

DOPADO DE FULLERENOS: MEJORA EN EL DISEÑO DE NANOPORTADORES PARA APLICACIONES CARDIOVASCULARES

CLOPIDOGREL-FULLERENE INTERACTIONS: IMPROVEMENT INTO NANOCARRIER DESIGN FOR CARDIOVASCULAR APPLICATIONS

Breyner Ocampo Cárdenas^a, Andrés Díaz Compañy^{a,b,c}, Gabriel Román^{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.*

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

Palabras clave: DFT, Clopidogrel, adsorción, fullereno, nanotransportador.

Resumen. En este trabajo, se investigan fullerenos C₃₀ como potenciales nanocarriers para aplicaciones de liberación controlada del fármaco clopidogrel. Para llevar a cabo este estudio, se utilizó el método DFT (Density Functional Theory) con el software VASP (Vienna Ab initio Simulation Package) que permite realizar cálculos cuánticos ab initio. El análisis se centra en el estudio de la energía y las interacciones entre el clopidogrel y los fullerenos. Específicamente, los fullerenos dopados con boro y nitrógeno mostraron un comportamiento óptimo debido a su carga negativa. Se identificaron sitios activos del principio activo (API) del clopidogrel, destacándose aquel donde el átomo de azufre presenta una gran afinidad electrónica. El análisis proporciona información valiosa sobre las propiedades y las posibles aplicaciones de los fullerenos en la industria farmacéutica.

Keywords: DFT, Clopidogrel, adsorption, fullerene, nanocarrier.

Abstract. In this work, C₃₀ fullerenes and clopidogrel drug are investigated as potential nanocarriers for sustained release applications. To carry out this study, the DFT (Density Functional Theory) method was used with the VASP (Vienna Ab initio Simulation Package) software that allows ab initio quantum calculations to be performed. The analysis focuses on the study of the energy and interactions between clopidogrel and fullerenes. Specifically, fullerenes doped with boron and nitrogen showed optimal behavior due to their negative charge. Active sites of the active ingredient (API) of clopidogrel were identified, highlighting the ones where the sulfur atom has a high electronic affinity. The analysis provides valuable information on the properties and potential applications of fullerenes in the pharmaceutical industry.

1 INTRODUCCIÓN

El desarrollo de fármacos presenta diferentes retos que se deben abordar con el fin de optimizar procesos de producción y de impacto biológico en los organismos, mejorando la biodisponibilidad, dianas y agentes lipofílicos, con el propósito de dar tratamiento o cura. Existen un grupo de enfermedades que se conocen como enfermedades no transmisibles. En la industria farmacéutica, estas enfermedades presentan la mayor atención, como ser, las enfermedades coronarias [Mitchell et al. \(2010\)](#). Las ciencias médicas actuales han incorporado la aplicación de la nano tecnología en el estudio de las interacciones biológicas tomando el nombre de nano-medicina. Esta nueva rama del conocimiento, que aprovecha las características del aumento de área superficial que se presentan en escala nanométrica, permite tener un comportamiento dirigido evitando tejidos sanos [Choi y Han \(2018\)](#); [Soares et al. \(2018\)](#). Con la implementación de nanoestructuras como carriers, se modifica completamente la farmacocinética tradicional, cambiando el modelo de difusión gobernado por gradientes de concentración del API (Active Pharmaceutical Ingredient) por procesos que controlan la farmacocinética por medios celulares endocíticos, es decir, la célula captura y transporta la nanoestructura a la diana u objetivo médico, por lo tanto, se mejora la biodisponibilidad aumentando la velocidad en los fármacos y se adquiere un transporte selectivo, además de reducir altas concentraciones de API en el organismo [Cataldo y Da Ros \(2008\)](#); [Tandon et al. \(2019\)](#). Las enfermedades relacionadas con síndromes coronarios agudos (SCA), se ha convertido en una de las mayores causas de muerte de la humanidad debido a problemas hereditarios y malos hábitos alimenticios y de salud. Ante tal problemática, la industria farmacéutica ha desarrollado fármacos como el clopidogrel que se ha destacado por ser un API con propiedades antiplaquetarias reduciendo eventos cardiovasculares en pacientes con síndromes coronarios agudos, permitiendo el flujo normal en el torrente sanguíneo, convirtiéndole en un fármaco de gran interés en investigaciones científicas con el objetivo de mejorar sus propiedades farmacéuticas [Jiang et al. \(2015\)](#); [Tandon et al. \(2019\)](#). La nanomedicina permite dar nuevos usos para drogas en desuso, debido a costos, dosis(concentración), mejorando el rendimiento tanto económico como biodisponible. En el diseño inteligente de nanofármacos hay que tener en cuenta la forma de las nanoestructuras, prestando atención en que no presenten formas y tamaños similares a los patógenos, ya que el cuerpo humano los puede rechazarlas, ya que no logra distinguir la diferencia entre el fármaco o un patógeno, debido a la captura endosítica. Por ende, se debe dirigir el diseño de posibles configuraciones moleculares entre las nanoestructuras tipo fullereno con las moléculas de fármacos a estudiar partiendo de esta premisa [Choi y Han \(2018\)](#); [Cataldo y Da Ros \(2008\)](#); [Tandon et al. \(2019\)](#). La funcionalización de nanoestructuras es un proceso químico que inserta grupos funcionales en una estructura química definida. En el estudio de fullerenos existen sistemas endohedrales y exahedrales. El fullereno endohedral se caracterizan por contener átomos encerrados en el fullereno, mientras que el fullereno exohedral se caracteriza por una ramificación externa de un grupo funcional, para nuestro caso de estudio particular nos interesa la funcionalización de fullerenos exohedrales con los fármacos de interés, estos procesos por lo general se presentan mediante procesos químicos de cicloadición [Choi y Han \(2018\)](#); [Cataldo y Da Ros \(2008\)](#); [Blanco et al. \(2015\)](#); [Zhang et al. \(2008\)](#).

2 METODOLOGÍA

Para estudiar las interacciones entre el API y las nanoestructuras, utilizamos métodos que permiten estudiar sistemas de muchas partículas conocidos como ab initio (primeros principios) [Lipinski et al. \(2012\)](#); [Khizar et al. \(2023\)](#); [Dodero et al. \(2022\)](#); [Young \(2009\)](#). El en-

foque computacional por métodos ab initio basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) permite descartar configuraciones de interacción que no son óptimas, ahorrando tiempo e insumos en el desarrollo de fármacos. La energía de adsorción entre una nanoestructura y su interacción con el API se define como la diferencia de potencial de interacción con las energías de la nanoestructura y el API aislados, obteniendo así la energía de interacción para determinado diseño (Eq1) [Amiraslanzadeh \(2016\)](#); [Dodero et al. \(2023\)](#).

$$\Delta E_{ads} = E_{(nanoS/API)} - E_{nanoS} - E_{API} \quad (1)$$

En el presente trabajo pretendemos estudiar la energía de adsorción entre el clopidogrel como API, y las nanoestructuras tipo fullereno de carbono C₃₀, prístinas y dopadas con boro y nitrógeno, en materia de investigación en el campo de nanocarriers. Para tal fin, se modelaron diversas configuraciones de interacción entre el clopidogrel (con referencia al código CID 60606 en la base de datos PubChem) y los fullerenos. Estos fullerenos incluyeron el fullereno prístino C₃₀, así como el fullereno dopado con boro C₃₀-B y el fullereno dopado con nitrógeno C₃₀-N. Para ello, se realizan cálculos con el código Vienna Ab initio Simulation Package (VASP), empleando el método PAW (Projected Augmented Wave) junto con el funcional de intercambio-correlación Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE). La celda unitaria utilizada es de dimensiones 30x30x30, lo que permitió la relajación estructural. Además, se implementó una malla k-point de 1x1x1 y se estableció una energía de corte de 400 eV. Inicialmente, se optimizaron las configuraciones mediante una compilación estática para obtener la configuración base de energía. Posteriormente, se realizaron cálculos dinámicos para obtener una mejor aproximación de la energía mínima final, que describa la adsorción entre el clopidogrel y los fullerenos estudiados.

3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se obtuvo la energía final para cada una de las configuraciones de interacción propuestas, resolviendo sistemas de 168 a 355 electrones, donde se observa que la energía final de los fullerenos dopados con boro y nitrógeno presentan valores de energía inferiores a la del fullereno prístino, lo cual implica una mayor estabilidad. Esta característica favorece el tiempo de circulación del nanocarrier en el torrente sanguíneo, para posibles aplicaciones que requieran una liberación prolongada. Por otro lado, el fullereno prístino C₃₀ al presentar un valor de energía superior, presenta un menor tiempo de circulación, que es un factor importante en el diseño de nanofármacos para aplicaciones de urgencia médica. Para analizar la energía de adsorción resultante de las interacciones propuestas, se calcula la energía mínima de todos los sistemas mediante la Eqs. (1), a partir de la información presentada en la Tabla 1, con el propósito de evaluar cuales son los sitios activos más favorables para que se realice un acoplamiento entre el clopidogrel y las nanoestructuras. La energía de adsorción ΔE_{ads} muestra un comportamiento efectivo entorno a la estabilización molecular entre el fármaco y las nanoestructuras analizadas, presentando valores negativos entre -3,09 eV a -0.04 eV. Los valores obtenidos presentan un comportamiento acorde ya que las energías de adsorción con valores superiores se asocian al fullereno prístino, y las interacciones con el fullereno dopado con nitrógeno presentara los valores más negativos de adsorción de acuerdo a la información de la Tabla 1.

Sin embargo, se observa que algunas configuraciones no siguen este comportamiento, debido a una fuerte afinidad electrónica entre los átomos involucrados. Se destaca la configuración de interacción con energía de adsorción ΔE_{ads} de -3,09 eV, cuando se evalúa la capacidad de interacción del azufre con el boro como sitio reactivo, debido a los cuatro electrones enlazantes que dispone el clopidogrel en dicho átomo, obteniendo un comportamiento óptimo desde una perspectiva energética para la funcionalización del fullereno dopado con boro. Las configuraciones de mínima energía para los sistemas prístinos y funcionalizados pueden observarse en la Figura 1.

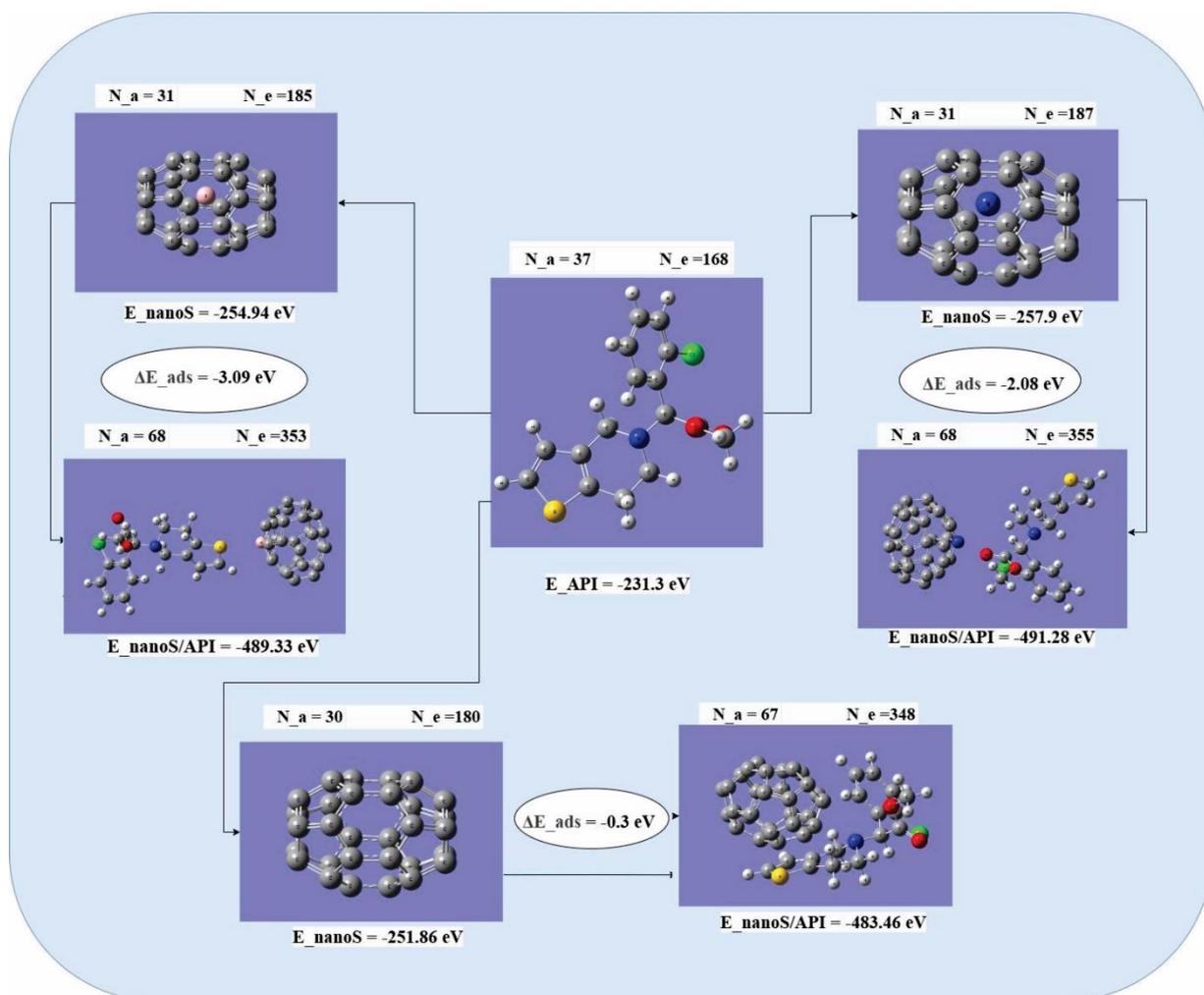


Figura 1: Interacciones entre el clopidogrel y los fullerenos C_{30} , C_{30} -B, C_{30} -N, presentando la energía de adsorción mínima según la Eq (1) e información presentada en la Tabla 1.

| Configuración | Energía (eV) |
|---|----------------|
| Clopidogrel-Dy | -231,30 |
| Fullereno C ₃₀ Dy | -251,86 |
| Fullereno C ₃₀ -B Dy | -254,94 |
| Fullereno C ₃₀ -N Dy | -257,90 |
| C ₃₀ -Clopidogrel-4-C-S-Dy | -483,20 |
| C ₃₀ -Clopidogrel-5-C-Cl-Dy | -483,31 |
| C ₃₀ -Clopidogrel-3-C-H-Dy | -483,38 |
| C ₃₀ -Clopidogrel-2-C-C-Dy | -483,39 |
| C ₃₀ -Clopidogrel-1-C-S-Dy | -483,46 |
| C ₃₀ -B-Clopidogrel-B-O-1-Dy | -486,69 |
| C ₃₀ -B-Clopidogrel-2-B-Cl-Dy | -487,08 |
| C ₃₀ -B-Clopidogrel-3-B-C-Dy | -487,51 |
| C ₃₀ -B-Clopidogrel-B-O-2-Dy | -487,68 |
| C ₃₀ -B-Clopidogrel-4-B-N-Dy | -487,96 |
| C ₃₀ -B-Clopidogrel-1-B-S-Dy | -489,33 |
| C ₃₀ -N-Clopidogrel-1-N-S-Dy | -490,28 |
| C ₃₀ -N-Clopidogrel-3-N-C-dy | -490,59 |
| C ₃₀ -N-Clopidogrel-4-N-C-S-Dy | -490,92 |
| C ₃₀ -N-Clopidogrel-2-N-Cl-Dy | -491,22 |
| C ₃₀ -N-Clopidogrel-N-O-2-Dy | -491,23 |
| C ₃₀ -N-Clopidogrel-N-O-1-Dy | -491,28 |

Tabla 1: Energía final obtenida de las estructuras optimizadas.

En la Figura 2 pueden observarse las gráficas de densidades de estados (DOS) para los sistemas óptimos. Para su comparación se presentan las gráficas de DOS para los fullerenos aislados y para el clopidogrel aislado.

4 CONCLUSIONES

Las interacciones entre los fullerenos y el fármaco clopidogrel, presentan un comportamiento óptimo, debido a su carga negativa, ideal para el diseño de fármacos en aplicaciones de liberación prolongada en el torrente sanguíneo. Específicamente los fullerenos dopados con boro y nitrógeno se destacan como potenciales nanocarriers para futuras investigaciones nanotecnológicas en la industria farmacéutica. Este estudio a su vez permitió explorar las interacciones entre el clopidogrel y los fullerenos, identificando sitios activos del API, y calcular la energía para todos los sistemas estudiados. El átomo de azufre del clopidogrel presenta gran afinidad electrónica, debido a sus electrones enlazantes disponibles cuando interactúa con las nanoestructuras, principalmente se obtuvo mejores resultados con la configuración de interacción que pretende un acercamiento entre el azufre y el átomo de boro del fullereno dopado.

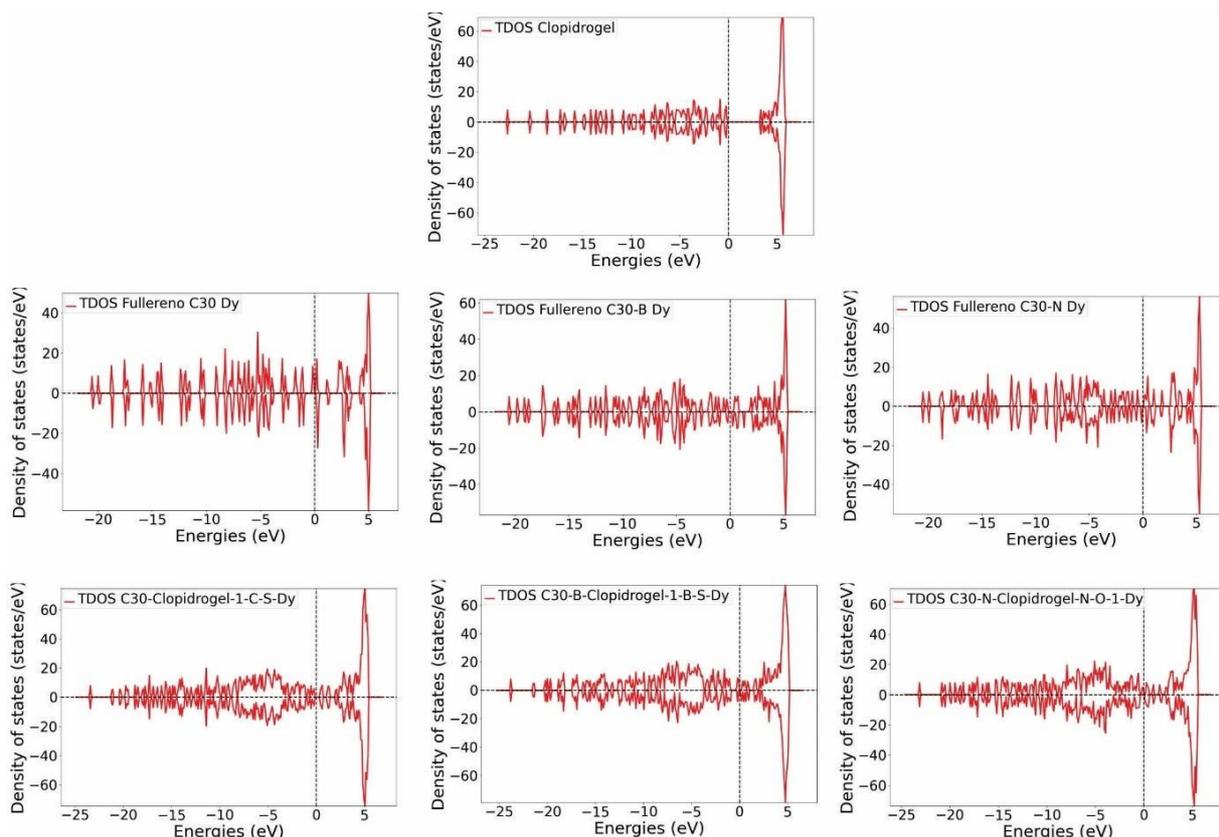


Figura 2: DOS de las especies aisladas y de las interacciones entre el clopidogrel y los fullerenos C₃₀, C₃₀-B, C₃₀-N presentando la energía de adsorción mínima en cada caso, según la Eq (1) e información presentada en la Tabla 1.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro trabajo fue financiado por la Agencia I+D+i – FONCYT y la UTN. S. Simonetti es miembro del CONICET. A. Díaz Compañy es miembro de CIC. Pcia. de Bs. As. B. Ocampo Cárdenas es becario de la Agencia I+D+i. G. Román es becario de CONICET.

REFERENCIAS

- Amiraslanzadeh S. The effect of doping different heteroatoms on the interaction and adsorption abilities of fullerene. *Heteroatom Chemistry*, 27(1):23–31, 2016.
- Blanco E., Shen H., y Ferrari M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. *Nature biotechnology*, 33(9):941–951, 2015.
- Cataldo F. y Da Ros T. *Medicinal chemistry and pharmacological potential of fullerenes and carbon nanotubes*, volumen 1. Springer Science & Business Media, 2008.
- Choi Y.H. y Han H.K. Nanomedicines: current status and future perspectives in aspect of drug delivery and pharmacokinetics. *Journal of pharmaceutical investigation*, 48(1):43–60, 2018.
- 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.
- Dodero G., Román G., Grau E.N., Compañy A.D., y Simonetti S. Theoretical insight of hydrochlorothiazide and aspirin adsorption on potassium and phosphorus doped carbon nanostructure as polypill prototype. *Diamond and Related Materials*, 137:110084, 2023.
- Jiang X.L., Samant S., Lesko L.J., y Schmidt S. Clinical pharmacokinetics and pharmacodyna-

- mics of clopidogrel. *Clinical pharmacokinetics*, 54(2):147–166, 2015.
- Khizar S., Alrushaid N., Khan F.A., Zine N., Jaffrezic-Renault N., Errachid A., y Elaissari A. Nanocarriers based novel and effective drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*, 632:122570, 2023.
- 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., Vasani 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.
- Soares S., Sousa J., Pais A., y Vitorino C. Nanomedicine: principles, properties, and regulatory issues. *Frontiers in chemistry*, 6:356901, 2018.
- Tandon H., Chakraborty T., y Suhag V. A brief review on importance of dft in drug design. *Res. Med. Eng. Stud*, 39:46, 2019.
- Young D.C. *Computational drug design: a guide for computational and medicinal chemists*. John Wiley & Sons, 2009.
- Zhang L., Gu F., Chan J., Wang A., Langer R., y Farokhzad O. Nanoparticles in medicine: therapeutic applications and developments. *Clinical pharmacology & therapeutics*, 83(5):761–769, 2008.