

ESTUDIO DFT DE LOS MECANISMOS DE INTERACCIÓN DE LOS FÁRMACOS CLOPIDOGREL Y CLONIDINA

DFT STUDY OF THE INTERACTION MECHANISMS OF CLOPIDOGREL AND CLONIDINE DRUGS

Breyner Ocampo Cárdenas^a, Gabriela Dodero^{a, b}, Emilia Nosedá Grau^{a, b} y Sandra Simonetti^{a, b}

^a*Universidad Tecnológica Nacional (UTN), 11 de Abril 461, B8000LMI - Bahía Blanca, Argentina.
e-mail: ssimonet@uns.edu.ar*

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

Palabras clave: DFT, clopidogrel, clonidina.

Resumen. En este estudio, se investigan las interacciones entre los fármacos clopidogrel y clonidina. La clonidina se utiliza para tratar la hipertensión arterial mediante la disminución de la frecuencia cardíaca y la relajación de los vasos sanguíneos, para que la sangre pueda fluir más fácilmente a través del cuerpo. El clopidogrel es un agente antiplaquetario que inhibe la formación de coágulos en la enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular periférica y enfermedad cerebrovascular. Estos fármacos administrados en combinación podrían mejorar el tratamiento de la hipertensión arterial. Se identifican sitios activos del principio activo (API) del clopidogrel y la clonidina. El análisis se centra en la energía, las propiedades electrónicas y en los mecanismos de interacción entre ambos fármacos. Para llevar a cabo este estudio, se utiliza el software Gaussian 09. El análisis proporciona información valiosa para su aplicación en el desarrollo de polipíldoras cardiovasculares.

Keywords: DFT, clopidogrel, clonidine.

Abstract. In this study, interactions between the clopidogrel and clonidine drugs are investigated. Clonidine treats high blood pressure by slowing the heart rate and relaxing blood vessels so blood can flow more easily through the body. Clopidogrel is an antiplatelet agent that inhibits clot formation in coronary artery disease, peripheral vascular disease, and cerebrovascular disease. These drugs administered in combination can improve the treatment of high blood pressure. Active sites of the active ingredient (API) of clopidogrel and clonidine are identified. The analysis focuses on the energetic, electronic properties and the interaction mechanisms between the drugs. To carry out this study, Gaussian 09 software is used. The analysis provides valuable information for their potential application in the development of cardiovascular polypills.

1 INTRODUCCIÓN

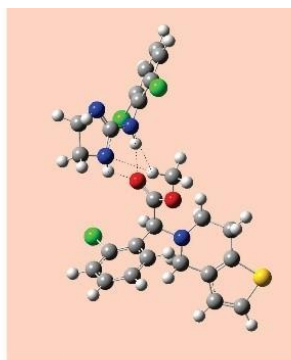
Una de las principales causas de muerte en la humanidad en los últimos 40 años se atribuye a las enfermedades coronarias como el síndrome coronario agudo, con episodios de presión arterial alta, trombos y fallos en las válvulas del corazón. Este tipo de enfermedades, en algunos casos son hereditarias, pero se ha presentado un incremento en la población debido principalmente al estilo de vida sedentario y la alimentación no balanceada [Sanchis-Gomar et al. \(2016\)](#); [Mitchell et al. \(2010\)](#). La industria farmacéutica ha desarrollado diferentes fármacos que ayuden a mitigar o prolongar la vida de las personas que adquieren este tipo de enfermedades cardiovasculares, reduciendo la presión arterial como lo hace el API (Active Pharmaceutical Ingredient) clonidina o mitigando la aglomeración de trombos en el torrente sanguíneo como lo hace el clopidogrel [Romano et al. \(2017\)](#); [Jiang et al. \(2015\)](#). A menudo en casos severos, se requiere el uso de ambos compuestos para el tratamiento de enfermedades coronarias. Por lo tanto, la interacción molecular entre ambos principios activos farmacéuticos es de interés en el desarrollo de nuevos fármacos. Por otro lado, el estudio de fármacos a través de métodos computacionales es de gran interés científico, ya que reduce costos y permite descartar configuraciones inválidas [Krake et al. \(2022\)](#); [Tandon et al. \(2019\)](#); [Lipinski et al. \(2012\)](#), analizando energías de interacción, vibraciones moleculares y estabilidad estructural al interaccionar ambos principios activos [Dodero et al. \(2022\)](#). Por tanto, es de gran importancia el estudio e investigación en el desarrollo de polipildoras cardiovasculares, que puedan mejorar los tratamientos de enfermedades coronarias agudas en la población.

2 METODOLOGÍA

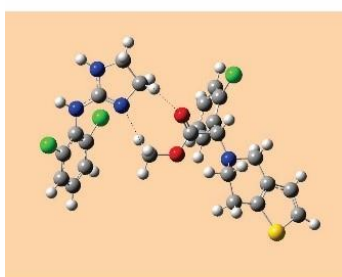
En este estudio, se emplea el software Gaussian 09 [Frisch et. al. \(2009\)](#) para realizar cálculos utilizando el método B3LYP con la base 3-21G. Se definen las estructuras de clonidina y clopidogrel de la base de datos Pubchem con CID (Compound Identifier) [PubChem 2803 clonidine](#), y CID (Compound Identifier) [PubChem 60606 clopidogrel](#). Se considera como solvente al agua mediante el modelo de solvatación CPCM (Conductor-like Polarizable Continuum Model). Además, se calcula la población electrónica utilizando orbitales naturales de enlace (NBO) y el concepto de Densidad de Estados (DOS). Este enfoque proporciona información valiosa para el diseño y la comprensión de la actividad farmacológica de las moléculas clonidina y clopidogrel.

3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Analizando el mapa de densidades electrónicas para las moléculas aisladas se puede observar una densidad de carga negativa ubicada en los oxígenos del clopidogrel y una densidad de carga positiva situada en los átomos de nitrógenos de la clonidina, lo que evidencia posibles sitios de interacción entre dichas moléculas. En consecuencia, se analizaron distintos sitios de interacción y se calcularon las energías para las configuraciones. En la Figura 1 se presentan las dos configuraciones que arrojaron los valores de energías más estables. Para C1 se observan dos interacciones O-H y dos N-H por lo que la fuerza de unión se produce a través de esas cuatro interacciones puente hidrógeno. La configuración C2 le sigue en estabilidad, la cual posee una interacción O-H y una N-H, también de naturaleza puente hidrógeno.



C1



C2

Figura 1: Configuraciones de mínima energía para la interacción clopidrogel-clonidina.

Los cálculos indican que el HOMO se ubica en la molécula de clopidrogel, mientras que el LUMO se localiza en el fármaco clonidina. Ambos sitios en la molécula coinciden con las densidades de carga positiva y negativa observadas anteriormente, corroborando que se trata de sitios favorables para la interacción. En la Figura 2 pueden observarse los niveles de energía para las moléculas aisladas y para el sistema clopidrogel-clonidina óptimo. Puede observarse que el sistema C1 es más estable que las moléculas aisladas ya que aumenta la energía del gap luego de la interacción.

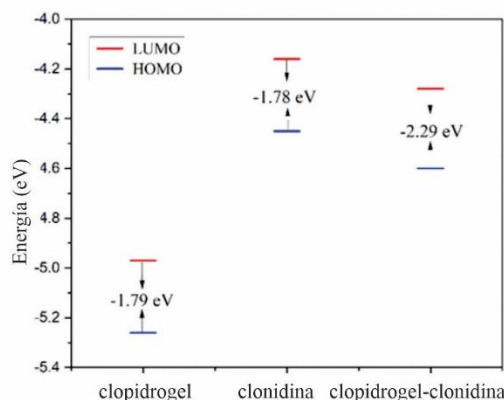


Figura 2: Niveles de energía HOMO y LUMO del sistema clopidrogel-clonidina óptimo (C1) y de los fármacos aislados.

En la Figura 3 se observa el espectro Infrarrojo (IR) obtenido mediante el programa Gaussian 09, para el sistema óptimo (C1) que corrobora la interacción entre las moléculas. Para su comparación, se muestran también los espectros IR de los fármacos aislados.

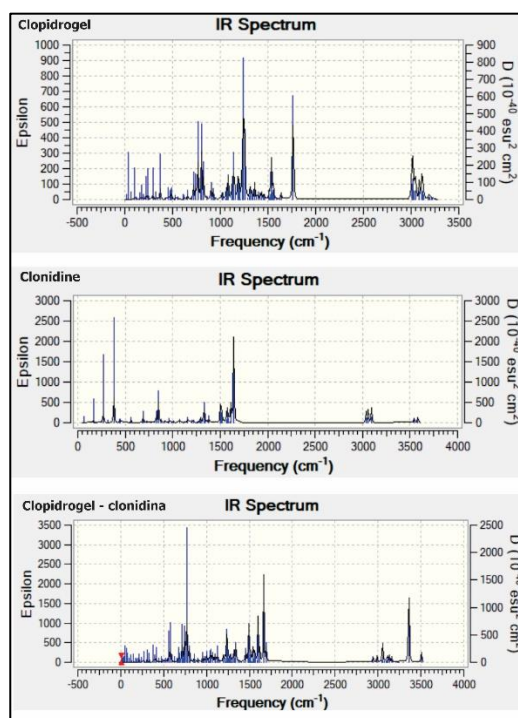


Figura 3: Espectro IR del sistema clopidogrel-clonidina óptimo (C1) y de los fármacos aislados.

En la Figura 4 se observa una interacción favorable entre el clopidogrel y la clonidina al nivel de Fermi. El sistema clopidogrel-clonidina (C1) es más estable que las moléculas aisladas porque los estados se estabilizan a valores más bajos de energías, lo que favorece la interacción entre los fármacos.

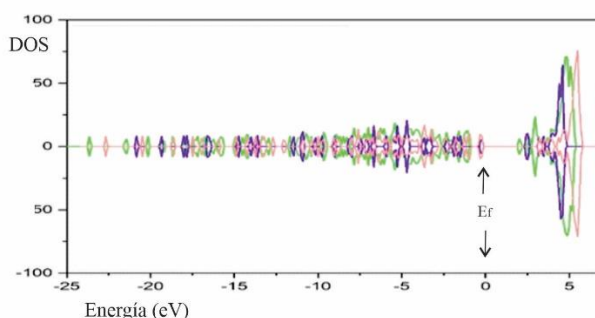


Figura 4: Densidades de estado (DOS) del sistema clopidogrel-clonidina (C1) (color verde) y de los fármacos aislados, clopidogrel (color naranja) y clonidina (color violeta).

4 CONCLUSIONES

En este estudio, se analizan las interacciones entre los fármacos clopidogrel y clonidina. Estos fármacos administrados en combinación podrían mejorar el tratamiento de la hipertensión arterial, de allí la importancia de este estudio. Se identificaron sitios activos del principio activo (API) de ambos fármacos. El análisis se centró en las propiedades energéticas, electrónicas y en los mecanismos de interacción entre el clopidogrel y la clonidina estudiados a través de los resultados arrojados por el programa Gaussian 09. El análisis proporcionó información valiosa sobre la interacción entre los fármacos, relevante para su potencial aplicación en el desarrollo de polipíldoras cardiovasculares.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro trabajo fue financiado por la Agencia I+D+i – FONCYT y la UTN. S. Simonetti es miembro del CONICET. B. Ocampo Cárdenas es becario de la Agencia I+D+i. G. Dodero y E. Nosedá Grau son becarias de CONICET.

REFERENCIAS

- Dodero G., Grau E.N., Román G., Compañy A.D., y Simonetti S. Computational insights into si-doped (10, 0) SWCNT as polypill model for cardiovascular disease. *Diamond and Related Materials*, 124:108945, 2022.
- Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G. A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H. P., Izmaylov A. F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J. L., Hada M., Ehara, K., Toyota M., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai, T., Vreven H., Montgomery J. A., Peralta Jr., J. E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J. J., Brothers E., Kudin K. N., Staroverov V. N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J. C., Iyengar S. S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J. M., Klene M., Knox J. E., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Martin R. L., Morokuma K., Zakrzewski V. G., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Dapprich S., Daniels A. D., Farkas Ö., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cioslowski J., and Fox D. J., Gaussian 09, Gaussian, Inc., Wallingford CT, (2009).
- Jiang X.L., Samant S., Lesko L.J., y Schmidt S. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel. *Clinical pharmacokinetics*, 54(2):147–166, 2015.
- Krake E.F., Jiao H., y Baumann W. Nmr and dft analysis of the major diastereomeric degradation product of clopidogrel under oxidative stress conditions. *Journal of Molecular Structure*, 1247:131309, 2022.
- Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., y Feeney P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 64:4–17, 2012.
- Mitchell G.F., Hwang S.J., Vasan R.S., Larson M.G., Pencina M.J., Hamburg N.M., Vita J.A., Levy D., y Benjamin E.J. Arterial stiffness and cardiovascular events: the framingham heart study. *Circulation*, 121(4):505–511, 2010.
- Romano E., Davies L., y Brandán S.A. Structural properties and ftir-raman spectra of the anti-hypertensive clonidine hydrochloride agent and their dimeric species. *Journal of Molecular Structure*, 1133:226–235, 2017.
- Sanchis-Gomar F., Perez-Quilis C., Leischik R., y Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Annals of translational medicine*, 4(13), 2016.
- Tandon H., Chakraborty T., y Suhag V. A brief review on importance of dft in drug design. *Res. Med. Eng. Stud*, 39:46, 2019.