

# Fullerenos C30, C30-B, C30-N para el soporte de clonidina: Estudio DFT

## Fullerenes C30, C30-B, C30-N for clonidine carriers: DFT study

Presentación: xx/10/2024

### Breyner Ocampo Cárdenas

UTN-FRBB (SICAT), Agencia I+D+i

bocampoc@uqvirtual.edu.co

### Gabriela Dodero

UTN-FRBB (SICAT), CONICET

gadodero@gmail.com

### Emilia Nosedá Grau

UTN-FRBB (SICAT), CONICET

enosedagrau@gmail.com

### Sandra Simonetti

UTN-FRBB (SICAT), UNS, CONICET

ssimonetti@frbb.utn.edu.ar

### Resumen

Los fullerenos, una forma de alótropos del carbono, han atraído un creciente interés en la investigación biomédica por sus propiedades físicas y químicas excepcionales. Estos nanomateriales con forma esférica pueden ser modificados para mejorar su solubilidad y energía de adsorción en su proceso de funcionalización, lo que los hace adecuados para su uso en la administración y liberación de medicamentos. Este estudio examina las características estructurales, el enlace químico y las propiedades electrónicas, incluyendo la densidad de estados (DOS) y el análisis de cargas de Bader, para los fullerenos C30, C30-B y C30-N en su interacción con el fármaco clonidina. Los cálculos se realizaron utilizando la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) con el software Vienna Ab initio Simulation Package (VASP).

Palabras clave: Fullerenos, Clonidina, DFT, Bader, DOS.

### Abstract

Fullerenes, a form of carbon allotropes, have garnered increasing interest in biomedical research due to their exceptional physical and chemical properties. These spherical nanomaterials can be modified to improve their solubility and adsorption energy through their functionalization process, which makes them suitable for use in drug delivery and release. This study examines structural characteristics, the bonding interaction and electronic properties, including density of states (DOS) and Bader charge analysis, for fullerenes C30, C30-B, and C30-N in their interaction with the clonidine drug. The calculations were performed using the Density Functional Theory (DFT) with the Vienna Ab initio Simulation Package (VASP).

Keywords: Fullerene, Clonidine, DFT, Bader, DOS.

## Introducción

La evolución tecnológica en la industria farmacéutica durante las últimas tres décadas se ha visto impulsada por la integración de la nanotecnología en sistemas biológicos de relevancia sistémica. Esta área, conocida como nanomedicina, está surgiendo como un campo prometedor en el ámbito de la tecnología farmacéutica (Wagner, Dullaart, Bock, & Zweck, 2006; Mazayen, et al., 2022). Estas tecnologías mejoran o eliminan las deficiencias que impedían el uso regular de medicamentos, reduciendo el tiempo de desarrollo de nuevos fármacos y reutilizando fármacos. Debido a las propiedades atribuidas a los sistemas nano estructurados, las propiedades que destacan principalmente son la dosis de concentración mínima para su diana farmacéutica, y las propiedades físico químicas de adsorción (Swapna, G., Mahitha, M., & Sree, P. T., 2024). En el ámbito de la nanotecnología, las nanoestructuras tipo fullereno son una forma alotrópica del carbono destacados como nanotransportadores que mejoran las propiedades de transporte debido a su relación área-volumen, característica esencial de la nanotecnología, generando sitios activos de funcionalización. En el proceso de funcionalización de fullerenos, se distinguen los fullerenos endohedrales y exohedrales, que se diferencian por el tipo de adsorción del complejo: encapsulado dentro del fullereno (endohedral) o adsorbido en su superficie externa (exohedral) (Cataldo & Da Ros., 2008; Celaya, Araiza, & Reina, 2022). Por otro lado, uno de los principales objetivos de la industria farmacéutica es dar solución a enfermedades no transmisibles las cuales son una de las principales causas de muerte a nivel global, entre las cuales se encuentra las enfermedades cardiovasculares. Un API, principio farmacéutico activo por sus siglas en inglés, que actúa sobre este tipo de enfermedades es la clonidina, un agonista de los receptores presinápticos alfa-2 adrenérgicos que se ha utilizado durante muchos años para tratar la hipertensión y otras afecciones (Yasaei & Saadabadi, 2020; Serednicki, W. T et al., 2022). El estudio de la interacción entre este tipo de sistemas se aborda a partir de la teoría de primeros principios que permite calcular las energías de adsorción ayudando en el desarrollo farmacéutico, a través de métodos computacionales que reducen el tiempo de desarrollo de nuevos fármacos (Adekoya, et al., 2022). En nuestro estudio, nos centramos en sistemas complejos de tipo exohedral, utilizando nanoestructuras de fullerenos C30, C30-B y C30-N, que fueron funcionalizadas con clonidina. Analizamos los sitios reactivos y las propiedades físico-químicas relacionadas con la adsorción, de forma computacional bajo la teoría del funcional de la densidad (DFT).

## Metodología

Para estudiar las interacciones entre el API clonidina y las nanoestructuras, utilizamos métodos que permiten estudiar sistemas de muchas partículas conocidos como *ab initio*. El enfoque 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  $\Delta E_{ads}$  se define como la diferencia entre la energía de adsorción de la nanoestructura en interacción con el API ( $E_{nanos/API}$ ) y las energías de la nanoestructura ( $E_{nanos}$ ) y el API ( $E_{API}$ ) aislados, obteniendo así la (Eq1).

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

En el presente trabajo estudiamos la energía de adsorción entre la clonidina como API, y las nanoestructuras tipo fullereno de carbono C30 prístina, y dopadas con boro y nitrógeno, C30-B y C30-N, en materia de investigación en el campo de nanocarriers. Para tal fin, se modelaron diversas configuraciones de interacción entre la clonidina con referencia al código CID 2803 en la base de datos PubChem de compuestos (National Center for Biotechnology Information, n.d.) y los citados fullerenos. Se realizaron cálculos con el código Vienna *Ab initio* Simulation Package (VASP), empleando el método PAW (Projected Augmented Wave) junto con el funcional de intercambio-correlación de Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE). La celda unitaria utilizada posee dimensiones de 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 API clonidina y los fullerenos estudiados.

## Desarrollo

Se calcularon diversas configuraciones de interacción entre la clonidina y, los fullerenos dopados y sin dopar. En este trabajo solo se presentan las configuraciones más estables.

Las configuraciones de interacción entre el fármaco clonidina y el fullereno C30 se observan en la Figura 1 a) y b). Los valores de energía de adsorción se encuentran en -0,44 eV y -1,29 eV, respectivamente. La energía de adsorción más baja se presenta en la Figura 1 a) (C30-Clonidina-C-C). La interacción principal tiene lugar entre el anillo de carbono de la clonidina y el anillo de carbono de la nanoestructura del fullereno C30, a distancias de 1,61 Å (C34-C12) y 1,62 Å (C29-C11), respectivamente, como puede observarse en la Figura 2 c).

Por otro lado, las configuraciones de interacción entre el fármaco clonidina y el fullereno C30-B (Figura 1 c) y d), presentan energías de adsorción mínimas de -2,93 y -3,34 eV, respectivamente. La configuración de menor energía de adsorción es C30-B-Clonidina-B-Cl (Figura 1 c), donde el átomo de cloro de la clonidina y el átomo de boro de la nanoestructura del fullereno C30-B interactúan a una distancia de 1,93 Å (B54-Cl1) como se observa en la Figura 2 d).

Finalmente, para las configuraciones de interacción entre la clonidina y el fullereno C30-N, se presentan en la Figura 1 de e) a g), se observan valores de energía de adsorción entre -1,84 y -2,52 eV. La configuración con menor energía de adsorción es C30-N-Clonidina-N-N, mostrada en la Figura 2 e). En esta configuración, el enlace se produce entre el átomo de hidrógeno próximo al nitrógeno de la clonidina y el átomo de nitrógeno de la nanoestructura C30-N, a una distancia de interacción de 1,95 Å (N54-H20), como se observa en la Figura 2 f).

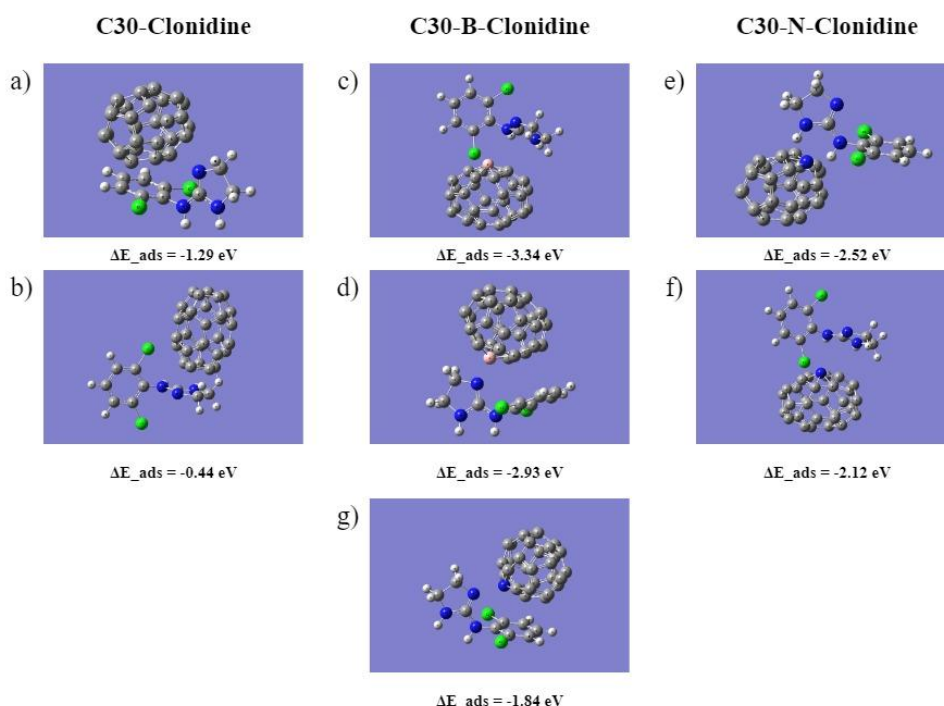


Figura 1: Interacciones configuracionales entre el fármaco clonidina y los fullerenos C30, C30-B, C30-N, presentando la energía de adsorción según la Ec (1), su orden por subfiguras es el siguiente: las configuraciones C30-Clonidina en a) y b), C30-B-Clonidina en c) y d), C30-N-Clonidina de e) a g).

Las estructuras de energía mínima de los fullerenos, constituido por el fullereno prístino, el fullereno dopado con nitrógeno y el fullereno dopado con boro, interactuando con el API clonidina, mostraron interacciones de enlace en la distribución de densidad electrónica como se muestra en la Fig. 3. Como se observa, la densidad de

interacción es homogénea, formando una notable distribución electrónica. Adicionalmente, los átomos que presentaron cambios considerables fueron identificados a través del análisis de cargas de Bader.

Para el sistema prístino C30, la configuración de energía mínima se presenta en el diseño destinado a examinar la interacción entre la estructura de anillo aromático de la clonidina y la disposición hexagonal del fullereno en el centro de la estructura. Analizando los cambios en la densidad de carga, en la clonidina se observan cambios significativos en los átomos C13 (1,841) y C14 (-1,830), mientras que, en el fullereno, los átomos de carbono C30 (0,111), C27 (0,110) y C33 (-0,214) presentan los cambios máximos en comparación con el fullereno prístino. Si bien hay un cambio considerable en C13 y C14 de la clonidina, la interacción de enlace se observa en los átomos C11 y C12 con C29 y C34, respectivamente, como se ilustra en la Fig. 3, donde la estructura inicial se presenta en la Fig. 2a y la estructura final optimizada en la Fig. 2d.

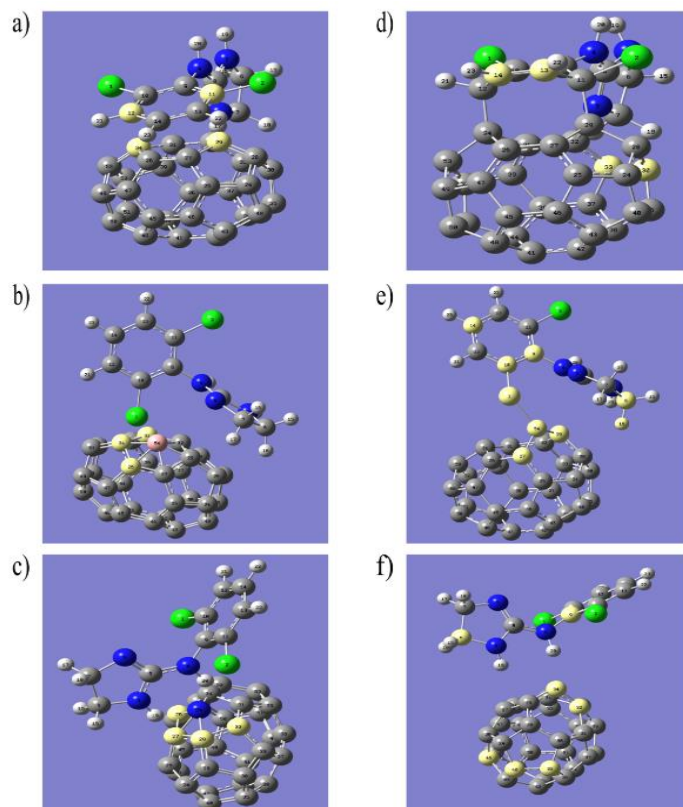


Figura 2: Estructura inicial a), b), c) y final d), e) f) de C30, C30-B, C30-N en interacción con Clonidina.

Para el sistema dopado con boro C30-B interactuando con la clonidina, la Fig. 3 muestra una densidad de carga homogénea entre el átomo Cl1 de la clonidina y el átomo B54 del fullereno. Por otra parte, en la Fig. 2 se analizan los cambios desde la estructura inicial en la Fig. 2b hasta la estructura final en la Fig. 2e, donde se destacan los átomos con variaciones considerables a través del análisis de carga de Bader. Como se muestra en la Fig. 2e y Fig. 3, los átomos C6 y H16 de la clonidina, así como los átomos C9, C10 y C14 cerca del átomo Cl1, muestran cambios apreciables debido a la interacción de enlace entre Cl1 (0,166) y B54 (-0,926). Adicionalmente, el fullereno muestra cambios positivos significativos, a lo largo de la interacción, en los átomos C27 (1,129) y C29 (0,411), reflejados en la separación de los enlaces C26, C31 y C34 con B54, como se observa en la Fig. 2b y Fig. 2e.

La interacción entre el fullereno dopado con nitrógeno C30-N y la clonidina mostró una densidad homogénea, aunque en menor grado, como se observa en la Fig. 3. En esta interacción, destaca por su comportamiento enlazante la variación de la densidad de carga del átomo N54 del fullereno con el H20 de la clonidina. En la clonidina, los átomos con diferencias de carga significativas son C6 (0,111) y C9 (-0,119). Por otro lado, en la estructura del fullereno, los átomos C35, C46 y C40 muestran diferencias de carga notables. Adicionalmente, se destaca la diferencia de carga máxima para los átomos C32 (-1,370) y N54 (1,410). Se observa un desplazamiento del átomo N54 hacia el H20, como se muestra en la Fig. 2c y Fig. 2f. También hay un cambio antienlazante



(interacción repulsiva) en los enlaces C26, C27 y C29 con el nitrógeno N54 en la estructura final, y solo el enlace C32 se desplaza hacia H20 de la clonidina debido a una considerable fuerza de atracción.

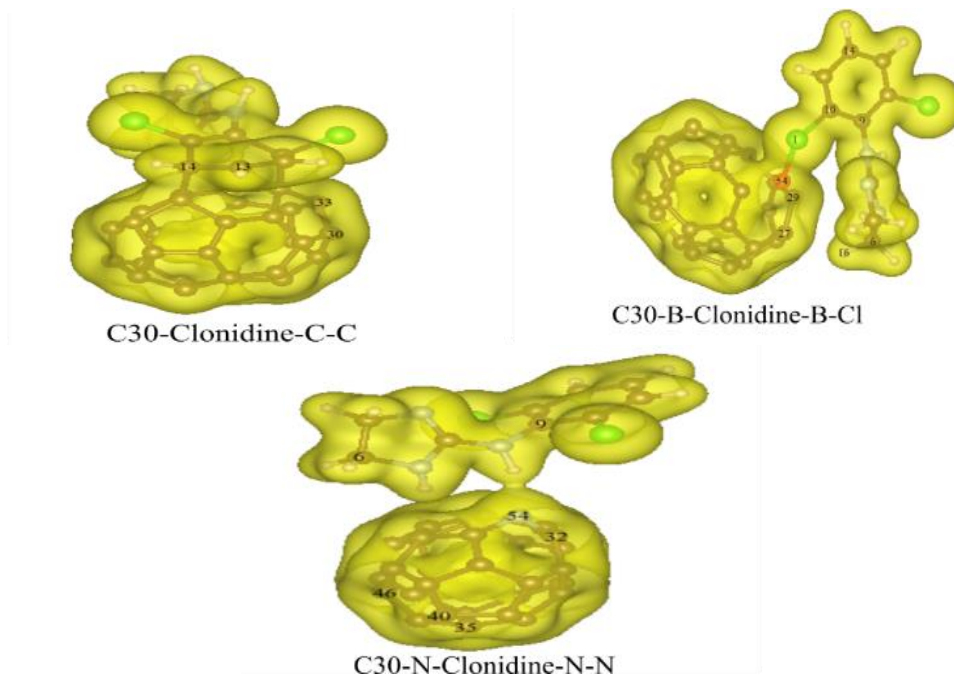


Figura 3: Gráficos de densidad de carga para los sistemas de mínima energía, C30-Clonidina-C-C, C30-B-Clonidina-B-Cl, C30-B-Clonidina-N-N.

La densidad de estados (DOS) de la clonidina (en rojo) muestra una distribución extensa, a través del rango de energías, pero con una intensidad menor cerca del nivel de Fermi en comparación con los fullerenos C30, C30B y C30N, como se observa en las Figura 4. Una mayor densidad de estados cerca del nivel de Fermi en las configuraciones C30-B-Clonidina-B-Cl (en violeta) y C30-N-Clonidin-N-N-2 (en azul) sugiere una mayor reactividad entre el fármaco y las nanoestructuras dopadas en comparación con la estructura C30-Clonidina-1-C-C sin dopar (en verde). Adicionalmente, se observa un desplazamiento más notable de los picos correspondientes a la clonidina hacia energías más negativas para la configuración más estable C30-B-Clonidina-B-Cl en comparación con C30-Clonidina-1-C-C y C30-N-Clonidina-N-N-2. Los gráficos DOS indican que la interacción entre la clonidina y los fullerenos dopados da como resultado una mayor densidad de estados disponibles cerca del nivel de Fermi, lo que favorece la interacción.

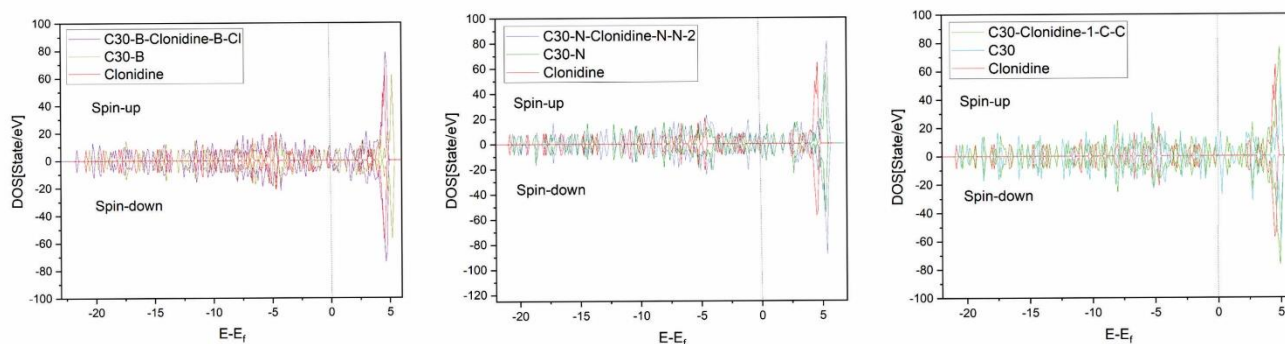


Figura 4: Densidad de Estados (DOS) de los sistemas óptimos.

Para contextualizar y apreciar mejor nuestros resultados, es fundamental compararlos con estudios previos en el ámbito de la teoría del funcional de la densidad (DFT) aplicada a fármacos. Nuestros resultados en cuanto a la energía de adsorción, las cargas de Bader, las distancias interatómicas y la densidad de estados concuerdan con lo reportado en el estudio de temozolomida interactuando con fullereno  $C_{24}$  dopado con boro, realizado por (Fouegue et al.), donde se observó una energía de adsorción similar en sistemas análogos. En cuanto a las distancias interatómicas, se alinean con los datos de distancias C-C (1.56 Å) reportados por (Njeumen et al.). Además, nuestros resultados de densidad de estados presentan un comportamiento similar al descrito en el estudio de ornidazol en interacción con fullerenos  $C_{60}$  dopados con Al, B y Si, realizado por (Fekri et al.), lo que proporciona una base sólida para interpretar nuestros resultados y destacar su relevancia en el diseño de fármacos.

## Conclusiones

Este estudio nos permitió analizar la interacción entre la clonidina y los fullerenos C30, C30-B y C30-N, identificando sitios activos del API, en la búsqueda de mejoras en la adsorción del fármaco.

Las interacciones entre los fullerenos dopados y el fármaco presentaron un comportamiento óptimo, debido a su carga negativa, ideal para el diseño de fármacos en aplicaciones de liberación prolongada en el torrente sanguíneo. En específico, los fullerenos dopados con boro y nitrógeno se presentan como potenciales nanotransportadores para futuras investigaciones en la industria farmacéutica.

## Agradecimientos

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

## Referencias

- Adekoya, O. C., Adekoya, G. J., Sadiku, E. R., Hamam, Y., & Ray, S. S. (2022). Application of DFT calculations in designing polymer-based drug delivery systems: An overview. *Pharmaceutics*, 14(9), 1972.
- Cataldo, F., & Da Ros, T. (Eds.). (2008). *Medicinal chemistry and pharmacological potential of fullerenes and carbon nanotubes* (Vol. 1). Springer Science & Business Media.
- Celaya, C. A., Araiza, D. G., & Reina, M. (2022). Administración y detección eficaz de fármacos por medio de dispositivos nanoestructurados tipo jaula: estudios teóricos y perspectivas. *Mundo nano. Revista interdisciplinaria en nanociencias y nanotecnología*, 15(29).
- Fekri, M. H., Bazvand, R., Solymani, M., & Razavi Mehr, M. (2021). Adsorption behavior, electronical and thermodynamic properties of ornidazole drug on  $C_{60}$  fullerene doped with Si, B and Al: A quantum mechanical simulation. *Physical Chemistry Research*, 9(1), 151-164.
- Fouegue, A. D. T., de Paul Zoua, V., Kounou, G. N., Wandji, B. L. N., Ghogomu, J. N., & Ntieche, R. A. (2023). DFT investigation of temozolomide drug delivery by pure and boron doped  $C_{24}$  fullerene-like nanocages. *Nanoscale Advances*, 5(21), 5880-5891.
- Mazayen, Z. M., Ghoneim, A. M., Elbatanony, R. S., Basalious, E. B., & Bendas, E. R. (2022). Pharmaceutical nanotechnology: from the bench to the market. *Future journal of pharmaceutical sciences*, 8(1), 12.
- National Center for Biotechnology Information. (n.d.). PubChem Compound Summary for CID 2803, Clonidine. PubChem. Consultado Agosto 7, 2024, de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2803>
- Njeumen, C. A., Ejeh, G. W., Assatse, Y. T., Kamsi, R. A. Y., & Ndjaka, J. M. B. (2023). DFT studies of physico-chemical, electronic and nonlinear optical properties of interaction between doped-fullerenes with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Physica B: Condensed Matter*, 665, 415041.
- Serednicki, W. T., Wrzosek, A., Woron, J., Garlicki, J., Dobrogowski, J., Jakowicka-Wordliczek, J., ... & Zajackowska, R. (2022). Topical clonidine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5).

Swapna, G., Mahitha, M., & Sree, P. T. (2024). Applications of Nanotechnology in Drug Development. Department of Pharmaceutical Analysis, Nirmala College of Pharmacy, India.

Wagner, V., Dullaart, A., Bock, A.-K., & Zweck, A. (2006). The emerging nanomedicine landscape. *Nature Biotechnology*, 24(10), 1211-1217. <https://doi.org/10.1038/nbt1006-1211>

Yasaei, R. (2023). Clonidine. En *StatPearls*. National Center for Biotechnology Information. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459124/>