

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una de las principales causas de muerte que a nivel mundial representa el 16% de todos los cánceres femeninos. Hay diferentes tratamientos disponibles para los pacientes con cáncer de mama como el Trastuzumab, Pertuzumab, Lapatinib, incluyendo Tamoxifeno (TAM), también conocido como modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM) (Shiau, *et al.*, 1998). El TAM ofrece otros beneficios para la salud que no están relacionados con el tratamiento del cáncer, como es un SERM, bloquea o activa selectivamente la acción del estrógeno en las células específicas. El TAM bloquea la acción del estrógeno en las células de las mamas, pero activa la acción del estrógeno en las células de hueso y el hígado. Aun y cuando el TAM da buenos resultados, también tiene efectos secundarios como es el cáncer de endometrio, para evitar este tipo de efectos causado por el medicamento se pretende cargar el fármaco a un vehículo acarreador que permita dirigirse al receptor en específico, por esta razón se lleva a cabo una caracterización del TAM con la química modelo M06/6-31G(d).

METODOLOGÍA COMPUTACIONAL

El cálculo está basado en la Teoría Funcional de la Densidad (DFT), utilizando un modelo químico M06 y el conjunto de base 6-31G(d) para las propiedades de estado fundamental. Las Funciones de Fukui fueron desarrolladas para encontrar los sitios de reactividad, especialmente el ataque electrofílico para construir y optimizar la geometría.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

ANÁLISIS ESTRUCTURAL DEL TAMOXIFENO

La geometría del tamoxifeno no es plana, presenta tres ángulos diedros con respecto al carbono central C3: C5-C3-C7-C16 con un valor de 127.44°, el C5-C3-C4-C8 con -9.66°, y C5-C3-C4-C6 con 171.49°, además de un ángulo diedro en el extremo opuesto de la molécula el cual corresponde al C20-C19-N2-C27 con un valor de 65.86°. La molécula con la geometría mencionada se presenta en la figura 1

Del espectro IR teórico obtenido, se interpretan los picos principales de grupos funcionales como son el estiramiento del C-H del alcano, el estiramiento -C=C- del alqueno y estiramiento del anillo C=C, siendo muy cercanos a los reportados experimentalmente por Shivam, *et al.*, 2012. La comparación espectral del IR experimental y el espectro IR teórico del fármaco TAM por la química modelo M06/6-31G(d), se muestran en la tabla 1.

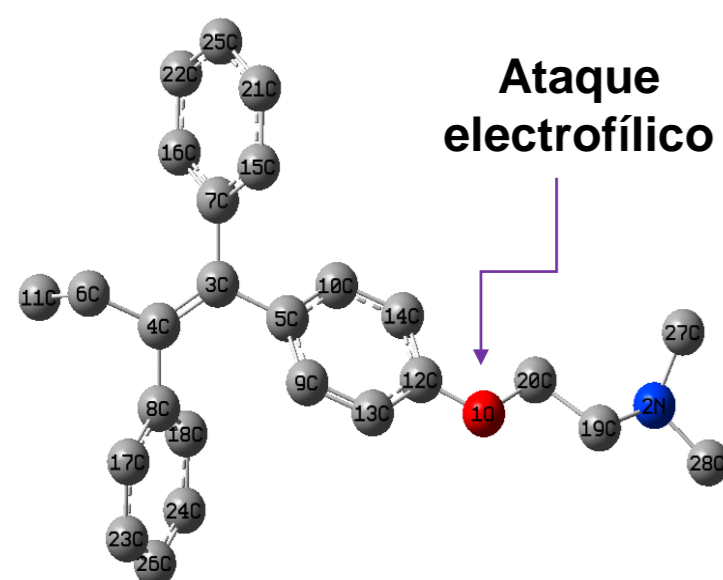


Tabla 1. Comparación del espectro IR teórico con espectro FT-IR de Tamoxifeno experimental.

Vibraciones	Datos Teóricos		
	Estiramiento Alcano C-H cm ⁻¹	Estiramiento Alqueno -C=C- cm ⁻¹	Estiramiento Anillo C=C cm ⁻¹
Química modelo	2929.74	1690.54	1458.97
Datos experimentales	2800-3000	1700-1740	1400-1500

Figura 1. Estructura molecular optimizada del Tamoxifeno

ZONA DE ATAQUE ELECTROFÍLICO DEL TAMOXIFENO

De acuerdo al índice de Fukui el sitio más susceptible a un ataque electrofílico es el O1, que corresponde al grupo funcional éter en la estructura del fármaco figura 1. Debido a que los éteres suelen ser bastante estables, no reaccionan fácilmente, y es difícil que se rompa el enlace carbono-oxígeno y considerando un factor de importancia el cual es, no modificar la farmacodinamia del fármaco, se analiza el método que permita cargar el fármaco sobre la superficie de un vehículo acarreador siendo de interés para esta investigación el ND a través de los grupos funcionales COOH que se generan al someterlo a un tratamiento con NaOH.

CONCLUSIONES

1. En base a la distribución de la densidad electrónica se determinó que sitio de la estructura del TAM es lo que servirá para evaluar la naturaleza de la unión del fármaco en el receptor hormonal.
2. La cadena lineal del fármaco que no tiene densidad electrónica permitirá aproximar por interacciones electrostáticas al vehículo acarreador permitiendo de esta manera no modificar la farmacodinamia del fármaco.

DENSIDAD ELECTRÓNICA DE LOS ORBITALES HOMO Y LUMO DEL TAMOXIFENO

En la figura 2, se muestra el mapeo de orbitales HOMO y LUMO correspondientes al TAM, la zona rica en electrones HOMO, son susceptibles a un ataque electrofílico, siendo los grupos funcionales fenilo y el éter de la estructura del fármaco, estos grupos funcionales del TAM, indican que son los que interactúan en los receptores hormonales, coincidiendo con lo reportado por Shiau, *et al.*, 1998.

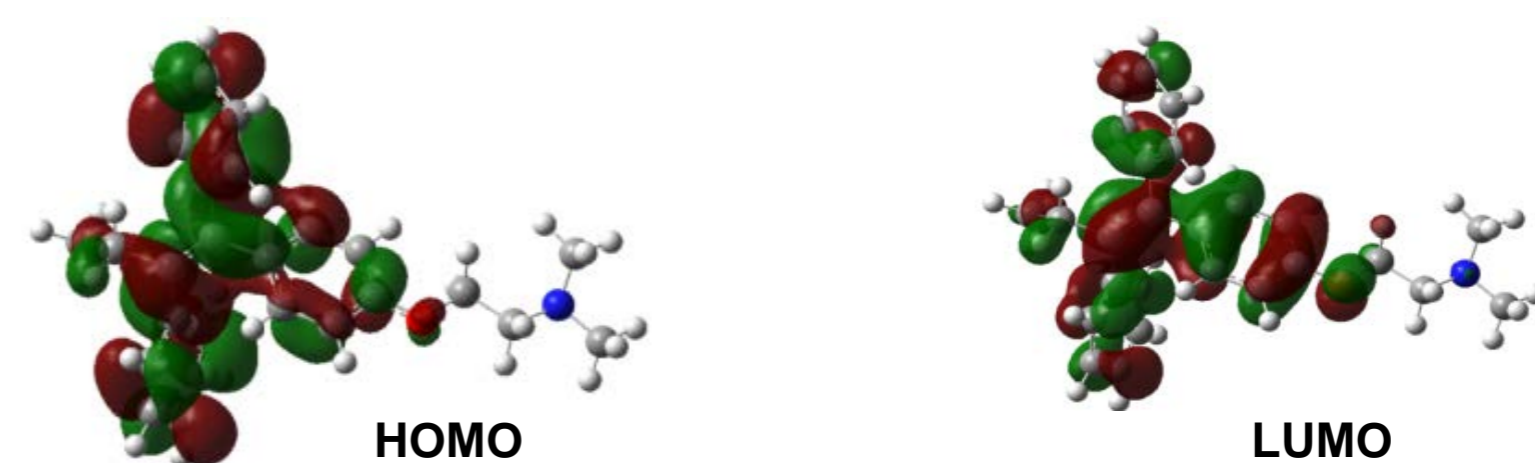


Figura 2. Topologías de los orbitales moleculares de frontera (HOMO Y LUMO) del fármaco TAM Isovalor 0.02.

Por otra parte se observa que en la zona de la amina terciaria y el grupo funcional éter del fármaco no hay distribución de densidad electrónica, esto es debido a que no hay separación de orbitales, lo que nos indica que esta parte de la estructura química del TAM no interactuaría con el sitio activo de los receptores RE y RP, por lo tanto se consideró la zona de la amina terciaria y el éter para hacer la interacción electrostática con el ND. Figura 3

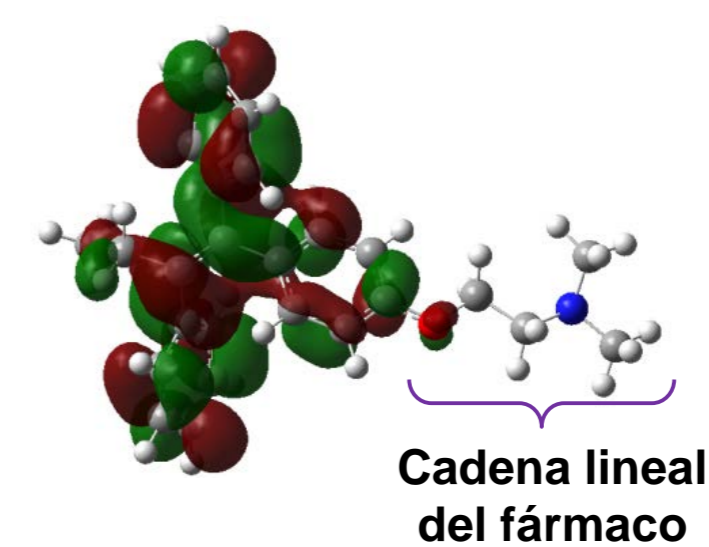


Figura 3. Cadena lineal del TAM.

REACTIVIDAD QUÍMICA DEL TAMOXIFENO

Los parámetros químicos de reactividad, tales como potencial de ionización (I), la afinidad electrónica (EA), electronegatividad (χ), dureza (η), electrofilicidad (ω) y potencial químico (μ) se consideraron para el estudio del TAM. Los resultados se muestran en la tabla 2 y fueron obtenidos utilizando la aproximación por energías en las cuales se calcula la energía de la molécula en su estado neutro así como aniónica y catiónica, teniendo en cuenta la optimización de la geometría del estado fundamental

Tabla 2. Parámetros de reactividad del Tamoxifeno calculados con M06/6-31G(d)

Fármaco	I (eV)	AE (eV)	X (eV)	η (eV)	ω (eV)	μ (eV)
TAM	5.46	1.1	3.28	2.18	2.46	-3.28

AGRADECIMIENTOS

Centro de Investigación de Materiales Avanzados, S.C.
Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca otorgada NANOCOSMOS por el espacio que se otorgó para poder realizar el proyecto Dra. Norma Flores Holguín

REFERENCIAS

*Shiau Andrew K, Danielle Barstad, Paula M. Loria, Lin Cheng, Peter J. Kushner, David A. Agard, and Geoffrey L. Greene. (1998). The Structural Basis of Estrogen Receptor/Coactivator Recognition and the Antagonism of This Interaction by Tamoxifen. *Cell*, 95, 927-937.
*Shivam Upadhyay, Patel Vishnu, Patel Jayvadan, Saluja Ajay k. (2012). Fabrication of solid lipid nanoparticles containing Tamoxifen and impact of process parameters of formulation. *International Journal of Biological & Pharmaceutical Research*, 3, 422-430.