

ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS MECANISMOS DE ADSORCIÓN DE 5-FLUOROURACILO SOBRE SILICA Y GRAFENO

COMPARATIVE STUDY OF THE ADSORPTION MECHANISMS OF 5- FLUOROURACIL ON SILICA AND GRAPHENE

Emilia Nosedá Grau^{a,b}, Gabriela Dodero^{a,b}, Andrés Díaz Compañy^{a,b,c}, Sandra Ulacco^a, y
Sandra Simonetti^{a,b}

^aUniversidad Tecnológica Nacional (UTN), 11 de Abril 461, B8000LMI - Bahía Blanca, Argentina.

^bInstituto de Física del Sur (IFISUR), Departamento de Física, Universidad Nacional del Sur (UNS),
CONICET, Av. L. N. Alem 1253, B8000CPB - Bahía Blanca, Argentina.

^cComisión de Investigaciones Científicas (CIC), Calle 526 e/10 y 11, 1900 – La Plata, Argentina.

e-mail: ssimonet@uns.edu.ar

Palabras clave: 5-FU, sílica, carbon activado, DFT.

Resumen. La degradación del catéter en la administración del fármaco 5-FU puede reducirse aplicando recubrimientos protectores sobre la superficie interna/externa de los catéteres. Nuestros resultados computacionales DFT sobre la energía de enlace, el intercambio de carga y la población de orbitales de la droga 5-FU adsorbida sobre la superficie de la sílica y el grafeno, confirman interacciones débiles entre el fármaco y los adsorbentes, que podrían favorecer la desorción de la droga durante la administración. Las superficies de sílica y grafeno no reaccionan con la molécula, comportándose como materiales inertes, y el fármaco no sufre degradación ni altera su estructura durante la adsorción en ambos materiales. Estas condiciones, además de la biocompatibilidad y las propiedades antimicrobianas de estos materiales, sugieren que la sílica y el grafeno podrían utilizarse como prometedores recubrimientos internos/externos para aplicaciones biomédicas.

Keywords: 5-FU, silica, activated carbon, DFT.

Abstract. Catheter degradation in 5-FU drug administration can be reduced by applying protective coatings on the inner/outer surface of the catheters. Our DFT computational results on the binding energy, charge exchange and orbital population of the drug 5-FU adsorbed on the surface of silica and graphene confirm weak interactions between the drug and the adsorbents that could favor desorption of the drug during administration. The silica and graphene surfaces do not react with the molecule, behaving as inert materials, and the drug does not suffer degradation or alter its structure during adsorption in both materials. These conditions, in addition to biocompatibility and antimicrobial properties of these materials, suggest that silica and graphene could be used as promising internal/external coatings for biomedical applications.

1 INTRODUCCIÓN

El 5-fluorouracilo (5-FU) es uno de los fármacos citotóxicos más utilizados en la destrucción terapéutica de tumores sólidos en muchos órganos (Park et al. 2013). Aunque se ha utilizado en la práctica clínica durante más de 50 años y sigue siendo un agente antitumoral importante, tiene la desventaja de que presenta efectos secundarios importantes, como la toxicidad gastrointestinal, dando lugar a diferentes problemas de entrega. La biodisponibilidad del 5-fluorouracilo después de la dispensación oral es incompleta y muestra una alta imprevisibilidad interindividual. Esta pobre biodisponibilidad sistémica hace que la ruta oral sea demasiado impredecible para uso médico.

En la actualidad, la administración de 5-Fu en el cuerpo humano generalmente se logra a través de un catéter venoso central. Los catéteres están hechos de materiales poliméricos como el poliuretano y la silicona y son propensos a la degradación cuando entran en contacto con fluidos corporales o medicamentos agresivos como la droga 5-Fu (Fackler Schwalbe et al. 2004). La degradación puede reducirse aplicando recubrimientos protectores sobre las superficies internas / externas de los catéteres (O'Grady et al. 2011).

Los materiales de sílica y grafeno podrían ser materiales de recubrimiento prometedores debido a su baja reactividad y sus propiedades antimicrobianas. El grafeno es químicamente inerte, y ha atraído la atención como capa protectora delgada. Es un material biocompatible con baja toxicidad (Gurunathan et al. 2013). A diferencia de muchos metales, la liberación accidental de pequeñas cantidades de un recubrimiento de grafeno en un paciente es menos preocupante que una liberación similar de materiales de recubrimiento alternativos. Por otro lado, la sílica posee ventajas únicas como vehículo de administración de fármacos, entre ellas posee una excelente biocompatibilidad, hidrofobicidad, estabilidad sistémica y resistencia a los cambios de pH (Ohulchansky et al. 2007).

En este trabajo, comparamos estos dos materiales, sílica y grafeno, para la administración del fármaco 5-FU. Se presenta un estudio computacional detallado de la energía de adsorción, la estructura electrónica, la densidad de estados y el intercambio de cargas del fármaco adsorbido en estos materiales. Se considera que una mejor comprensión de las propiedades de adsorción de estos adsorbentes conducirá al avance en las aplicaciones de estos materiales para la administración de fármacos.

2 EL SISTEMA DROGA-TRANSPORTADOR

Los cálculos se realizaron en el marco de la teoría del funcional de la densidad (DFT) mediante el programa computacional Vienna Ab-initio Simulation Package (VASP) <http://www.vasp.at/> aplicando la corrección de Grimme -D2 y un análisis complementario de cargas de Bader. La energía de corte de las ondas planas fue fijada en 450 eV. Se utilizó una malla de punto k de acuerdo al esquema propuesto por Monkhorst-Pack equivalente a $3 \times 3 \times 1$ para la zona de Brillouin, que permite una convergencia de 0.001 eV en energía. Para acelerar la convergencia, se adoptó el método a primer orden de Methfessel-Paxton para las ocupaciones parciales con un suavizado de 0.2 eV para la superficie de Fermi.

En los últimos años, se han propuesto modelos realistas para caracterizar la superficie de la sílica hidroxilada (Ugliengo et al. 2008). En este trabajo, proponemos un modelo de superficie (111) obtenido del bulk de la β -cristobalita, saturado con grupos OH y optimizado por cálculos DFT. Esta superficie cristalina es un modelo para una superficie de sílica amorfa que presenta silanoles aislados. La superficie se representó con una celda repetida periódicamente que contiene ocho capas separadas en la dirección normal por una región de vacío.

Algunos estudios teóricos sobre el grafito han confirmado que la mayor parte de su física es

la misma que la de una sola capa de grafeno. En estudios teóricos, los modelos estructurales que se utilizan tradicionalmente para simular la adsorción se derivan de un modelo de superficie en el que todos los átomos de carbono están formando un arreglo de anillos hexagonales. En las regiones cristalinas gráficas, las capas se apilan paralelas entre sí de manera regular (Terzyk et al. 2007). En relación, se modeló una celda que consta de cinco capas de grafeno dispuestas en un patrón hexagonal regular.

Se empleó una celda de $(20 \times 20 \times 20)$ Å para obtener la energía de la molécula 5-FU aislada. La droga se colocó en un lado de la celda y se permitió que su geometría se optimizara completamente junto con las cuatro/tres capas superiores de la celda de sílica/grafito, respectivamente.

La energía de adsorción (ΔE) se calculó como la diferencia entre la energía de la molécula adsorbida y, la suma de las energías de la superficie aislada y de la molécula aislada. Un valor de energía de adsorción negativo indica un proceso de sorción exotérmica.

3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados muestran que solo se produce una interacción débil entre el fármaco 5-FU y la superficie de grafeno (Figura 1), la molécula tiende a adsorberse plana sobre la superficie. La energía de adsorción es de -0.32 eV. La molécula se encuentra a 3.05 Å de la superficie. La alta energía de adsorción y la gran distancia a la que se encuentra la molécula de la superficie sugieren que cuando la droga 5-FU se absorbe en la superficie del grafeno experimenta una adsorción de tipo física originada por interacciones débiles del tipo de Van der Waals.

Cuando la droga 5-FU se adsorbe en la superficie de la sílica (Figura 1), el grupo fenilo del fármaco 5-FU se orienta también paralelo a la superficie. La energía de adsorción es de -0.88 eV. Como podemos observar, una unión de tipo física se presenta cuando el fármaco 5-FU se adsorbe en la superficie de la sílica hidroxilada. Los enlaces principales que se presentan corresponden a las interacciones H (sílica) –F (molécula) y O (molécula) – H (sílica). Como podemos observar, la droga 5-FU se une a los sitios de silanol mediante la formación de dos enlaces hidrógeno. Las interacciones ocurren a distancias H–F y O–H de 1.89 Å y 1.73 Å, respectivamente.

La adsorción de la molécula 5-FU en la superficie del grafeno está determinada fundamentalmente por las fuerzas de dispersión originadas entre el anillo aromático y el anillo de carbonos a medida que el fármaco se adsorbe de manera plana sobre la superficie. Cuando la droga se adsorbe en la superficie de la sílica, las fuerzas de dispersión se complementan con una interacción específica $\text{OH} \cdots \pi$ entre la densidad electrónica deslocalizada del anillo aromático y el grupo OH de la superficie. Por otro lado, la molécula establece interacciones de enlace hidrógeno con la superficie; forma dos enlaces hidrógeno con los grupos Si–OH, en adición a las fuerzas de dispersión. La adsorción en la sílica hidroxilada difiere de la adsorción en grafeno (no hidroxilado); es notable que el enlace hidrógeno es crítico en el mecanismo de adsorción, la energía de adsorción y la fuerza de enlace. En adición, el grafeno y la sílica no reaccionan químicamente con la molécula, el fármaco no altera su estructura durante la adsorción en ambos materiales.

Los átomos de carbono vecinos a los átomos de nitrógeno, oxígeno y flúor están cargados positivamente en la molécula 5-FU (Tabla 1). Esta carga positiva alrededor de estos átomos de carbono se puede entender fácilmente, en base a la electronegatividad relativamente más alta de los átomos de nitrógeno, oxígeno y flúor. Los átomos de O7 y F9 cambian su carga cuando el fármaco 5-FU se adsorbe en la superficie de la sílica porque están implicados en la formación de enlaces hidrógeno. Debido a la reorganización de la carga que ocurre en la molécula, la carga de los átomos de carbono y nitrógeno del anillo también cambia después de la adsorción. Los cambios principales se producen en los orbitales s de los átomos C2, C4, N5, O7, H10, H11 y

H12 y en los orbitales p de los átomos C2, C3, C4, N5, N6, O7, O8 y F9 del fármaco cuando se adsorbe en la superficie de la sílica (Tabla 2). La población orbital s de los átomos H10, H11 y C4 disminuye 3.13%, 2.68% y 1.82%, respectivamente, mientras que la población de C2 aumenta un 1.64%. Las poblaciones p de los átomos C3, C4 y C2 disminuyen 2.25% y 3.66% y aumenta 3.41%, respectivamente.

Cuando la droga 5-FU se adsorbe en el grafeno, se pueden ver cambios más pequeños en los átomos del fármaco, que confirman las interacciones más débiles entre el anillo de la molécula y la superficie del grafeno (Tabla 1). Durante la adsorción, los principales cambios se presentan en los átomos C3, C4, N6, O8 y F9 porque la molécula principalmente reposa sobre la superficie mediante estos átomos. Cambios notables ocurren en los orbitales s de los átomos C2, C4, H10, H11 y H12 y en los orbitales p de átomos C2, C3, C4, N6, O7, O8 y F9 del fármaco 5-FU cuando se adsorbe en la superficie del grafeno (Tabla 2). Los mayores cambios porcentuales en las poblaciones orbitales de la droga 5-FU corresponden a las poblaciones s de los átomos H10, H11 y H12 que disminuyen 1.72%, 1.73% y aumenta 1.60%, respectivamente; mientras que las poblaciones de los átomos C2 y C4 s aumenta 1.29% y disminuye 1.70%, respectivamente; y la población de C2 y C4 p aumenta 3.01% y disminuye 3.33%, respectivamente. La población orbital C3 p se modifica un 1.97%. Como podemos observar, los cambios en las poblaciones de los orbitales son pequeños, lo que confirma la interacción débil entre la molécula y ambas superficies.

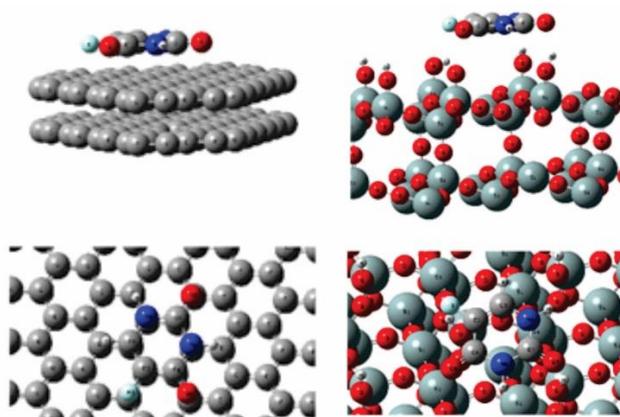


Figura 1: Vista lateral y superior de la molécula 5-FU adsorbida en la superficie de grafeno (izquierda) y de sílica (derecha).

Átomo	5-FU aislado	5-FU en sílica	5-FU en grafeno
C1	3.996	3.998	3.996
C2	1.086	1.046	1.089
C3	0.835	0.670	0.666
C4	2.643	2.709	2.769
N5	-2.984	-2.950	-3.000
N6	-3.025	-2.960	-2.964
O7	-1.937	-1.954	-1.968
O8	-1.811	-1.885	-1.885

F9	-0.861	-0.791	-0.815
H10	1.000	0.996	1.000
H11	1.000	0.999	1.000
H12	0.058	0.126	0.086

Tabla 1: Cargas de Bader para la molécula 5-FU aislada y adsorbida en la superficie de la sílica y del grafeno.

Átomo	Población de orbitales					
	<i>s</i>			<i>p</i>		
	5- FU aislada	5-FU en sílica	5-FU en grafeno	5- FU aislada	5-FU en sílica	5-FU en grafeno
C1	0.857	0.856	0.855	1.751	1.743	1.742
C2	0.853	0.867	0.864	1.730	1.789	1.782
C3	0.847	0.846	0.847	1.780	1.740	1.745
C4	0.880	0.864	0.865	1.803	1.737	1.743
N5	1.206	1.212	1.201	2.758	2.771	2.766
N6	1.220	1.220	1.220	2.763	2.743	2.746
O7	1.583	1.578	1.583	3.570	3.538	3.556
O8	1.585	1.584	1.585	3.557	3.538	3.539
F9	1.743	1.741	1.741	4.403	4.369	4.371
H10	0.640	0.620	0.629	---	---	---
H11	0.635	0.618	0.624	---	---	---
H12	0.626	0.635	0.636	---	---	---

Tabla 2: Población de los orbitales para la molécula 5-FU aislada y adsorbida en las superficies de la sílica y del grafeno.

4 CONCLUSIONES

A través de los cálculos obtuvimos la energía de enlace, el intercambio de carga y la población orbital luego de la adsorción de la droga 5-FU sobre las superficies, lo cual confirma interacciones débiles entre el fármaco y los materiales que podrían favorecer la desorción durante la administración del fármaco. En consecuencia, la sílica y el grafeno no reaccionan con la molécula, el fármaco no sufre degradación ni altera su estructura durante la adsorción en ambas superficies. Estas condiciones sugieren que la sílica y el grafeno podrían utilizarse como un recubrimiento interno/externo para aplicaciones biomédicas. La fabricación de revestimientos finos a base de sílica o grafeno es tecnológicamente realista y estos materiales de revestimiento incluso pueden crecer directamente sobre el material del catéter. Por lo tanto, sugerimos que los recubrimientos de sílica y grafeno pueden ofrecer una alternativa muy superior a otros materiales para ser utilizados como recubrimientos.

REFERENCIAS

Fackler Schwalbe I., Schwalbe B., Epple M., Becker A., Prügl L., Gassel W., Stoffels D.,

- Südhoff T.. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89:547, 2004.
- Gurunathan S., Han J.W., Eppakayala V., Dayem A. A., Kwon N. D., Kim J. H.. *Nanoscale Res. Lett.* 8, 2013.
- O'Grady N. P., Alexander M., Burns L. A., Dellinger E. P., Garland J., Heard S. O., Lipsett P. A., Masur H., Mermel L. A., Pearson M. L., et al.. *Clin. Infect. Dis.* 52: e162, 2011.
- Ohulchansky T.Y., Roy I., Goswami L.N., et al. *Nano Lett.* 7:2835, 2007.
- Park S.C., Chun H.J., Chemotherapy for advanced gastric cancer: review and update of current practices, *Gut Liver* 7:385, 2013.
- Terzyk A.P., Furmaniak S., Gauden P.A., Harris P.J.F., Włoch J., Kowalczyk P. *J. Phys. Condens. Matter.* 19: 406208, 2007.
- Ugliengo P., Sodupe M., Musso F., Bush I.J., Orlando R., Dovesi R.. *Adv. Mater.* 20:4579, 2008.