
**PARAMETRIZACION DE MOLECULAS ORGANICAS Y ANALISIS DE
SU INTERACCION CON DENDRIMEROS DE PAMAM DE DISTINTAS
GENERACIONES MEDIANTE TECNICAS DE QUIMICA CUANTICA Y
DINAMICA MOLECULAR**

**NATALIA DEL PILAR MUNOZ MARDONES
INGENIERO EN BIOINFORMÁTICA**

RESUMEN

Los dendrimeros son nanopartículas con propiedades características, tales como tamaño a nanoescala, forma globular, un número bien definido de grupos funcionales en la superficie y baja polidispersidad. Dentro de estos los más estudiados son los dendrimeros PAMAM que poseen cavidades internas vacías y muchos grupos amino terminales responsables de una alta solubilidad y reactividad.

PAMAM posee un alto potencial para lograr mejorar la solubilidad de fármacos ampliamente utilizados en diferentes tratamientos médicos.

Un estudio experimental llevado a cabo por Cheng y col. (2008), en el que fármacos de pobre solubilidad (Fenobarbital y Primidona) se mezclaron con PAMAM de distintas generaciones, llegó a la conclusión que el Fenobarbital mejoraba su solubilidad, a diferencia de lo que pasaba con la Primidona y que las energías de interacción predominantes entre los dendrimeros PAMAM con el Fenobarbital fueron las electrostáticas.

Basándose en los estudios experimentales anteriormente descritos, el objetivo de este trabajo es estudiar y caracterizar las interacciones entre los fármacos Primidona y Fenobarbital con dendrimeros tipo PAMAM de diversas generaciones usando métodos de Docking Molecular, Química Cuántica y Dinámica Molecular.

Para lograr este objetivo la metodología se dividió en dos etapas. En la primera se realizaron cálculos de Docking Molecular y Química cuántica sobre los 16 posibles complejos formados por PAMAM G0-NH₂, PAMAM G0-NH₃, PAMAM G1-NH₂ y PAMAM G1-NH₃, y los medicamentos Fenobarbital y Primidona en sus estados cargado y neutro. En la segunda etapa se efectuaron cálculos de Docking Molecular y Dinámica Molecular utilizando el dendrimero PAMAM G4-NH₃ con los fármacos Fenobarbital y Primidona en sus estados cargado y neutro. Una vez finalizados los cálculos se llevó a cabo el análisis de la interacción entre los fármacos y los dendrimeros PAMAM.

Los resultados Químico Cuánticos mostraron que las mejores interacciones ocurren entre los PAMAM y los fármacos Fenobarbital y Primidona negativamente cargados en comparación a los mismos fármacos en estado neutro, debido posiblemente a que sus cargas pueden realizar interacciones electrostáticas con mayor facilidad. Los resultados de las Dinámicas Moleculares muestran lo mismo, aunque cabe destacar que la interacción de PAMAM con Fenobarbital neutro es bastante estable, a diferencia de lo que ocurre con la Primidona neutra, que no realiza mayor interacción con el dendrímero.

ABSTRACT

Dendrimers are nanoparticles with featured properties, such as nano-scaled, globular shapes, well-defined number of peripheral functional groups and low polydispersity. Within these, the most studied are PAMAM dendrimers which have empty internal cavities and many terminal amino groups, which are responsible for high solubility and reactivity. PAMAM have high potencial for improving the solubility of drugs widely used in different medical therapies.

An experimental study was carried out by Cheng y col. (2008) in which poorly soluble drugs (Phenobarbital y Primidone) interacting with PAMAM dendrimers. The results showed that PAMAM dendrimers significantly increased the solubilities of phenobarbital and the solubility of primidone was scarcely changed. In addition, concluded that the the electrostatic interaction contributes more to the solubility enhancement of phenobarbital than encapsulation.

Based on the experimental studies described above, the objective of this work is to study and describe interactions between Phenobarbital and Primidone with PAMAM dendrimers using using methods of Quantum Chemistry, Molecular Ddocking and Molecular Dynamics.

To achieve this goal the methodology is divided into two phases. In the first Molecular Docking and Quantum Chemistry calculations were performed for all possible complexes formed by PAMAM G0-NH₂, G0-NH₃, G1-NH₂, G1-NH₃ y G4-NH₃ and Phenobarbital and Primidone drugs in their charged and neutral state. In the second phase Molecular Docking and Molecular Dynamics calculations were performed using PAMAM G4-NH₃ and Phenobarbital and Primidone drugs in their charged and neutral state. After completion of calculation, analysis of interaction between drugs and PAMAM dendrimers was performed.

Quantum Chemistry results showed that the best interactions occurs between PAMAM and Phenobarbital and Primidone in their charged state compared to the same drugs in neutral state, due to charges electrostatic interactions can be performed more easily. Molecular Dynamics results showed the same, although it should be noted that the interaction between PAMAM and Phenobarbital in neutral state is quite stable, in contrast to what happens with Primidone in neutral state, which does not interact with dendrimer.