

## ESTUDIO DE LA SUPERFICIE $\text{SiO}_2(001)$ HIDRATADA, DESHIDRATADA Y FUNCIONALIZADA CON TRIMETILSILANO PARA LA ADSORCIÓN DE NEDAPLATINO

### STUDY OF THE SURFACE $\text{SiO}_2(001)$ HYDRATED, DEHYDRATED AND FUNCTIONALIZED WITH TRIMETHYLSILANE FOR THE ADSORPTION OF NEDAPLATIN

Emilia Nosedá Grau<sup>a,b</sup> y Sandra Simonetti<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Universidad Tecnológica Nacional (UTN), 11 de Abril 461, B8000LMI - Bahía Blanca, Argentina,  
<https://www.frbb.utn.edu.ar/frbb/index.php>

<sup>b</sup>Instituto de Física del Sur (IFISUR), Departamento de Física, Universidad Nacional del Sur (UNS),  
CONICET, Av. L. N. Alem 1253, B8000CPB - Bahía Blanca, Argentina,  
<https://www.ifisur.conicet.gov.ar/>

**Palabras clave:** Silica, Adsorción Superficial, Mecánica Computacional, Nedaplatino.

**Resumen.** La optimización de la administración de nedaplatino en portadores de sílica podría potencialmente minimizar los efectos adversos manteniendo su eficacia. En este trabajo se estudia la interacción del fármaco nedaplatino con la superficie  $\text{SiO}_2(001)$  hidratada, deshidratada y funcionalizada con trimetilsilano (TMS), en el marco de la teoría del funcional de la densidad. La molécula de nedaplatino se adsorbe espontáneamente sobre las superficies de sílica. La sílica previene la degradación del fármaco permitiendo la unión con la superficie sin ningún impacto en la estructura de la droga. La adsorción del nedaplatino es gobernada mayoritariamente por interacciones de puente hidrógeno en las superficies hidratada y funcionalizada con trimetilsilano (TMS), mientras que el fármaco se estabiliza mediante las interacciones N-O, O-O formadas y la desorción parcial de H, en la sílica deshidratada. Las diferencias en la fuerza de adsorción podrían ser utilizadas en futuros estudios para el control de la liberación del fármaco, de acuerdo con los requerimientos de la terapia.

**Keywords:** Silica, Surface Adsorption, Computational Mechanics, Nedaplatin.

**Abstract.** Optimizing nedaplatin administration in silica carriers could potentially minimize adverse effects while maintaining efficacy. In this work, the interaction of the drug nedaplatin with the  $\text{SiO}_2(001)$  surface hydrated, dehydrated and functionalized with trimethylsilane (TMS) is studied, within the framework of the density functional theory. The nedaplatin molecule spontaneously adsorbs on silica surfaces. Silica prevents drug degradation by allowing it to bind to the surface without any impact on the drug structure. The adsorption of nedaplatin is mainly governed by hydrogen bond interactions on the hydrated and trimethylsilane-functionalized surfaces, while the drug is stabilized by the N-O, O-O interactions and the partial desorption of H, in the dehydrated silica. The differences in adsorption force could be used in future studies to control drug release, according to the requirements of the therapy.

## 1 INTRODUCCIÓN

El cáncer es contemplado como la segunda razón de muerte después de los infartos cardíacos. Se han aplicado diferentes terapias para exterminar las células cancerígenas como en la quimioterapia, que consisten en el uso de químicos o drogas con el fin de tratar a las células cancerígenas; ellas juegan un rol vital en el tratamiento de una variedad de cánceres. En las últimas cuatro décadas, se han sintetizado los fármacos anticancerígenos basados en platino con la esperanza de encontrar una nueva droga con mayor eficacia.

A finales de 1960 se descubrió el primer fármaco basado en platino para tratar diferentes tipos de cáncer, el cisplatino, que se ha convertido en una de las drogas más utilizadas para tratar tumores y cánceres (Boulikas et al. 2007; Wheate et al. 2010; El Kazzouli et al. 2012). Su actividad es consecuencia del desarrollo de complejos estables de ADN-Pt a través de enlaces cruzados entre las cadenas, obteniendo las modificaciones de la estructura de ADN que detienen la replicación y favorecen el principio de la apoptosis. En agua, el cisplatino es inestable y debe ser dispersado en una solución salina conservando la neutralidad química indispensable para una rápida difusión en las células. El enlace Pt-Cl es apenas estable si la concentración de Cl es elevada como en la sangre, sin embargo, en algunos trabajos de investigación se han obtenido resultados disímiles (Criado et al. 2005). Las drogas basadas en platino son fundamentales en la quimioterapia.

Sin embargo, la aplicación de cisplatino tiene una severa toxicidad sistémica. Ya que el fármaco afecta tanto a las células tumorales como a las células sanas generando diferentes efectos adversos, como la nefrotoxicidad y ototoxicidad, que resultan muy angustiosos para los pacientes y limitan las dosis que se pueden suministrar al paciente reduciendo su eficacia. Se han desarrollado diferentes estrategias de orientación y entrega para reducir la deficiencia de la quimioterapia basada en platino (Wang, Guo 2013), como por ejemplo, el uso de nanopartículas de oro con el fin de mejorar la actividad citotóxica en derivados del cisplatino (Sánchez et al. 2014), o la mezcla de las unidades de cisplatino con ácido biliar con el fin de hacerlas más biocompatibles y poder ser dirigidas al cáncer (Paschke et al. 2003a;b). La eficiencia terapéutica del fármaco resulta comprometida por los serios efectos secundarios como los vómitos, diarrea, pérdida del cabello, así como el desarrollo de resistencia (Morris et al. 1999; Bokemeyer et al. 1993; Cornelison, Reed 1993).

Con el fin de disminuir la toxicidad gastrointestinal y la nefrotoxicidad del cisplatino se descubrió en 1983 un análogo con una efectividad similar denominado nedaplatino (ver Figura 1), (Kartalou, Essigmann 2001). La prueba de sensibilidad química in vitro sugirió que el nedaplatino tiene una actividad similar o superior a la del cisplatino (Shimada et al. 2013). El efecto combinado del nedaplatino más paclitaxel fue significativamente mayor que el del cisplatino más paclitaxel o carboplatino más paclitaxel ensayado en ratones (Boulikas, Vougiouka 2003). El nedaplatino no mostró ninguna ventaja sobre el cisplatino en la respuesta objetiva y de supervivencia general, pero resultó menos tóxico. Se observó más trombocitopenia, pero menos leucopenia, nefrotoxicidad y toxicidad gastrointestinal (Desoize, Madoulet 2002). El tratamiento estudiado en ratones con una combinación suministrada de nedaplatino y gemcitabina mostró un aumento de la inhibición de la evolución del tumor. La actividad anticancerígena de una combinación de paclitaxel y nedaplatino en modelos animales fue sinérgica y superior a otras combinaciones (Boulikas, Vougiouka 2003). Una forma de minimizar los efectos adversos y mantener la eficacia del nedaplatino podría ser optimizando su dosificación y administración mediante portadores de sílica (Koshishama et al. 2005). La sílica cuenta con la presencia de grupos silanoles geminales y grupos silanoles aislados en su superficie los cuales influyen las propiedades superficiales del material. Por lo que

eliminando estos grupos se puede alterar la sílica (Ajima et al. 2008) también, los silanoles de la superficie pueden ser reemplazados por grupos orgánicos que produzcan una superficie hidrófoba y no polar (Halfpenny et al. 2000; Salvador et al. 2008; Sangwha et al. 2008; Hair et al. 1994). Dependiendo de los grupos orgánicos agregados a la superficie las características variarán. De esta forma, se puede diseñar las propiedades superficiales para mejorar la adsorción o controlar la liberación mejorando las propiedades del portador. Esto se puede lograr por hidrofobización fraccionada o utilizando moléculas orgánicas más grandes que dejan una mayor densidad de silanoles superficiales (Little 1966). Esta cualidad de modificación superficial es ampliamente utilizada en el mundo de la nanotecnología para aplicaciones en la ciencia de la salud como diagnóstico químicos y bioquímicos, la ingeniería de tejidos, la administración química y de fármacos, nano y microencapsulación para la estabilización, modificación y liberación controlada, formación de películas delgadas y nanoestructuradas y fabricación de materiales avanzados (Bagwe, Hilliard 2006; Tao et al. 2008; Bozukova et al. 2008). Es de suma importancia hacer un análisis detallado sobre los cambios que ocurren en las propiedades cuando se modifica una superficie, también como afecta esto a las interacciones de adsorción con el fármaco para poder desarrollar nuevos sistemas de entrega dirigida de medicamentos y así tratar los tumores sin comprometer células sanas.

Este trabajo busca aportar conocimientos en este campo mediante estudios computacionales del fármaco nedaplatino adsorbido en la superficie  $\text{SiO}_2(001)$ : hidratada, deshidratada y modificada con el grupo trimetilsilano (TMS). Con el fin de comparar los resultados obtenidos en el estudio de estas superficies y predecir su comportamiento durante la liberación.

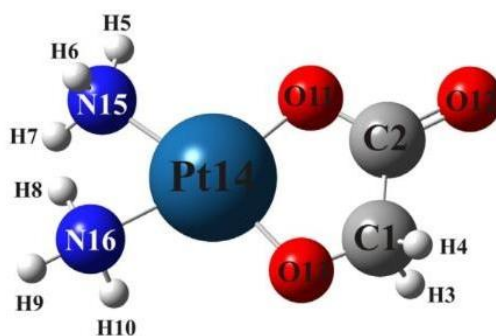


Figura 1: Estructura química del nedaplatino. Referencia para los átomos de la Tabla 2.

## 2 EL SISTEMA DROGA-TRANSPORTADOR

Utilizamos el programa computacional Vienna Ab-initio Simulation Package (VASP) aplicando el método basado en la teoría del funcional de la densidad (DFT) (<http://www.vasp.at/>; Kresse, Hafner 1993) donde se incluyen las interacciones de dispersión a través de la corrección de Grimme -D2 (Grimme 2006), para estudiar la adsorción de la droga nedaplatino en la superficie  $\text{SiO}_2(001)$ .

Delle Piane y colaboradores (DellePiane et al. 2013) le proporcionaron especial atención al papel de las interacciones de dispersión en el mecanismo de adsorción y su relación con las interacciones de puente hidrógeno en las superficies de la sílica. Los resultados de su trabajo resaltan la falta de métodos DFT puros para modelar sistemas de adsorción que involucren superficies inorgánicas y medicamentos de tamaño moderado, debido a la falta de consideración de las interacciones de dispersión. Para ambos modelos de superficie hidrófobos/hidrófilos, las interacciones de dispersión desempeñan un papel vital en la

determinación de las características del sistema de sílica-fármaco, y son fundamentales para la superficie hidrófoba. Los autores corroboraron que puede existir una competencia entre los enlaces hidrógeno y las interacciones de dispersión, con una importancia estructural y energética para la adsorción. En consecuencia, se resalta la importancia de la inclusión de las fuerzas dispersivas durante la optimización en la determinación de la geometría y la energía de adsorción más estable. Se ha invertido un gran esfuerzo en los últimos años en el progreso de los métodos de DFT que puedan describir las interacciones de dispersión y se han sugerido diversas soluciones para corregir su desestimación inicial. La dispersión se puede incluir ya sea en forma empírica (Grimme 2006; Grimme 2004; Grimme et al 2010) o con un empirismo reducido en varios niveles de precisión que el software requiere (Dion et al. 2004; Lee et al. 2010; Klimeš et al. 2010; Klimeš et al 2011). Diferentes tipos de correcciones de dispersión, semi-empíricas o DFT, generalmente mejoran las energías y geometrías de unión pronosticadas, y varios métodos proporcionan resultados muy precisos. En general, se puede acceder a esquemas de mayor precisión, pero estos están restringidos a sistemas de menor tamaño (Tkatchenko 2015; Kronik, Tkatchenko 2014) En particular, hemos experimentado anteriormente que el método de Grimme –D2 es computacionalmente económico y proporciona adecuadamente las geometrías y las energías de interacción en los sistemas de sílica (Simonetti et al. 2015; Díaz Compañy et al. 2017).

Los efectos de intercambio y correlación fueron calculados con la aproximación del gradiente generalizado (GGA), utilizando el funcional desarrollado por Perdew – Burke – Ernzerhof (PBE) (Kresse, Hafner 1993; Kresse, Hafner 1994; Perdew et al. 1992; Perdew et al. 1993; Bloch 1993; Kresse, Joubert 1999) La configuración atómica relajada de cada sistema se obtiene cuando la fuerza es menor que  $0.04 \text{ eV} / \text{Å}$  en cada átomo. Se utilizó una malla de punto k de acuerdo al esquema propuesto por Monkhorst-Pack (Monkhorst, Pack 1997) equivalente a  $3 \times 3 \times 1$  para la zona de Brillouin, que permite la convergencia de la energía. Para realizar la prueba de convergencia de puntos, se realizaron varios cálculos, cada uno con una malla diferente y se encontró el valor de punto k más pequeño de modo que la energía calculada de nuestro sistema no fuera significativamente diferente. Seleccionar una malla adecuadamente densa de puntos de integración es vital para la convergencia de resultados, y es uno de los objetivos principales cuando se realizan pruebas de convergencia.

Para acelerar la convergencia, se adoptó el método a primer orden de Methfessel-Paxton para las ocupaciones parciales con un suavizado de  $0.2 \text{ eV}$  para la superficie de Fermi (Methfessel, Paxton, 1989). Las celdas de las superficies  $\text{SiO}_2(001)$  hidratada, deshidratada y funcionalizada con TMS contienen 112, 96 y 125 átomos, respectivamente. Se utilizó un espacio de vacío de  $30 \text{ Å}$  que garantiza que el eje z de la supercelda periódica sea lo suficientemente grande y no se presenten interacciones entre las celdas adyacentes. La energía, el enlace químico y la estructura electrónica se estudian utilizando el concepto de Densidad de Estados (DOS) y el análisis de cargas de Bader (Bader et al. 1990).

### 3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Inicialmente se evalúan diferentes geometrías iniciales de adsorción del nedaplatino en todas las superficies para poder elegir la más estable en cada caso y poder compararlas. En primer lugar, se presenta en la Figura 2 las configuraciones más estables del nedaplatino en la superficie de la sílica hidratada. Se puede ver que G2 es la más estable con menor energía de adsorción. La interacción molécula-superficie se produce a través de tres enlaces O–H, cuya menor distancias de enlace varían entre  $1.53 \text{ Å}$ , y  $1.83 \text{ Å}$ . Se puede ver que, a diferencia de las

otras geometrías, en G2 el nedaplatino se adsorbe a la superficie de la sílica formando un enlace N-H con un silanol superficial. Por otro lado, la geometría G1 presenta dos enlaces puente H, mientras que G3 y G4 son menos estables y forman una interacción de enlace hidrógeno por lo que poseen mayores energías de adsorción evidenciando una fisisorción. Podemos determinar que la estabilidad de la geometría es proporcional a los enlaces H que forma con la superficie.

Calculamos la Densidad de Estados (DOS) del sistema cuando la molécula de nedaplatino (G2) se adsorbe plana en la superficie hidratada (Figura 3A), además, las densidades de estados de la superficie aislada (sin la molécula adsorbida) y de la molécula nedaplatino aislada también se muestran. Se puede ver que la superposición de la superficie con la molécula se produce en los rangos de energías de -25 a -18 eV y de -14 a -2 eV.

En segundo lugar, se presentan las configuraciones más estables para el nedaplatino en la sílica funcionalizada con TMS (Figura 2). Se pueden observar las estructuras resultantes y el tamaño relativo del grupo TMS junto con los silanoles residuales en la superficie. Tanto en G1 como en G2 se forman dos enlaces hidrógeno con una distancia mínima O-H de 2,62 Å y 1,91 Å respectivamente. Se puede ver que la molécula presenta interacciones más débiles en la superficie modificada con TMS que en la superficie de la sílica hidratada. El nedaplatino se adsorbe sobre la superficie a través de interacciones entre el oxígeno de la molécula y un hidrógeno del grupo TMS. Las energías de adsorción obtenidas para G1 y G2 son de -0,62 eV y -0,70 eV, respectivamente. La mayor energía resultante se debe al impedimento estérico de la geometría, causado por el modificador TMS que reduce la posibilidad de que la molécula se localice adecuadamente en la superficie. En consecuencia, el cambio en la accesibilidad de la superficie afecta directamente la adsorción, así como la ubicación de la molécula nedaplatino en la superficie. Las densidades de estados para este sistema y se presenta en la Figura 3B; la superposición de la superficie con la molécula se produce en los rangos de energías de -24 a -20 eV y de -15 a -2 eV.

Finalmente, las estructuras de adsorción de nedaplatino en la superficie dehidratada se presentan en la Figura 2. Se puede ver que la energía se reduce considerablemente presentando mayor estabilidad. La adsorción de nedaplatino es más favorable en la sílica dehidratada que en la sílica hidratada y funcionalizada con TMS. Para la configuración G1 que es la de menor energía (-9,07 eV) se presenta una interacción N-O ( $d = 2.03 \text{ \AA}$ ) y cinco interacciones H-O ( $d = 1.0, 2.2, 2.3, 2.6, 2.9 \text{ \AA}$ , respectivamente) además, G1 como también G2 y G5 presentan la disociación parcial de un hidrógeno del nedaplatino, que interactúa con la superficie de sílica a través de los átomos de oxígeno superficiales cercanos. En general, la presencia de todas las interacciones justifica, en parte, las energías más bajas obtenidas para estas configuraciones.

Por otro lado la superposición de la superficie con la molécula en la gráfica de DOS se produce en los rangos de energías de -25 a -18 eV y de -14 hasta el nivel de Fermi (ver Figura 3C). La sílica dehidratada presenta cambios más grandes en comparación con las otras superficies. Aparecen nuevos estados entre -2 eV y el nivel de Fermi. En consecuencia, los electrones pueden transferirse más fácilmente desde el nivel de valencia al nivel de conducción durante la adsorción del fármaco, esto se condice con la mayor estabilidad y la interacción más fuerte entre el nedaplatino y la sílica dehidratada.

En general, no se observaron cambios significativos en la geometría del nedaplatino durante la interacción con todas las superficies estudiadas. Esto confirma que la superficie de la sílica puede actuar como portador del fármaco y, a su vez, proteger al fármaco de la degradación.



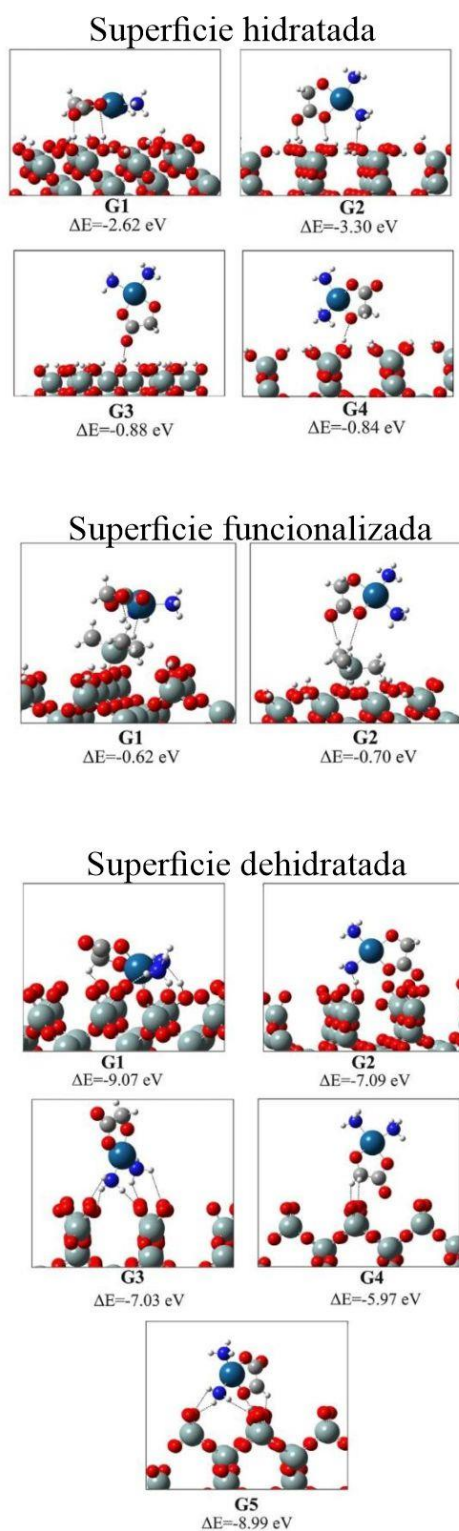


Figura 2: Geometrías estables para la droga nedaplatino absorbida sobre la sílica hidratada, funcionalizada con TMS y dehidratada. Los enlaces hidrógeno se indican con líneas discontinuas.

Realizamos el análisis de cargas de Bader para la adsorción plana del nedaplatino en las tres superficies con el objetivo de presentar el reordenamiento de los electrones cuando la molécula se adsorbe. La [Tabla 1](#) muestra la carga en los átomos individuales de la molécula nedaplatino

(ver la referencia de los átomos en la [Figura 1](#)). El nedaplatino tiene átomos de nitrógeno y oxígeno, que podrían desprotonarse/protonarse fácilmente, y electrones disponibles para intercambiar. Cuando el nedaplatino se absorbe en la superficie hidratada, y en la superficie funcionalizada con TMS, se observan pequeños cambios en los átomos del nedaplatino cercanos al sustrato, produciéndose un reordenamiento de electrones. En la superficie hidratada, se observan cambios en el átomo de nitrógeno (N16) confirmando la interacción  $N_{\text{neda}}-O_{\text{superficie}}$  anteriormente citada.

Cuando el nedaplatino se adsorbe en la superficie dehidratada, los principales cambios se observan en los átomos de C, O, Pt y N del nedaplatino. Las cargas parciales revelan que los átomos de H, O, Pt y N del fármaco luego de la interacción molécula-superficie son más negativos que los de la molécula aislada. Por otro lado, los átomos de C del fármaco cuando se encuentra adsorbido son más positivos que los de la molécula aislada. El análisis de la población de electrones revela que se produce una transferencia de carga significativa durante el proceso de adsorción; la carga se transfiere del medicamento a la superficie dehidratada y viceversa, y esto fortalece la unión de la superficie con la molécula.

Átomo	neda	neda - HS	carga	neda - FS	carga	neda - DS	carga
<b>C1</b>	3.1096	3.1263	0.0167	3.2485	0.1389	3.2843	<b>0.1747</b>
<b>C2</b>	1.2666	1.2727	0.0061	1.2362	-0.0304	1.2913	0.0247
<b>H3</b>	0.9824	1.027	0.0446	0.9495	-0.0329	0.9178	-0.0646
<b>H4</b>	0.9857	0.9708	-0.0149	0.982	-0.0037	0.8944	-0.0913
<b>H5</b>	0.0004	0.0006	0.0002	0.0011	0.0007	0.0002	-0.0002
<b>H6</b>	0.0003	0.0001	-0.0002	0.0011	0.0008	0.0002	-0.0001
<b>H7</b>	0.0005	0.0002	-0.0003	0.0013	0.0008	0.0003	-0.0002
<b>H8</b>	0.0003	0.0007	0.0004	0.0022	0.0019	0.0007	0.0004
<b>H9</b>	0.0002	0.0011	0.0009	0.0022	0.0020	0.0004	0.0002
<b>H10</b>	0.0004	0.0009	0.0005	0.0015	0.0011	0.0000	-0.0004
<b>O11</b>	7.3744	7.3325	-0.0419	7.347	-0.0274	7.2388	<b>-0.1356</b>
<b>O12</b>	7.5966	7.5724	-0.0242	7.574	-0.0226	7.4086	<b>-0.1880</b>
<b>O13</b>	7.8798	7.8788	-0.0010	7.8868	0.0070	7.8654	-0.0144
<b>Pt14</b>	9.1661	9.1894	0.0233	9.1848	0.0187	8.5423	<b>-0.6238</b>
<b>N15</b>	7.8204	7.791	-0.0294	7.8064	-0.0140	7.7354	-0.0850
<b>N16</b>	7.8162	7.7552	-0.0610	7.8035	-0.0127	7.1496	<b>-0.6666</b>

Tabla 1: Carga parcial en los átomos del fármaco nedaplatino (neda) aislado y adsorbido en las superficies dehidratada (DS), hidratada (HS) y funcionalizada con TMS (FS). Se indican los cambios de carga más importantes en la superficie (DS).

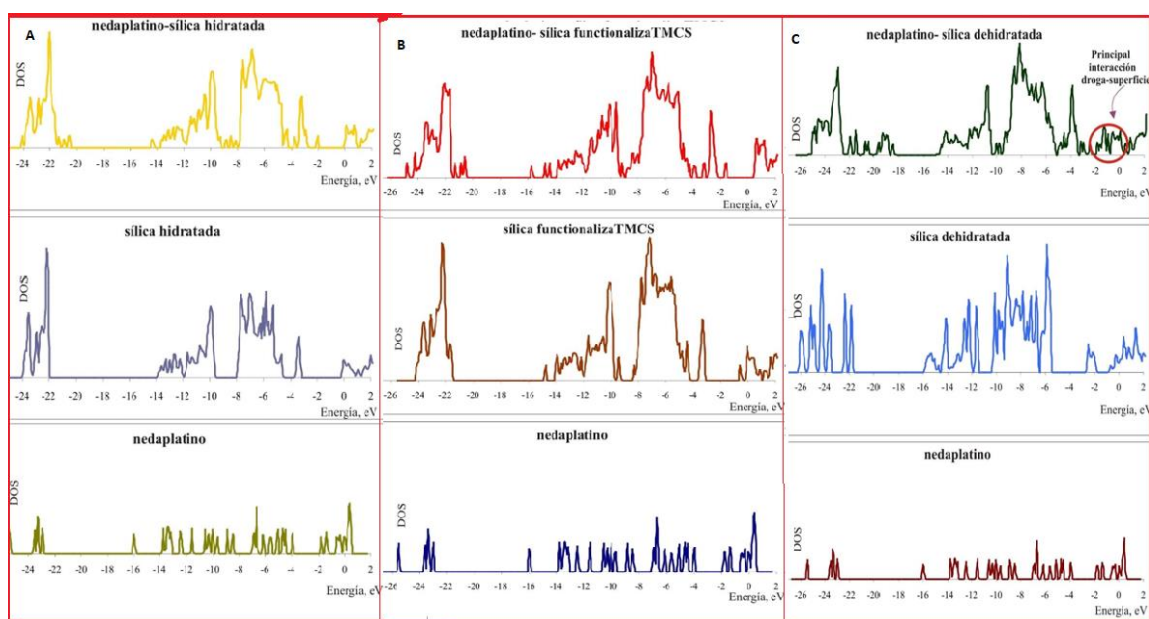


Figura 3: Densidad de Estados (DOS) de (A) la droga nedaplatino adsorbida sobre la sílica hidratada, la sílica hidratada aislada y la molécula de nedaplatino aislada. (B) droga nedaplatino adsorbida sobre la sílica funcionalizada con TMS, la sílica funcionalizada con TMS aislada y la molécula de nedaplatino aislada. (C) la droga nedaplatino adsorbida sobre la sílica dehidratada, la sílica dehidratada aislada y la molécula de nedaplatino aislada.

#### 4 CONCLUSIONES

Una comprensión adecuada del comportamiento de adsorción de las drogas en los portadores es vital para desarrollar vehículos de suministro de drogas.

En este trabajo se ha estudiado la interacción del fármaco nedaplatino con las superficies de la sílica hidratada, dehidratada y funcionalizada con TMS. Al realizar los cálculos DFT, se observa que la superficie de la sílica es un potencial transportador ya que evita la degradación del fármaco interactuando con el mismo sin afectar la estructura del fármaco. La sílica dehidratada fue la más eficiente para el transporte de la droga, mientras que el fármaco interactúa débilmente con la sílica funcionalizada con TMS y se estabiliza moderadamente en la sílica hidratada. La estabilidad del nedaplatino se produce principalmente por las interacciones de enlace hidrógeno en las superficies hidratada y funcionalizada con TMS, mientras que el fármaco se estabiliza principalmente por las interacciones N–O, O–O y la disociación parcial del hidrógeno en la sílica dehidratada. Los resultados obtenidos podrían utilizarse en futuros estudios para controlar la liberación del fármaco, mejorando la dosificación y el tiempo de entrega del fármaco nedaplatino.

#### REFERENCIAS

- Ajima K., T. Murakami, Y. Mizoguchi, K. Tsuchida, T. Ichihashi, S. Iijima, M. Yudasaka, *ACS Nano* 2: 2057, 2008.  
 Bader R.F.W., *Atoms in Molecules A Quantum Theory*, Oxford, Clarendon, 1990.  
 Bagwe R.P., L.R. Hilliard, Weihong Tan, *Langmuir* 22: 4357, 2006.



- Bloch P., *Phys. Rev. B* 50:17953, 1994.
- Bokemeyer C., H.J. Schmoll, A. Harstrick, *Eur. J. Cancer* 29:924, 1993.
- Boulikas T., A. Pantos, E. Bellis, *P. Christofis* 5:537, 2007.
- Boulikas T., M. Vougiouka, *Oncol. Rep.* 10: 1663, 2003.
- Bozukova D., C. Pagnouille, M.C. De Pauw-Gillet, R. Nadia, R. Jérôme, C. Jérôme, *Langmuir* 24:6649, 2008.
- Cornelison T.L., E. Reed, *Gynecol. Oncol.* 50:147, 1993.
- Criado J.J., E. Rodríguez-Fernández, J.L. Manzano, A. Alonso, S. Barrena, M. Medarde, R. Pelaez, M.D. Tabernero, A. Orfao, *Bioconjug. Chem.* 16: 275, 2005.
- DellePiane M., M. Corno, P. Ugliengo, *J. Chem. Theory Comput.* 9 (2013) 2404.
- Desoize B., C. Madoulet, *Critic. Rev. Oncol./Hematol.* 42: 317, 2002.
- Díaz Compañy A., A. Juan, G. Brizuela, S. Simonetti, *Adsorption* 23:321, 2017.
- Dion M., H. Rydberg, E. Schroder, D. Langreth, B. Lundqvist, *Phys. Rev. Lett.* 92:246401, 2004.
- El Kazzouli S., N. El Brahmī, S. Mignani, M. Bousmina, M. Zablocka, J.-P. Majoral, *Curr. Med. Chem.* 19:4995, 2012.
- Grimme S., J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.* 132:154104, 2010.
- Grimme S., *J. Comput. Chem.* 25:1463, 2004.
- Grimme S., *J. Comput. Chem.* 27: 1787, 2006.
- Hair M.L. (Ed.), *Infrared Spectroscopy in Surface Chemistry*, Marcel Dekker, New York, 1967.
- Halfpenny D.R., D.M. Kane, R.N. Lamb, B. Gong, *Appl. Phys. A* 71:147, 2000.  
<http://www.vasp.at/>
- Kartalou M., J.M. Essigmann, *Mutat. Res.* 478:1, 2001.
- Klimeš J., D. Bowler, A. Michaelides, *J. Phys.:Condens. Matter* 22:022201, 2010.
- Klimeš J., D. Bowler, A. Michaelides, *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.* 83:195131, 2011.
- Koshiyama M., M. Kinezaki, T. Uchida, M. Sumitomo, *Anticancer Res.* 26:4499, 2005.
- Kresse G., D. Joubert, *Phys. Rev. B* 59 : 1758, 1999.
- Kresse G., J. Hafner, *Phys. Rev. B* 47 : 558, 1993.
- Kresse G., J. Hafner, *Phys. Rev. B* 48: 13115, 1993.
- Kresse G., J. Hafner, *Phys. Rev. B* 49:14251, 1994.
- Kronik L., A. Tkatchenko, *Acc. Chem. Res.* 47:3208, 2014.
- Lee K., E. Murray, L. Kong, B. Lundqvist, D. Langreth, *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.* 82:081101, 2010.
- Little L.H., *Infrared Spectra of Adsorbed Species*, Academic Press, London, 1966.
- Methfessel M., A.T. Paxton, *Phys. Rev. B* 40:3616, 1989.
- Monkhorst H.J., J.D. Pack, *Phys. Rev. B* 13:5188, 1976.
- Morris M., P.J. Eifel, J. Lu, P.W. Grigsby, C. Levenback, R.E. Stevens, M. Rotman, D.M. Gershenson, D.G.N. Mutch, *Engl. J. Med.* 340:1137, 1999.
- Paschke R., C. Paetz, T. Mueller, H.-J. Schmoll, H. Mueller, E. Sorkau, E. Sinn, *Curr. Med. l Chem.* 10:2033, 2003b.
- Paschke R., J. Kalbitz, C. Paetz, M. Luckner, T. Mueller, H.-J. Schmoll, H. Mueller, E. Sorkau, E. Sinn, *J. Inorg. Biochem.* 94: 335, 2003a.
- Perdew J.P., J.A. Chevary, S.H. Vosko, K.A. Jackson, M.R. Pederson, D.J. Singh, C. Fiolhais, *Phys. Rev. B* 46: 6671, 1992.
- Perdew J.P., J.A. Chevary, S.H. Vosko, K.A. Jackson, M.R. Pederson, D.J. Singh, C. Fiolhais, *Phys. Rev. B* 48: 4978, 1993.

- Salvador E., D. Stephane, R. Mikhail, Baklanov, L. Francesca, E.A. Christine, K.M. Kirschhock, A.M. Johan, *Langmuir* 24: 4894, 2008.
- Sánchez-Paradinas S., M. Pérez-Andrés, M.J. Almendral-Parra, E. Rodríguez- Fernández, A. Millán, F. Palacio, A. Orfao, J.J. Criado, M. Fuentes, *J. Inorg. Biochem.* 131: 8, 2014.
- Sangwha L., P. Joon-Seo, L.T. Randall, *Langmuir* 24: 4817, 2008.
- Shimada M., H. Itamochi, J. Kigawa, *Cancer Manage. Res.* 5: 67, 2013.
- Simonetti S., A. Díaz Compañy, E. Pronsato, A. Juan, G. Brizuela, A. Lam, *Appl. Surf. Sci.* 359: 474, 2015.
- Tao S.L., K.C. Popat, J.J. Norman, T.A. Desai, *Langmuir* 24: 2631, 2008.
- Tkatchenko A., *Adv. Funct. Mater.* 25:2054, 2015.
- Wang X., Z. Guo, *Chem. Soc. Rev.* 42: 202, 2013.
- Wheate N.J., S. Walker, G.E. Craig, R. Qun, *Dalton Trans.* 39: 8113, 2010.