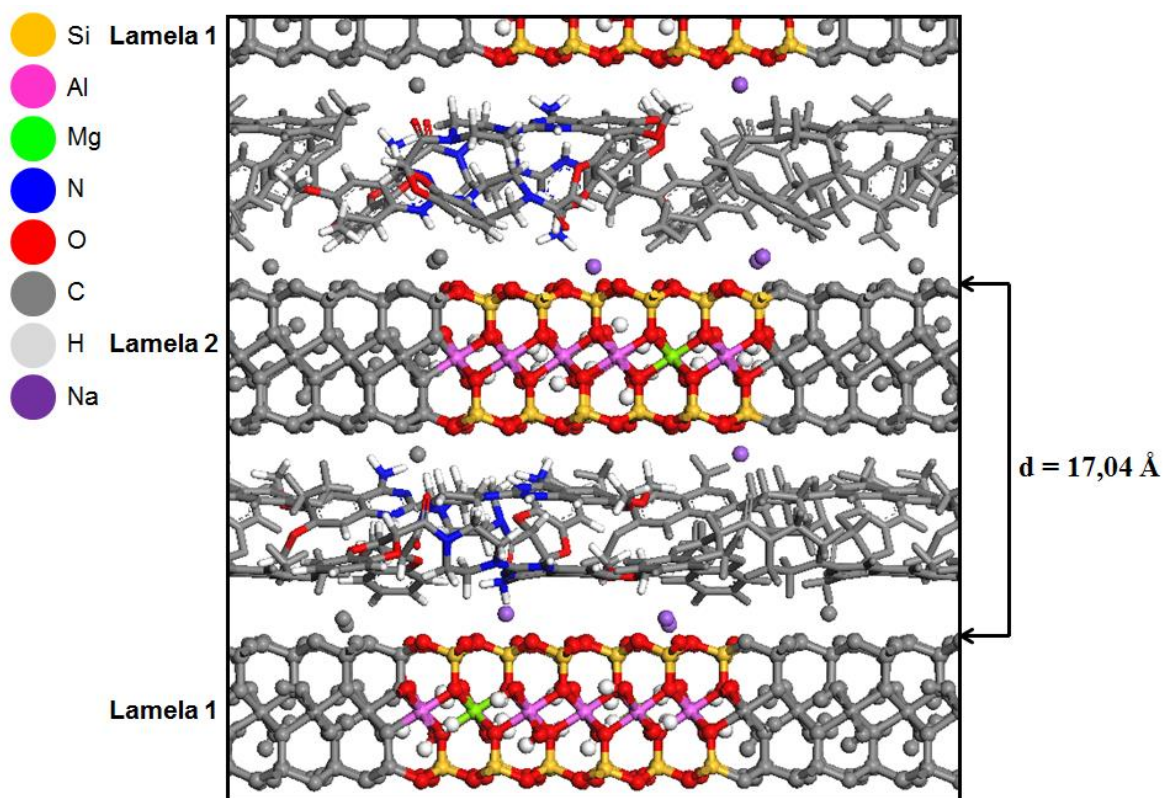


Figura 6S - Imagem do modelo Na-MMT/DXZ3 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo b

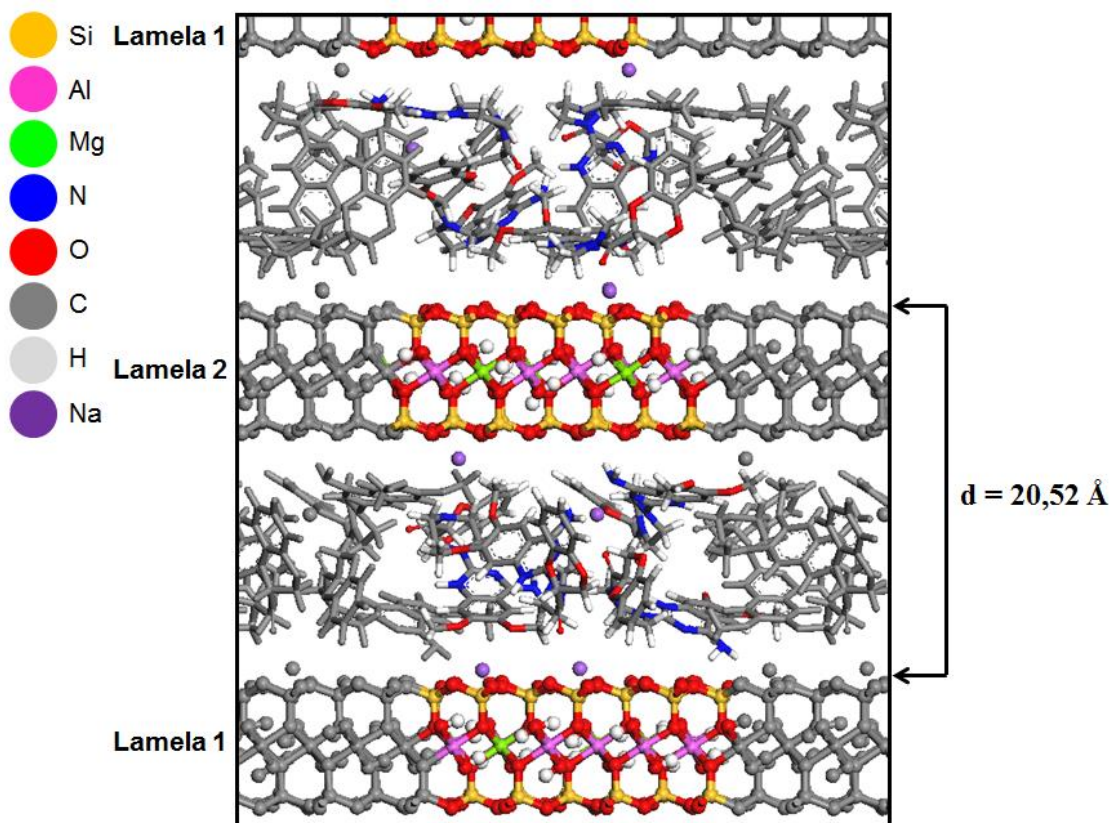


Figura 7S - Imagem do modelo Na-MMT/DXZ4 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo b

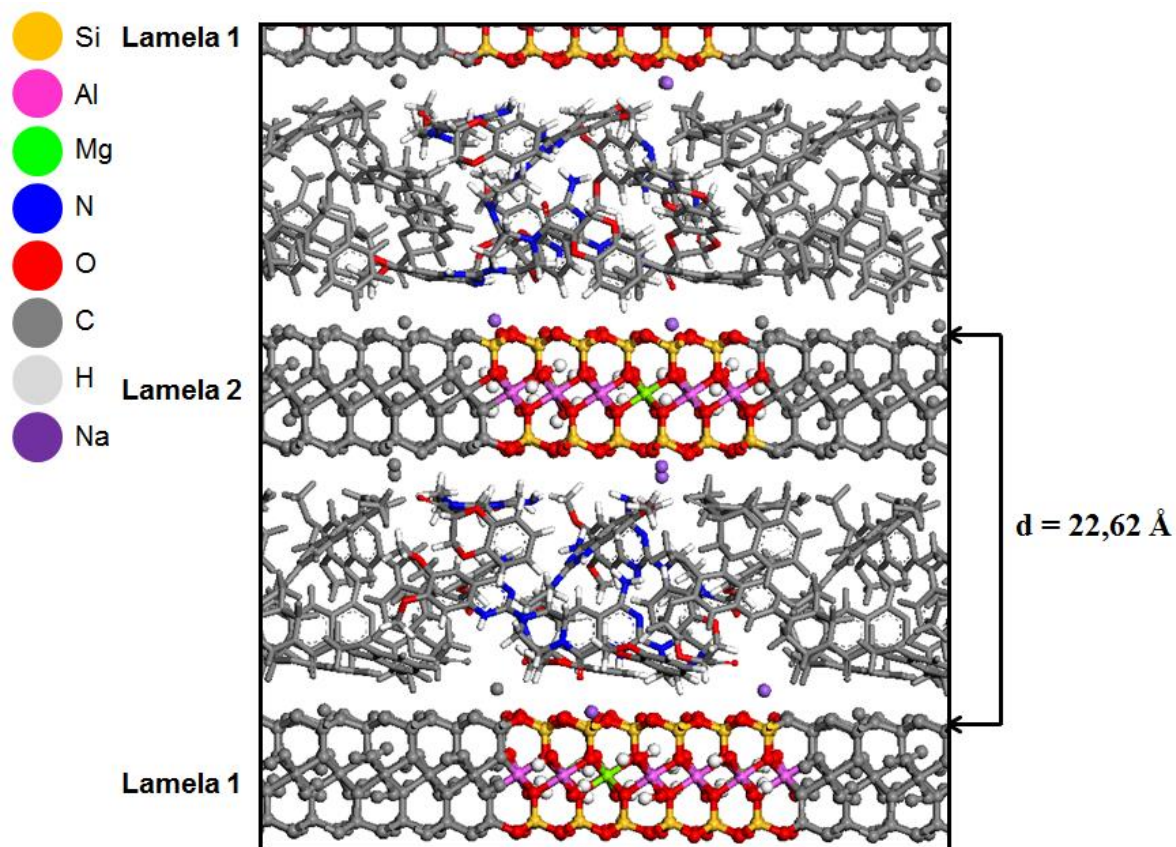


Figura 8S - Imagem do modelo Na-MMT/DXZ5 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo *b*

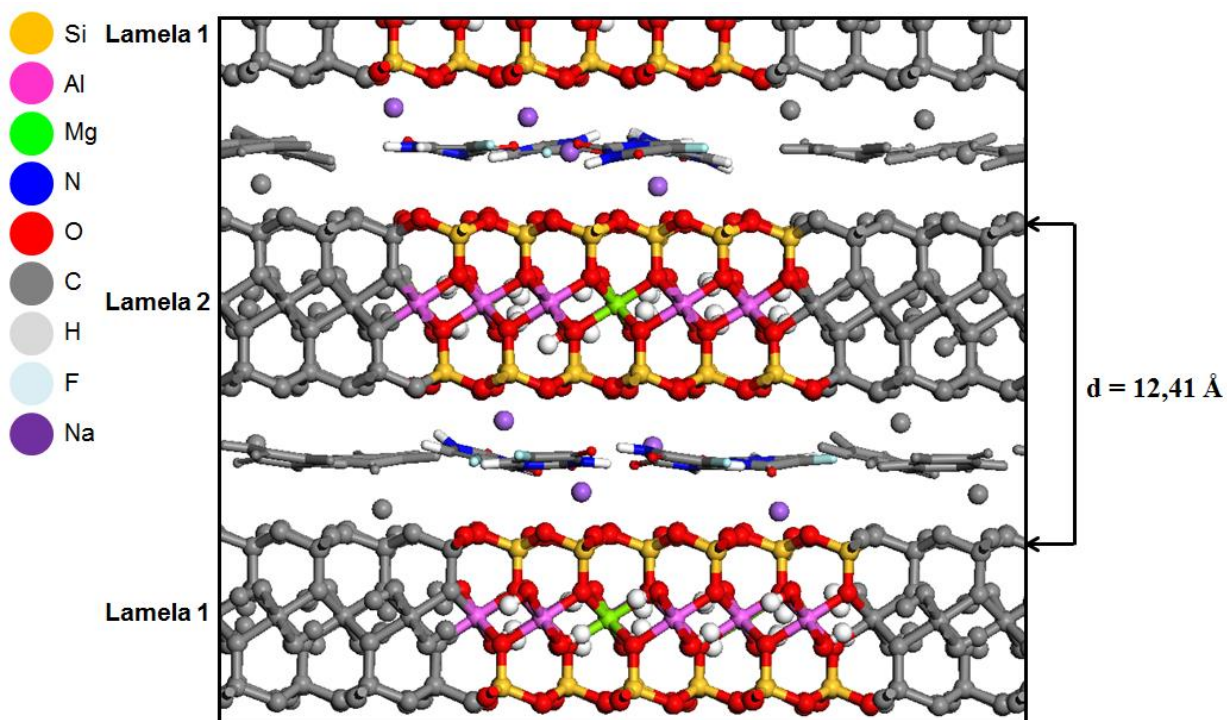


Figura 9S - Imagem do modelo Na-MMT/5FU4 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo *b*

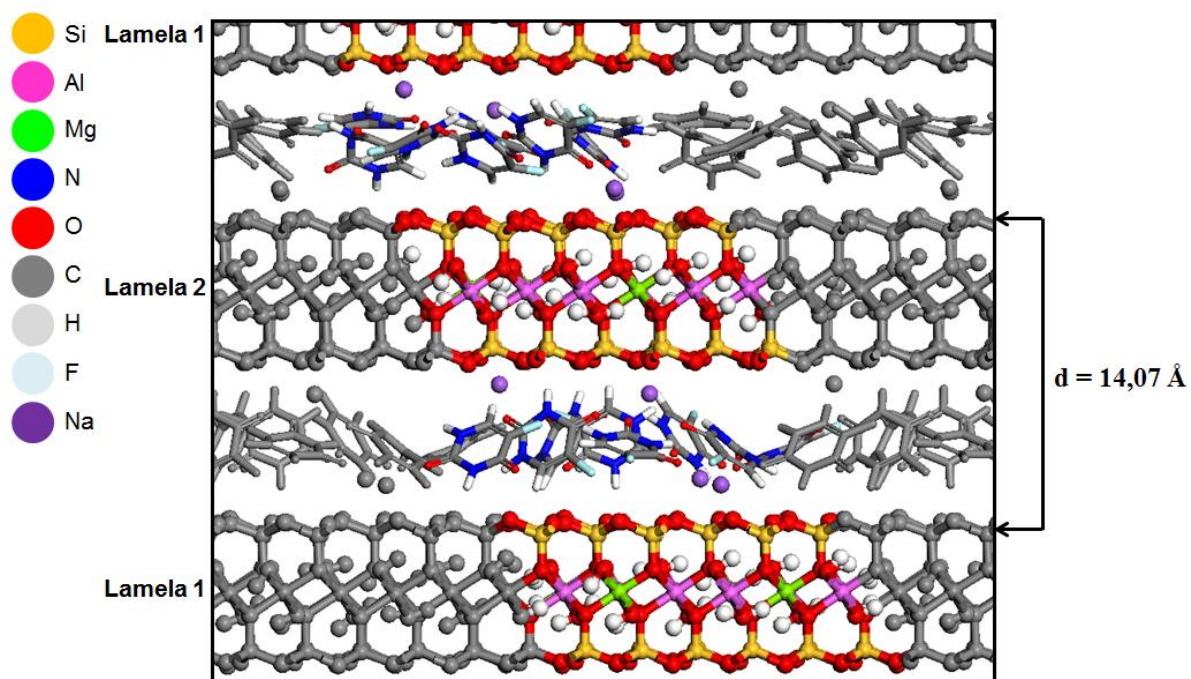


Figura 10S - Imagem do modelo Na-MMT/5FU8 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo b

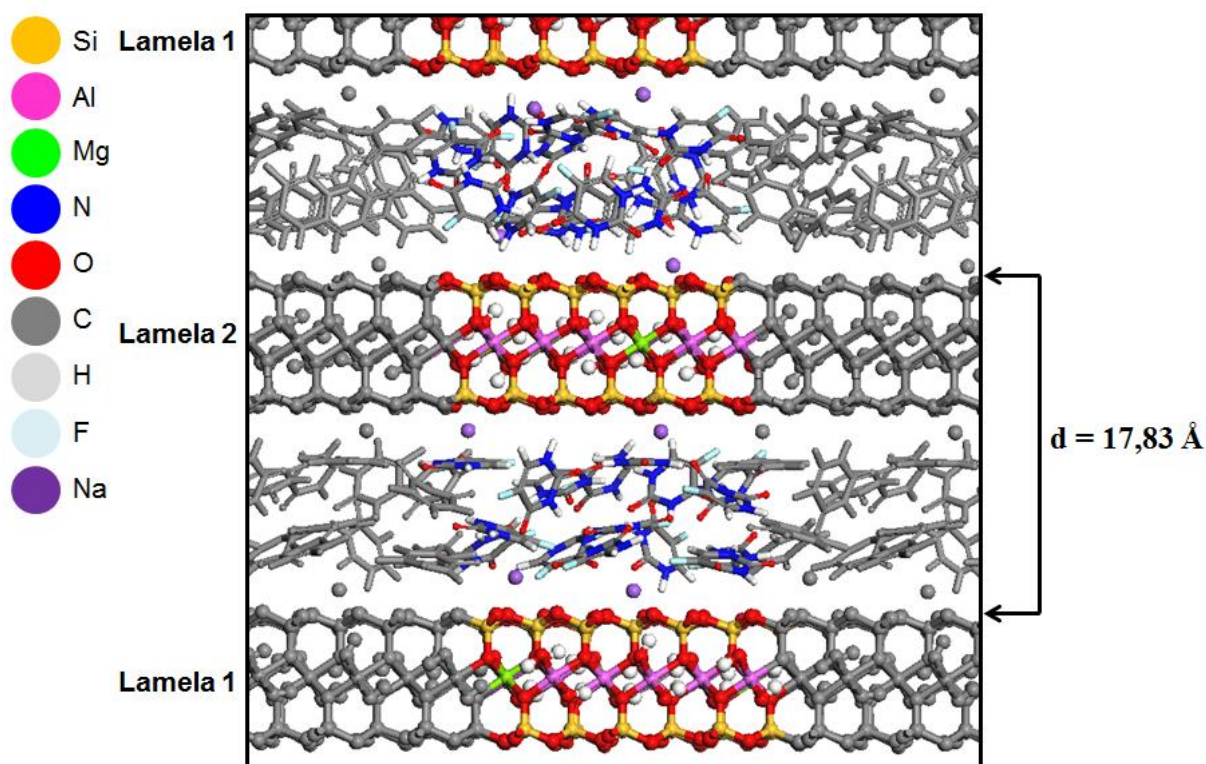


Figura 11S - Imagem do modelo Na-MMT/5FU16 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo b

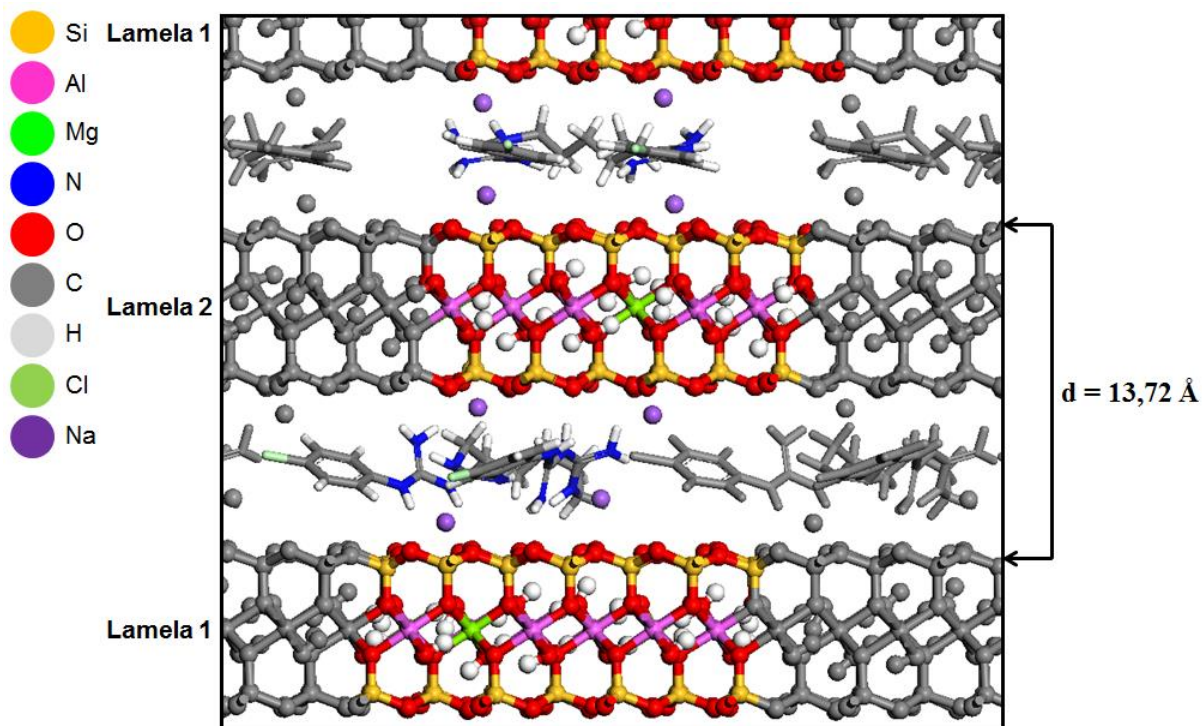


Figura 12S - Imagem do modelo Na-MMT/CLX1 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo *b*

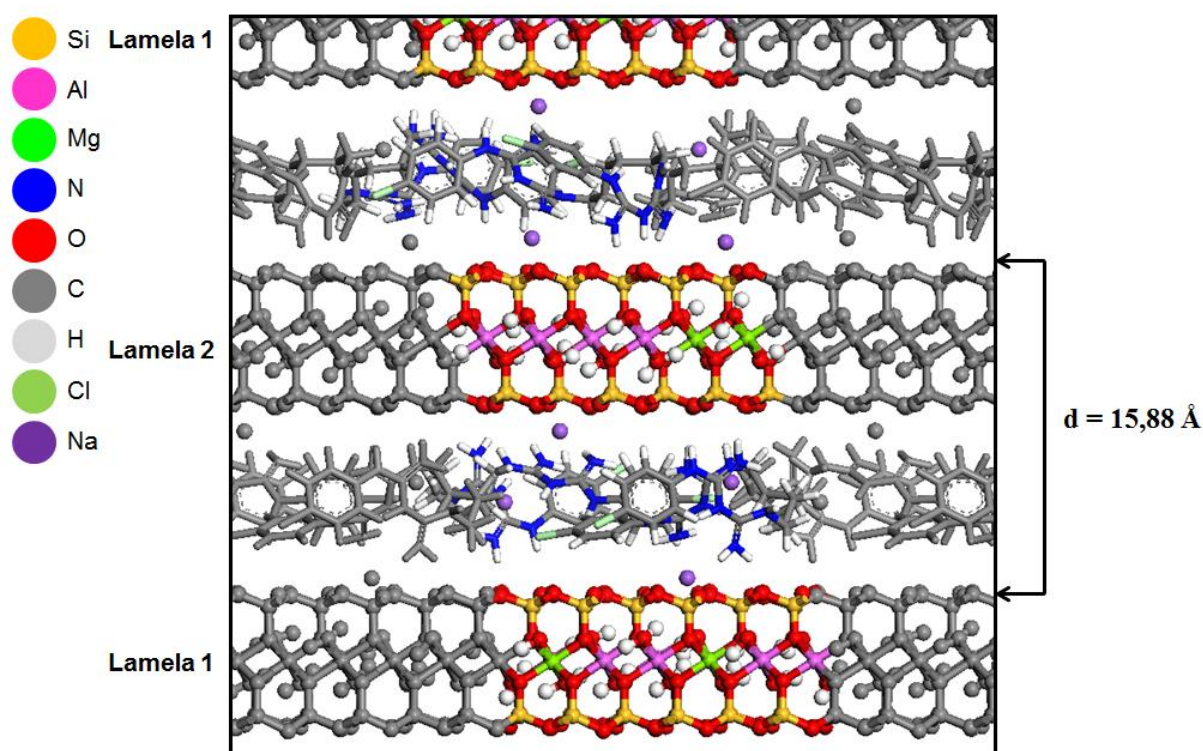


Figura 13S - Imagem do modelo Na-MMT/CLX2 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo *b*

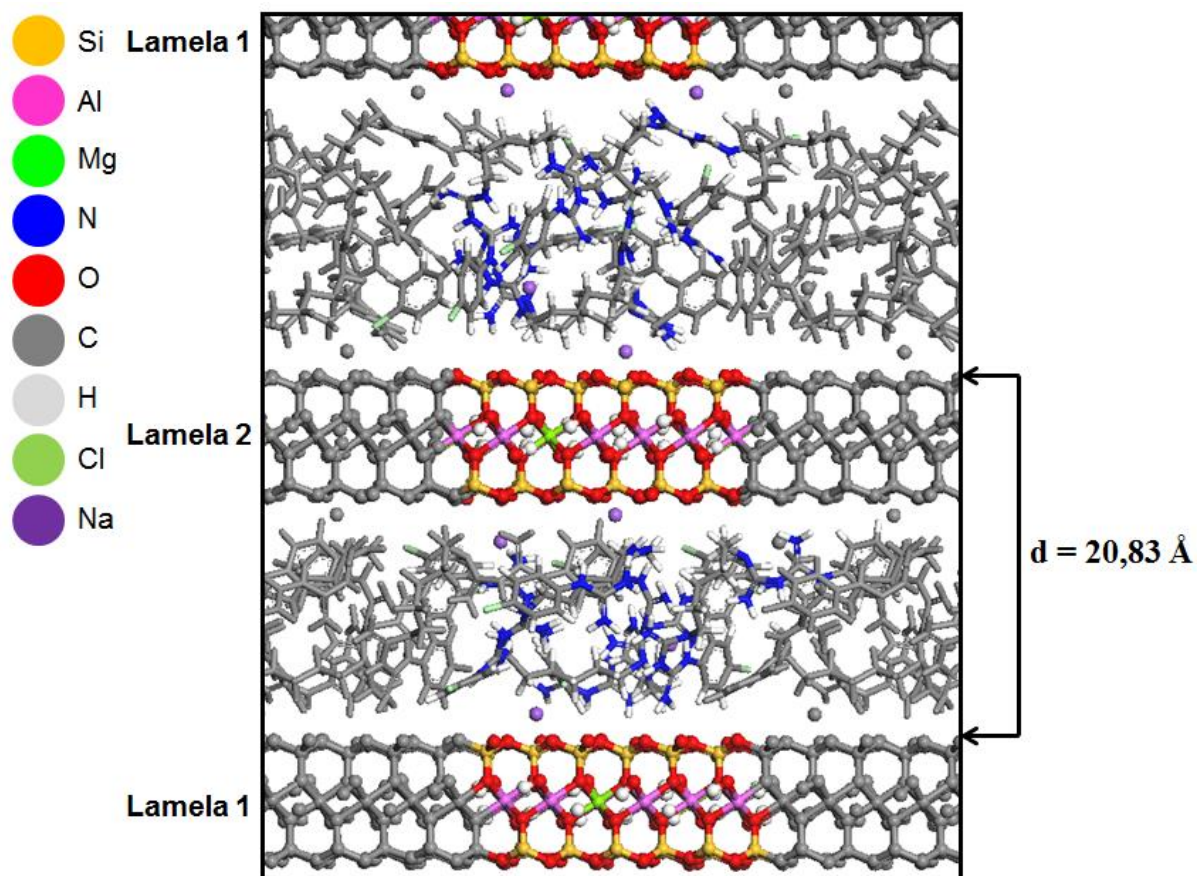


Figura 14S - Imagem do modelo Na-MMT/CLX4 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo *b*

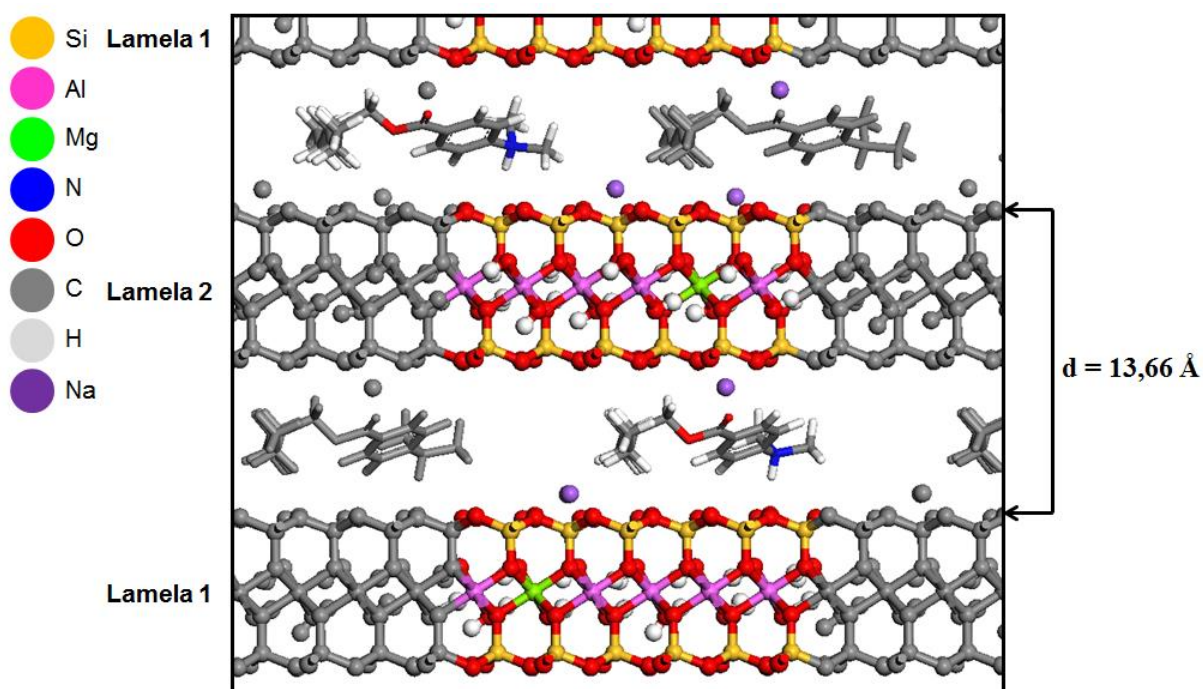


Figura 15S - Imagem do modelo Na-MMT/ODP1 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo *b*

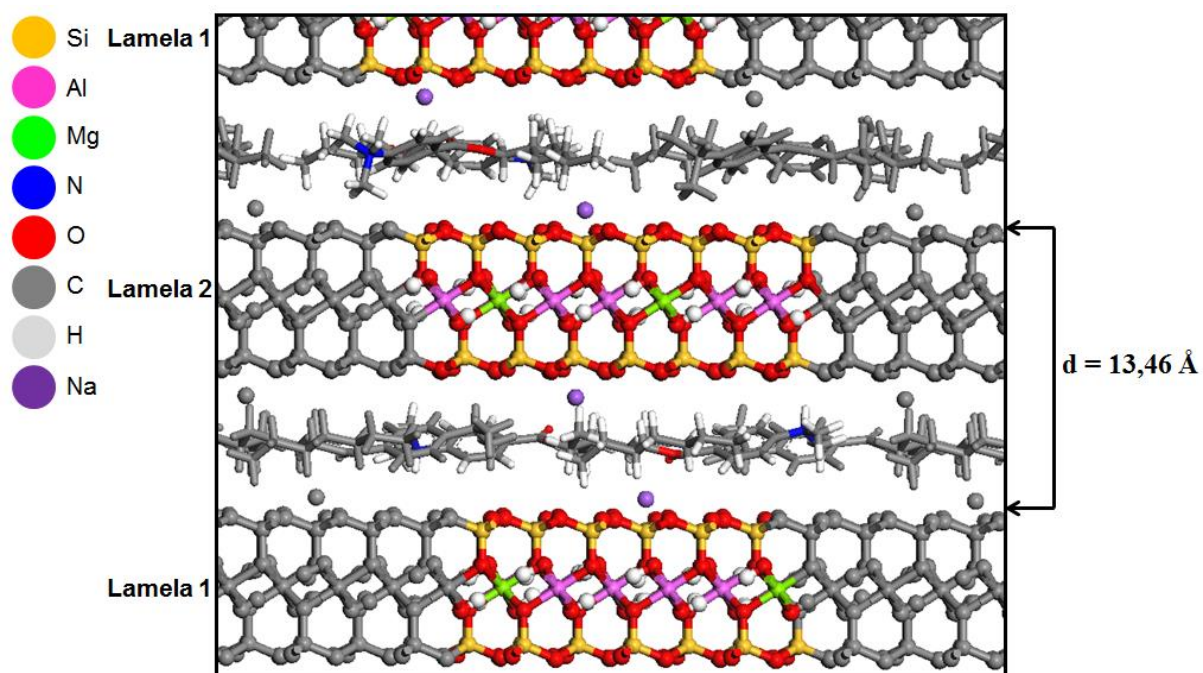


Figura 16S - Imagem do modelo Na-MMT/ODP2 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo *b*

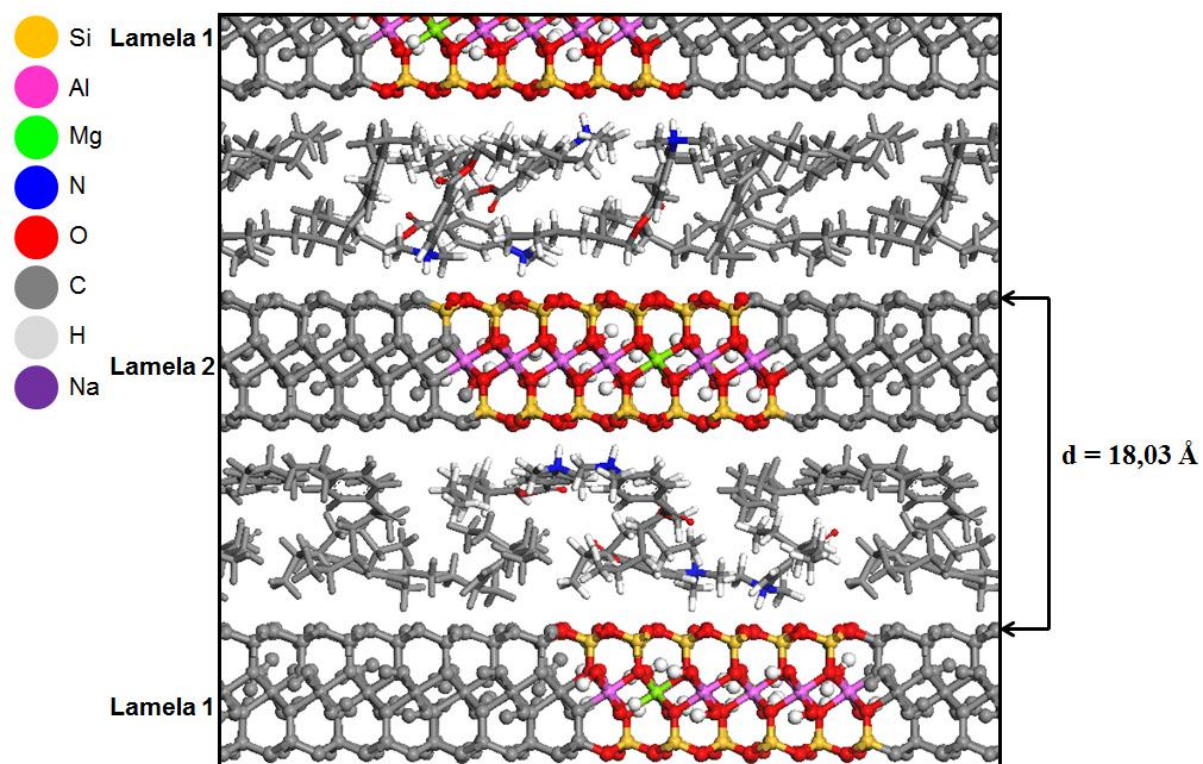


Figura 17S - Imagem do modelo Na-MMT/ODP4 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo *b*

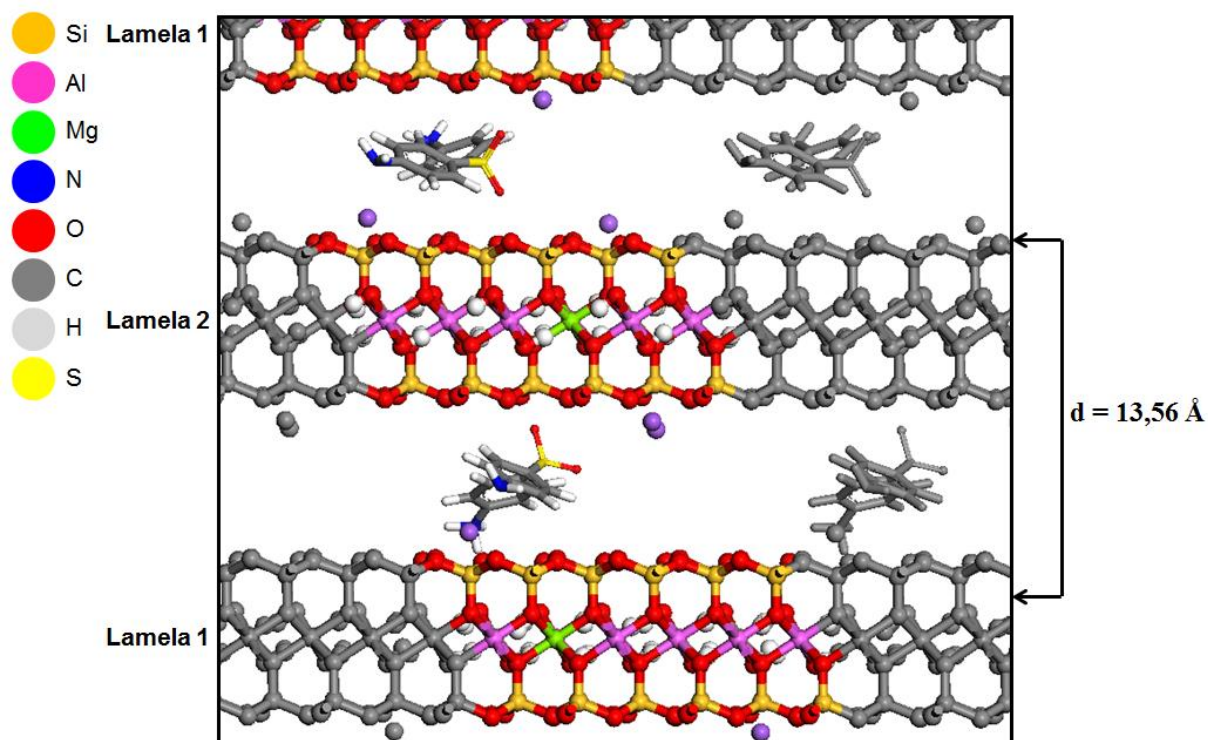


Figura 18S - Imagem do modelo Na-MMT/DPS1 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo *b*

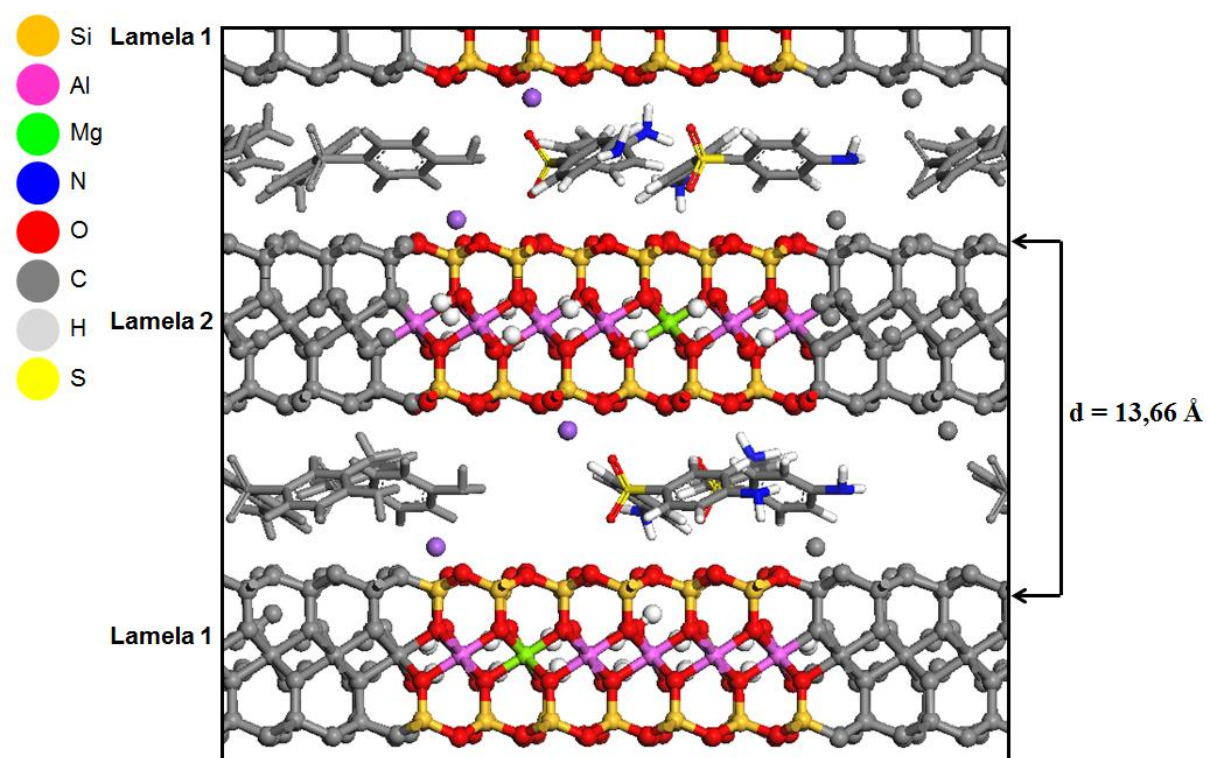


Figura 19S - Imagem do modelo Na-MMT/DPS2 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo *b*

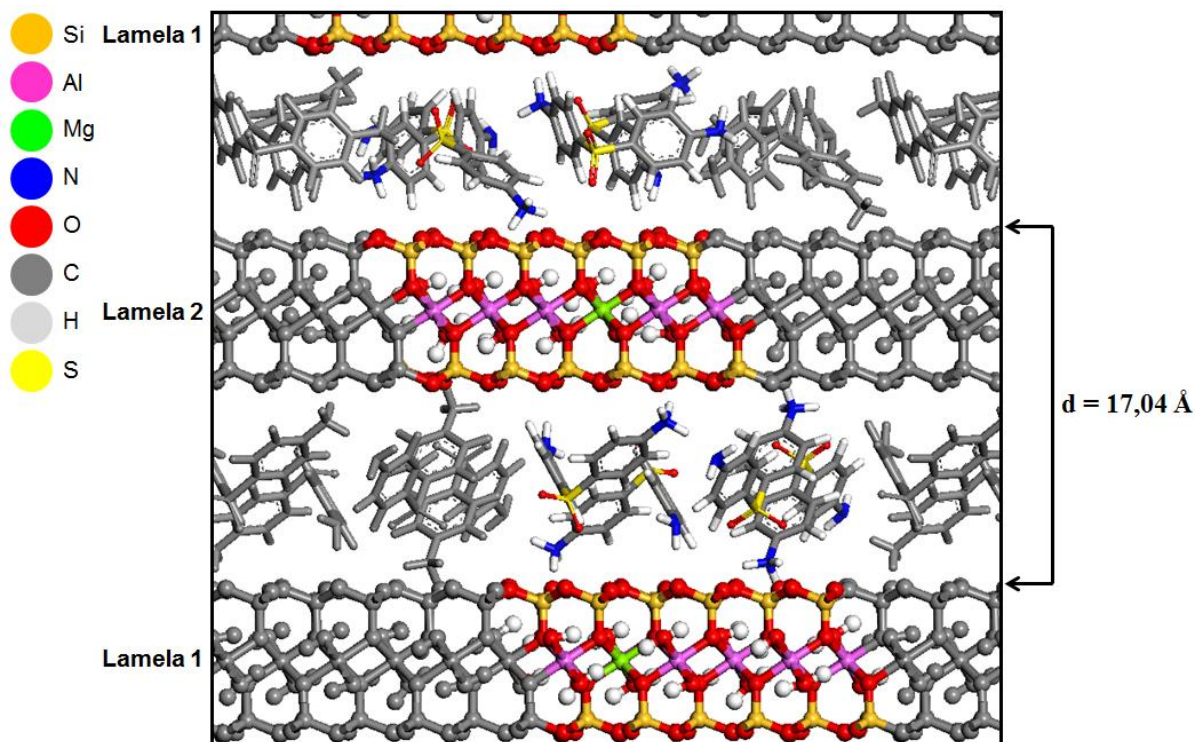


Figura 20S - Imagem do modelo Na-MMT/DPS4 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo b

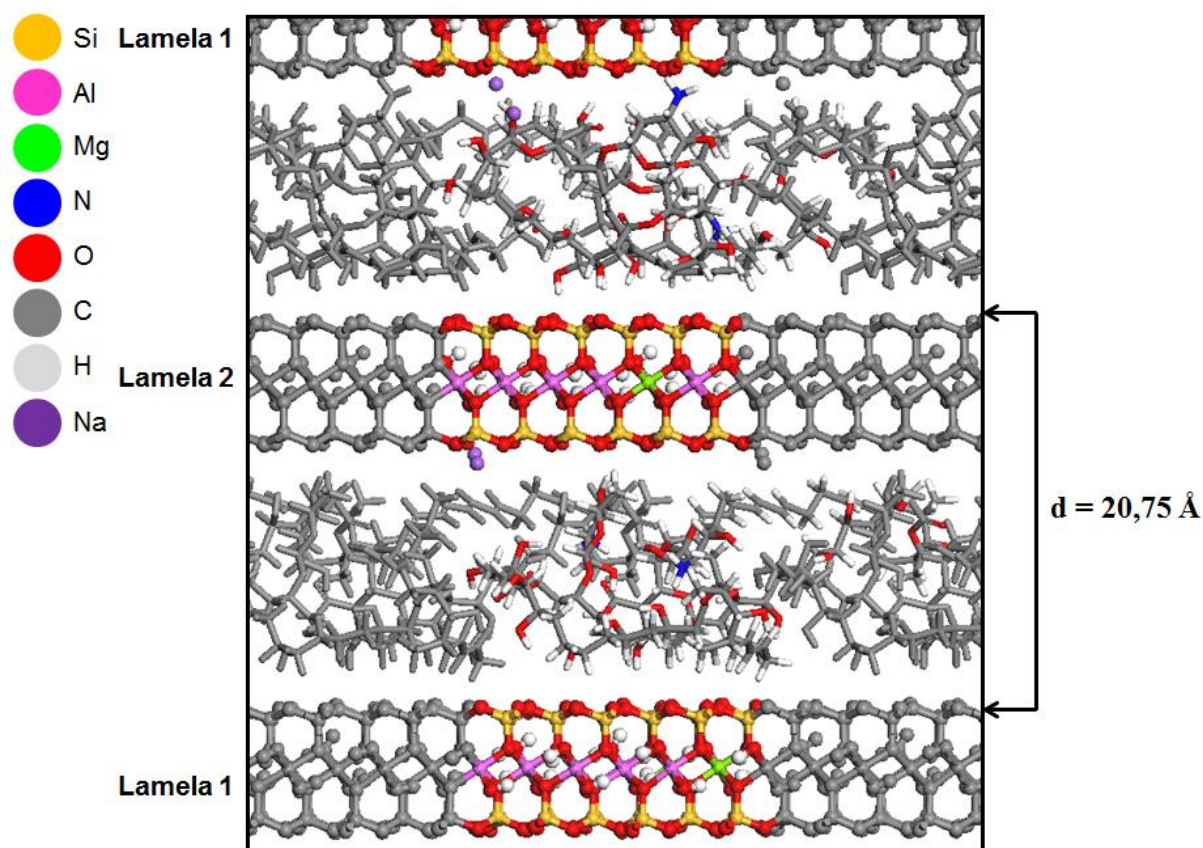


Figura 21S - Imagem do modelo Na-MMT/NTT2 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo b

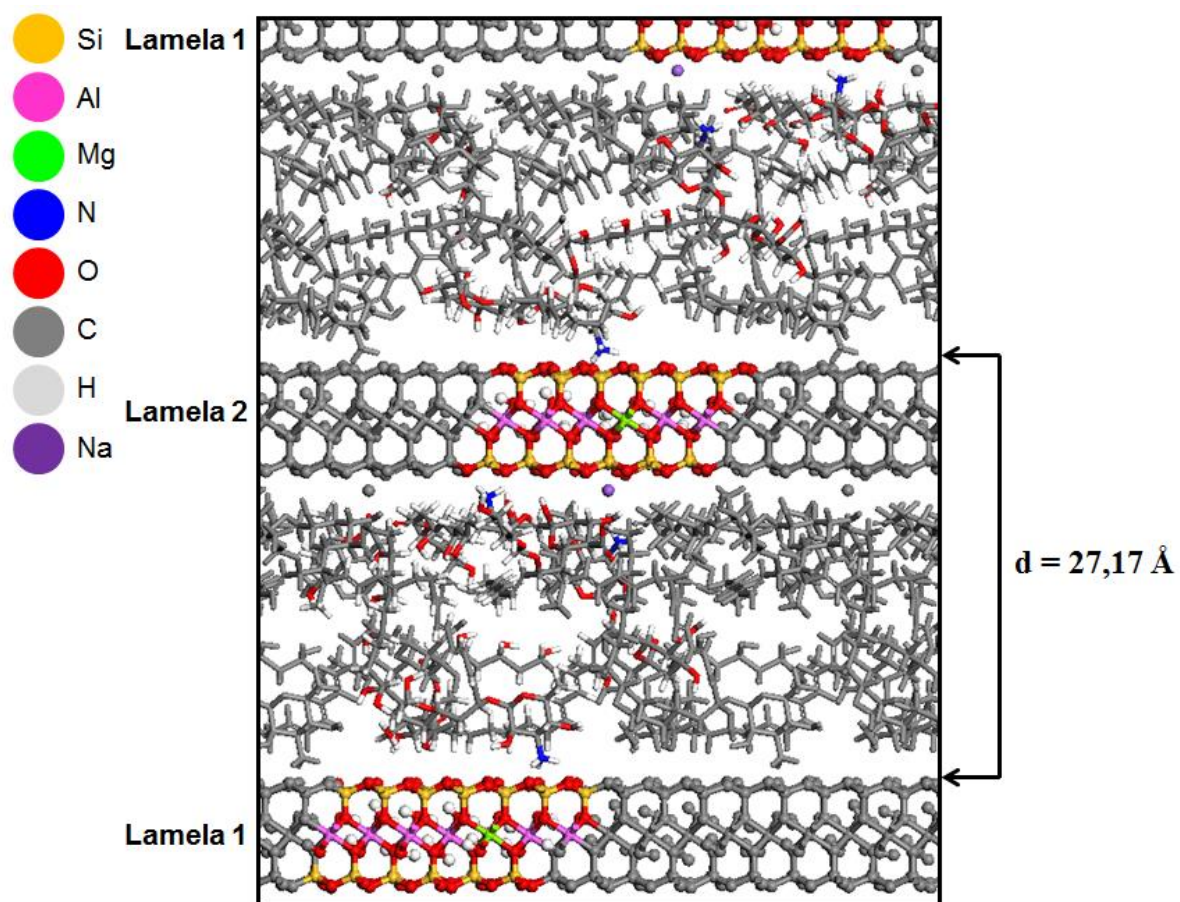


Figura 22S - Imagem do modelo Na-MMT/NTT3 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo b

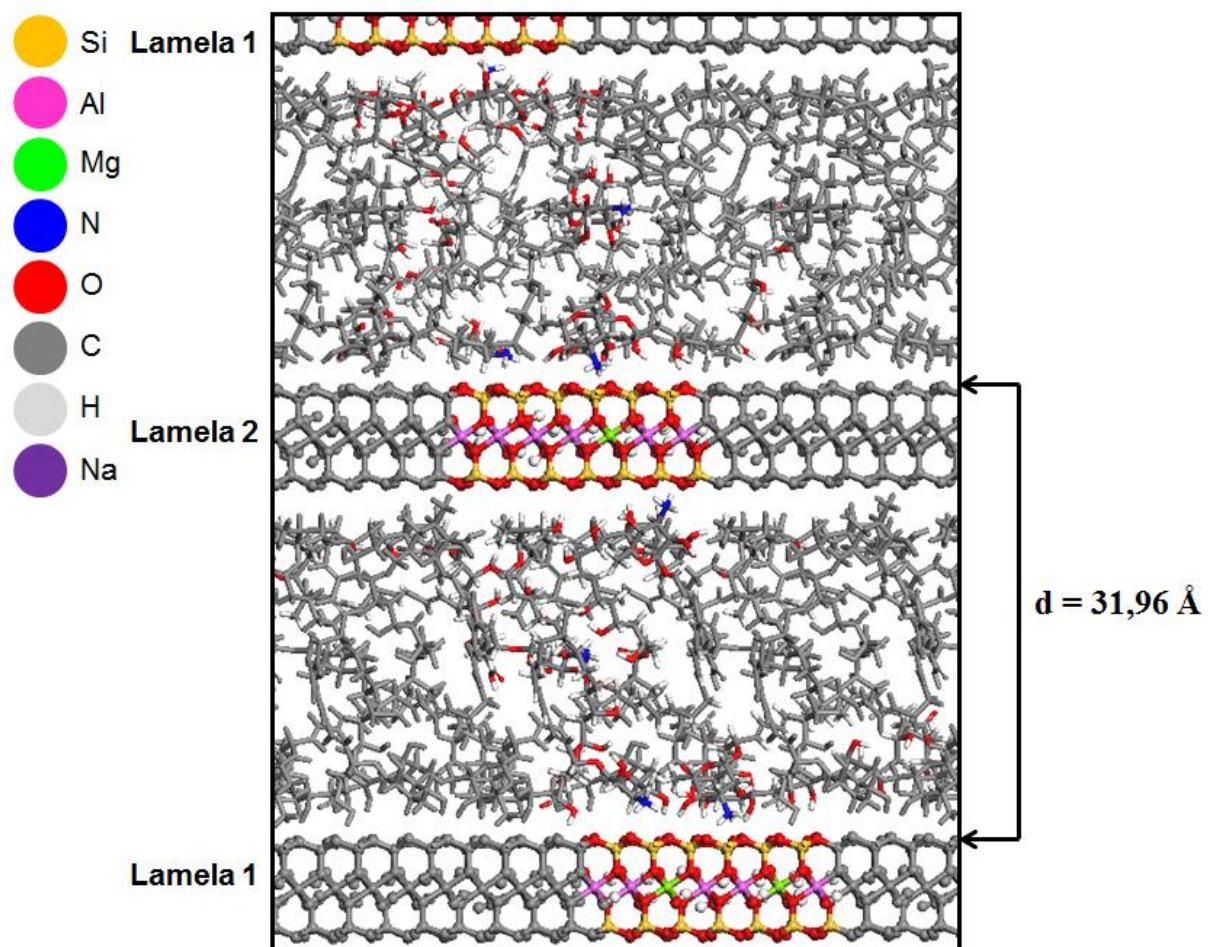


Figura 23S - Imagem do modelo Na-MMT/NTT4 retirada de 1 ns de simulação de dinâmica molecular. Projeção vista ao longo do eixo *b*

APÊNDICE B – MATERIAL SUPLEMENTAR (Tabelas 1S-7S) SOBRE AS ENERGIAS DOS COMPONENTES PRESENTES NOS MODELOS MOLECULARES SELECIONADOS PARA ESTUDO DE ENERGIA DE INTERAÇÃO DOS FÁRMACOS COM A Na-MMT

Tabela 1S - Energia dos componentes no modelo Na-MMT/RVT4: (a) energia binária e (b) energia individual

	Tempo (ps)	Lamela1-RVT1	Lamela1-RVT2	Lamela1-RVT3	Lamela1-RVT4	Lamela2-RVT1	Lamela2-RVT2	Lamela2-RVT3	Lamela2-RVT4
(A)	200	-39163,1	-39164,4	-39225,2	-39217,4	-39208,1	-39210,0	-39160,4	-39154,2
	400	-39149,9	-39142,5	-39207,8	-39194,1	-39181,2	-39184,7	-39126,0	-39120,3
	600	-39153,6	-39151,2	-39209,7	-39206,5	-39233,8	-39239,4	-39182,5	-39182,2
	800	-39111,9	-39108,0	-39156,8	-39161,8	-39184,2	-39179,4	-39127,0	-39124,1
	1000	-39086,5	-39087,9	-39146,5	-39143,0	-39193,6	-39191,5	-39138,9	-39139,8

	Tempo (ps)	Lamela1	Lamela2	RVT1	RVT2	RVT3	RVT4
(B)	200	-39210,6	-39198,2	30,88	27,99	23,58	29,63
	400	-39195,3	-39172,9	27,84	32,21	27,32	36,02
	600	-39200,5	-39226,1	28,48	27,86	25,14	26,54
	800	-39146,5	-39167,0	19,69	22,85	24,92	24,89
	1000	-39125,5	-39175,5	20,69	21,39	18,97	20,22

Tabela 2S - Energia dos componentes no modelo Na-MMT/DXZ6: (a) energia binária e (b) energia individual

	Tempo (ps)	Lamela1-DXZ1	Lamela1-DXZ2	Lamela1-DXZ3	Lamela1-DXZ4	Lamela2-DXZ1	Lamela2-DXZ2	Lamela2-DXZ3	Lamela2-DXZ4
(A)	200	-38790,6	-38809,6	-38808,0	-38789,3	-38808,4	-38804,1	-38819,5	-38828,3
	400	-38785,0	-38808,2	-38800,7	-38780,6	-38825,5	-38822,7	-38828,0	-38837,8
	600	-38797,3	-38829,8	-38801,2	-38801,3	-38782,6	-38780,5	-38782,5	-38805,6
	800	-38777,2	-38805,5	-38779,3	-38767,9	-38796,9	-38796,3	-38796,4	-38811,4
	1000	-38798,7	-38815,7	-38800,8	-38787,7	-38846,7	-38839,8	-38850,2	-38860,1

	Tempo (ps)	Lamela1	Lamela2	DXZ1	DXZ2	DXZ3	DXZ4
(B)	200	-39004,3	-39015,2	212,37	211,40	202,35	210,57
	400	-38995,2	-39023,0	205,02	201,13	199,86	208,52
	600	-39008,6	-38987,7	209,60	204,10	210,98	203,43
	800	-38982,6	-38993,4	202,90	195,97	204,12	207,60
	1000	-39001,6	-39047,6	204,53	206,38	203,42	209,39

Tabela 3S - Energia dos componentes no modelo Na-MMT/5FU12: (a) energia binária e (b) energia individual

	Tempo (ps)	Lamela1-5FU1	Lamela1-5FU2	Lamela1-5FU3	Lamela1-5FU4	Lamela2-5FU1	Lamela2-5FU2	Lamela2-5FU3	Lamela2-5FU4
(A)	200	-39371,1	-39376,0	-39369,6	-39366,3	-39366,4	-39354,3	-39364,1	-39372,7
	400	-39346,2	-39356,0	-39351,2	-39345,7	-39374,2	-39361,8	-39371,7	-39379,3
	600	-39308,7	-39313,3	-39313,3	-39305,4	-39388,7	-39380,1	-39388,5	-39393,6
	800	-39359,3	-39369,0	-39362,2	-39355,4	-39329,0	-39315,6	-39326,3	-39333,9
	1000	-39336,6	-39353,1	-39343,1	-39337,9	-39372,0	-39367,4	-39373,0	-39380,8

	Tempo (ps)	Lamela1	Lamela2	5FU1	5FU2	5FU3	5FU4
(B)	200	-39232,4	-39214,9	-141,56	-138,06	-139,08	-141,25
	400	-39209,7	-39223,2	-140,57	-139,09	-141,15	-141,20
	600	-39172,0	-39238,7	-140,86	-140,28	-134,64	-140,80
	800	-39223,6	-39179,0	-139,55	-138,40	-138,70	-138,98
	1000	-39205,8	-39224,8	-136,1	-142,5	-138,9	-139,9

Tabela 4S - Energia dos componentes no modelo Na-MMT/CLX3: (a) energia binária e (b) energia individual

	Tempo (ps)	Lamela1-CLX1	Lamela1-CLX2	Lamela1-CLX3	Lamela2-CLX1	Lamela2-CLX2	Lamela2-CLX3
(A)	200	-39752,8	-39787,3	-39788,9	-39722,3	-39724,5	-39756,7
	400	-39726,0	-39743,4	-39738,0	-39689,4	-39681,5	-39713,2
	600	-39739,7	-39758,8	-39763,7	-39731,3	-39727,6	-39767,3
	800	-39751,0	-39771,3	-39770,8	-39766,5	-39750,1	-39799,7
	1000	-39668,5	-39710,8	-39701,0	-39673,9	-39674,1	-39711,1

	Tempo (ps)	Lamela1	Lamela2	CLX1	CLX2	CLX3
(B)	200	-39238,9	-39191,7	-495,67	-523,06	-539,9
	400	-39192,3	-39143,7	-515,30	-527,05	-541,12
	600	-39212,0	-39190,3	-509,84	-525,32	-547,27
	800	-39231,4	-39228,3	-504,26	-513,95	-538,43
	1000	-39153,5	-39135,3	-501,78	-530,95	-544,78

Tabela 5S - Energia dos componentes no modelo Na-MMT/ODP3: (a) energia binária e (b) energia individual

	Tempo (ps)	Lamela1-ODP1	Lamela1-ODP2	Lamela1-ODP3	Lamela2-ODP1	Lamela2-ODP2	Lamela2-ODP3
(A)	200	-39210,1	-39218,8	-39212,9	-39174,7	-39168,7	-39179,0
	400	-39201,2	-39205,0	-39189,3	-39084,4	-39081,7	-39089,0
	600	-39198,4	-39197,8	-39189,7	-39123,1	-39114,8	-39132,8
	800	-39184,5	-39184,6	-39179,5	-39145,3	-39140,0	-39149,2
	1000	-39145,3	-39150,5	-39133,9	-39154,1	-39150,3	-39155,9

	Tempo (ps)	Lamela1	Lamela2	ODP1	ODP2	ODP3
(B)	200	-39231,9	-39236,5	60,33	58,41	56,58
	400	-39201,2	-39140,7	48,63	48,28	51,05
	600	-39208,4	-39180,8	54,67	59,09	53,44
	800	-39196,7	-39200,4	53,26	58,89	53,12
	1000	-39153,3	-39210,1	53,53	53,15	56,84

Tabela 6S - Energia dos componentes no modelo Na-MMT/DPS3: (a) energia binária e (b) energia individual

	Tempo (ps)	Lamela1-DPS1	Lamela1-DPS2	Lamela1-DPS3	Lamela2-DPS1	Lamela2-DPS2	Lamela2-DPS3
(A)	200	-39196,7	-39281,4	-39166,1	-39310,9	-39226,5	-39340,1
	400	-39187,3	-39298,1	-39164,5	-39310,3	-39220,5	-39342,2
	600	-39068,3	-39171,0	-39051,2	-39205,9	-39114,2	-39237,7
	800	-39198,6	-39299,7	-39175,8	-39270,9	-39183,9	-39303,9
	1000	-39171,4	-39270,5	-39145,2	-39242,1	-39152,7	-39271,0

	Tempo (ps)	Lamela1	Lamela2	DPS1	DPS2	DPS3
(B)	200	-39238,4	-39288,7	27,00	35,21	36,02
	400	-39237,8	-39285,5	35,18	30,08	38,07
	600	-39115,0	-39181,2	28,91	30,19	29,04
	800	-39243,9	-39251,0	28,80	30,63	32,31
	1000	-39213,5	-39221,9	29,17	32,25	32,59

Tabela 7S - Energia dos componentes no modelo Na-MMT/NTT1: (a) energia binária e (b) energia individual

	Tempo (ps)	Lamela1-NTT1	Lamela2-NTT1
(A)	200	-39284,3	-39523,6
	400	-39287,5	-39486,2
	600	-39216,2	-39576,6
	800	-39202,4	-39551,9
	1000	-39182,3	-39588,3

	Tempo (ps)	Lamela1	Lamela2	NTT1
(B)	200	-39019,1	-39322,2	-190,83
	400	-39028,5	-39289,7	-186,07
	600	-38934,0	-39362,0	-205,25
	800	-38930,5	-39351,0	-192,25
	1000	-38911,2	-39384,9	-194,89

ANEXO – ARTIGOS PUBLICADOS DURANTE O DOUTORADO