

Caracterización electrónica y farmacocinética in silico de un nanotransportador de fullereno para fármacos cardiovasculares

In silico pharmacokinetic and electronic characterization of a fullerene-based nanocarrier for cardiovascular drugs

Doctorando:

Breyner OCAMPO CÁRDENAS

<https://orcid.org/0009-0008-5162-8240>

Universidad Tecnológica Nacional, Facultad Regional Bahía Blanca, Grupo de Investigación de Sistemas Catalíticos (SICAT), Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina. e-mail ssimonetti@frbb.utn.edu.ar

Directora:

Sandra SIMONETTI

Resumen

En el presente trabajo se estudia, mediante simulaciones computacionales basadas en la teoría del funcional de la densidad (DFT) utilizando el Vienna Ab initio Simulation Package (VASP), el fullereno dopado C₂₀-O como potencial nanotransportador de α -metildopa (AMD) y ácido acetilsalicílico (ASA), fármacos empleados en terapias cardiovasculares. Los resultados muestran que este nanomaterial establece interacciones no covalentes estables con ambas moléculas, principalmente mediante enlaces de hidrógeno y fuerzas de dispersión. La estabilidad de los complejos fármaco-transportador está determinada por interacciones favorecidas por la incorporación del dopante de oxígeno en la estructura carbonosa, que mejora la interacción con los grupos carboxilo de los fármacos y fortalece la adsorción. Los análisis *in silico* y los tiempos de recuperación estimados indican perfiles farmacocinéticos favorables, estabilidad cinética y capacidad de regeneración del nanotransportador. Estos hallazgos destacan la utilidad de integrar enfoques complementarios basados en DFT para el diseño racional de sistemas de nanotransporte molecular.

Palabras clave: Nanotransportador; Fullereno; Dopaje; DFT.

Abstract

In this work, oxygen-doped C₂₀-O fullerene is investigated through computational simulations based on Density Functional Theory (DFT) using Vienna Ab initio Simulation Package (VASP) as a potential nanocarrier for α -methyldopa (AMD) and acetylsalicylic acid (ASA), two drugs widely used in cardiovascular therapies. The results show that this nanomaterial establishes stable non-covalent interactions with both molecules, mainly through hydrogen bonding and dispersion forces. The stability of the drug-carrier complexes is governed by interactions promoted by the incorporation of the oxygen dopant into the carbon framework, which enhances interactions with the carboxyl groups of the drugs and strengthens adsorption. Furthermore, *in silico* analyses and estimated recovery times indicate favorable pharmacokinetic profiles, kinetic stability, and regeneration capability of the nanocarrier. These findings highlight the usefulness of integrating complementary DFT-based approaches for the rational design of molecular nanotransport.

Keywords: Nanocarrier; Fullerene; Doping; DFT.

Introducción

Las enfermedades no transmisibles, como la hipertensión, la cardiopatía isquémica y las coagulopatías, constituyen una de las principales causas de mortalidad y morbilidad mundial, generando millones de muertes prematuras anuales (Manderson & Jewett, 2023). Para su tratamiento, se han desarrollado diversos fármacos cardiovasculares, entre los que destacan la α -metildopa (AMD), utilizada como terapia de primera línea para la hipertensión (Mah et al., 2009), y el ácido acetilsalicílico (ASA), empleado en la prevención de eventos trombóticos (Berger et al., 2006). Sin embargo, estos medicamentos presentan limitaciones relacionadas con su biodisponibilidad, estabilidad química, especificidad y efectos secundarios, impulsando el desarrollo de nuevas estrategias de administración. En este contexto, la nanotecnología farmacéutica, particularmente los nanotransportadores basados en carbono, representa una alternativa prometedora. Los fullerenos, como C_{60} , C_{24} y C_{20} , destacan por su estabilidad química, biocompatibilidad y capacidad de funcionalización. Su superficie permite interacciones no covalentes con moléculas farmacológicas, mientras que la incorporación de heteroátomos puede mejorar su afinidad y selectividad (Amiraslanzadeh, 2016).

La teoría del funcional de la densidad (DFT) constituye una herramienta clave para el diseño racional de nanotransportadores, permitiendo optimizar estructuras moleculares, calcular energías de adsorción, analizar propiedades electrónicas y predecir la estabilidad de complejos fármaco–nanotransportador (Young, 2009).

Este estudio analiza la viabilidad del fullereno C_{20} -O dopado con oxígeno como potencial nanotransportador de ASA y AMD mediante un enfoque computacional basado en DFT, caracterizando las interacciones fármaco–transportador, la influencia del solvente y la dinámica de recuperación del sistema.

Desarrollo

Se realizaron cálculos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) para investigar las interacciones electrónicas entre el fullereno de carbono dopado con oxígeno (C_{20} -O) y los principios activos α -metildopa (AMD, CID 38853) y ácido acetilsalicílico (ASA, CID 2244) (National Center for Biotechnology Information, n.d.). El dopante de oxígeno se ubicó en el sitio puente, seleccionado debido a su mayor estabilidad energética y a la evidencia experimental de su formación estable durante la síntesis (Ajrin & Akther, 2020).

Los cálculos se realizaron utilizando el paquete de simulación ab initio de Viena (VASP) (Vienna Ab initio Simulation Package, n.d.), incorporando el modelo de solvatación implícita VASPsol y la corrección de dispersión DFT-D3 de Grimme. Se empleó una supercelda de $30 \times 30 \times 30$ Å, el método de onda aumentada proyectada (PAW), el funcional de intercambio-correlación de Perdew–Burke–Ernzerhof (PBE), una energía de corte de ondas planas de 700 eV y una malla de puntos k de $1 \times 1 \times 1$. La optimización geométrica se realizó utilizando criterios de convergencia de 10^{-3} eV/Å para las fuerzas y 10^{-6} eV para la energía, asegurando configuraciones estables de mínima energía. Las interacciones electrónicas se analizaron mediante la densidad de estados (DOS), la Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas (QTAIM) (Bader, 1991) y el análisis de carga de Bader (Tang et al., 2009), con el objetivo de evaluar las características del enlace y la transferencia de carga. El tiempo de recuperación (τ) se estimó utilizando una expresión tipo Arrhenius (Ganji et al., 2026).

Resultados

Análisis de la energía de adsorción

Una vista de las estructuras químicas de los complejos puede observarse en la Figura 1. Las energías de adsorción calculadas (ΔE) indican que los complejos C_{20} -O–fármaco son exotérmicos y termodinámicamente favorables. El sistema C_{20} -O–ASA presenta una adsorción moderada ($\Delta E = -0.30$ eV), mientras que C_{20} -O–AMD muestra una interacción más fuerte ($\Delta E = -0.35$ eV), sugiriendo uniones favorables y una liberación controlada de los fármacos bajo condiciones fisiológicas.

El efecto del solvente introduce una desestabilización energética de +0.20 eV para C_{20} -O–ASA y +0.45 eV para C_{20} -O–AMD debido a la competencia con el entorno de hidratación. A pesar de este mayor costo energético, AMD mantiene una adsorción estable debido a su mayor afinidad en fase gaseosa (-0.80 eV), alcanzando una energía de adsorción en solución de -0.35 eV.

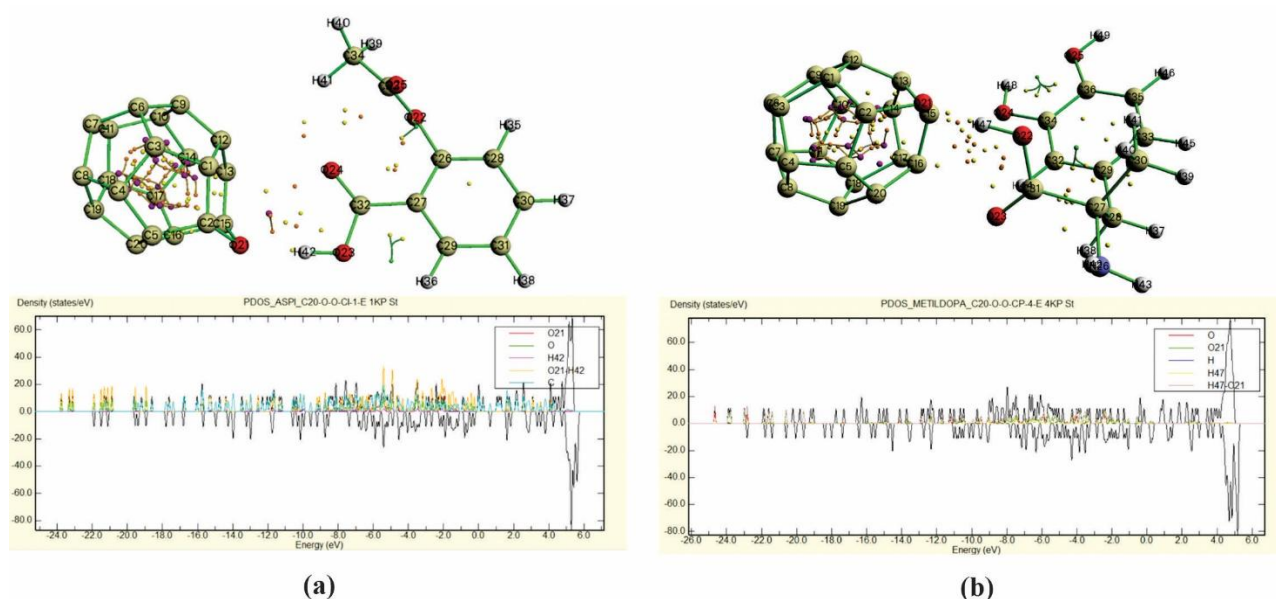


Figura 1: Análisis topológico (QTAIM) y densidad de estados (DOS) para a) C₂₀-O-aspirina y b) C₂₀-O-metildopa.

En el complejo C₂₀-O-ASA, la menor distancia O21-H42 (1.70 Å) indica la formación de un enlace de hidrógeno, mientras que las distancias O-O de 2.69 y 3.12 Å sugieren interacciones electrostáticas adicionales. El ángulo O23-O21-O24 de 47.5° confirma la direccionalidad de la interacción. De manera similar, el complejo C₂₀-O-AMD presenta interacciones no covalentes (2.71–3.24 Å) y una corta distancia O21-H47 (1.73 Å), consistente con la formación de enlaces de hidrógeno. El ángulo O22-O21-O23 (46.2°) indica una geometría de interacción comparable a la del complejo C₂₀-O-ASA.

Análisis topológico

La Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas (QTAIM) se aplicó para caracterizar la naturaleza de las interacciones entre los fármacos y la nanoestructura C₂₀-O mediante el análisis de los puntos críticos de la densidad electrónica y sus propiedades topológicas. El Laplaciano de la densidad electrónica ($\nabla^2\rho$) y los autovalores de la matriz Hessiana se utilizaron para clasificar las interacciones intermoleculares.

Para el complejo C₂₀-O-ASA (Figura 1a), el análisis QTAIM revela múltiples puntos críticos de enlace (BCP, tipo [3,-1]) asociados con interacciones no covalentes entre los grupos funcionales del ASA y la superficie dopada con oxígeno. Estos BCP presentan densidades electrónicas moderadas ($\rho \approx 0.004\text{--}0.031\text{ e/bohr}^3$) y Laplacianos positivos ($\nabla^2\rho > 0$), característicos de interacciones de capa cerrada, como enlaces de hidrógeno y fuerzas de dispersión. Los puntos críticos de anillo ([3,+1]) indican una reorganización electrónica inducida por las interacciones intermoleculares. Los valores positivos de $\nabla^2\rho$ y $H(r)$, junto con valores de $G/|V| > 1$, confirman la naturaleza no covalente de estas interacciones, respaldando el potencial del C₂₀-O como nanotransportador de ASA. De manera similar, el complejo C₂₀-O-AMD (Figura 1b) presenta varios BCP ([3,-1]) con densidades electrónicas entre 0.006 y 0.033 e/bohr³ y Laplacianos positivos, indicando interacciones atractivas de capa cerrada. La presencia de puntos críticos de anillo ([3,+1]) y densidades electrónicas cercanas a 0.088 e/bohr³ sugiere una redistribución de la densidad electrónica durante la formación del complejo. Los valores positivos de $H(r)$ y las relaciones $G/|V| > 1$ confirman nuevamente el carácter no covalente de las interacciones fármaco-nanotransportador.

Análisis de la carga electrónica

El análisis de carga de Bader evidencia una redistribución electrónica localizada en los complejos C₂₀-O-ASA y C₂₀-O-AMD, principalmente alrededor del átomo de oxígeno dopante O21, indicando polarización y transferencia de carga parcial entre el nanotransportador y los fármacos.

En el sistema C₂₀-O-ASA, O21 presenta una carga de $-0.0855 e^-$ y actúa como donador de densidad electrónica hacia la molécula farmacológica. Los átomos de carbono C15 ($+0.0843 e^-$) y C2 ($+0.0743 e^-$) muestran una ganancia electrónica, contribuyendo a la estabilización del entorno electrónico. Además, O23 ($+0.0872 e^-$) actúa como aceptor de carga, mientras que O22 ($-0.0435 e^-$) participa en el ajuste electrónico del sistema. El átomo C32 ($-0.0269 e^-$) evidencia que la redistribución electrónica se extiende hacia regiones periféricas de la molécula. Para el complejo C₂₀-O-AMD, O21 presenta una pérdida de carga de $-0.0905 e^-$, indicando transferencia electrónica hacia el entorno del fármaco y favoreciendo interacciones estabilizantes, incluyendo posibles enlaces de hidrógeno. Los átomos O23 ($-0.0146 e^-$) y O24 ($+0.0052 e^-$) muestran variaciones menores, confirmando que la polarización se concentra alrededor de O21. En la estructura carbonada, C2 ($+0.0717 e^-$), C15 ($+0.0632 e^-$) y C20 ($+0.0696 e^-$) presentan ganancia electrónica, mientras que C16 ($-0.0613 e^-$) pierde densidad, indicando una redistribución compensatoria que estabiliza el complejo. En conjunto, estos resultados confirman que la interacción C₂₀-O-fármaco está gobernada por transferencia electrónica parcial y polarización local, contribuyendo a la estabilidad de los complejos sin implicar la formación de enlaces covalentes fuertes.

Análisis de la densidad de estados (DOS)

El análisis de la densidad de estados (DOS) de los sistemas C₂₀-O-ASA y C₂₀-O-AMD permite identificar las contribuciones electrónicas de los átomos involucrados en la interacción con el fullereno dopado (Figura 1). En el complejo C₂₀-O-ASA, los átomos O21 y O23 presentan contribuciones relevantes por debajo del nivel de Fermi ($E-E_f = 0 eV$), indicando su participación en la formación de enlaces y en la modificación de las propiedades electrónicas del sistema. En el sistema C₂₀-O-AMD, los átomos O21, O22, O23 y H47 muestran contribuciones significativas cercanas al nivel de Fermi, evidenciando una mayor redistribución electrónica y disponibilidad de estados para las interacciones químicas. La distribución más extendida del DOS sugiere una mayor capacidad de transferencia de carga y reactividad en comparación con el complejo C₂₀-O-ASA.

En ambos sistemas, el dopante de oxígeno desempeña un papel central al favorecer interacciones O-O y enlaces de hidrógeno O-HO con los grupos funcionales de los fármacos, especialmente los grupos carbonilo e hidroxilo. La direccionalidad de estas interacciones contribuye a la estabilidad y al comportamiento de adsorción de los complejos fármaco-nanotransportador, en concordancia con los resultados obtenidos previamente.

Análisis de la similitud farmacológica y el perfil farmacocinético

Las propiedades fisicoquímicas y los perfiles de similitud farmacológica de los sistemas C₂₀-O-ASA y C₂₀-O-AMD fueron evaluados mediante la herramienta SwissADME (Daina et al., 2017), considerando la Regla de los Cinco de Lipinski (Lipinski et al., 2001) y los criterios de Veber basados en el área superficial polar topológica (TPSA) (Veber et al., 2002). Ambos sistemas conjugados presentaron cero violaciones de Lipinski, indicando propiedades favorables similares para los fármacos. La interacción con el nanotransportador mejoró los perfiles de lipofilia, aumentando los valores de log P y manteniendo valores de TPSA inferiores a $140 \text{ \AA}^2$.

El sistema C₂₀-O-ASA presenta un TPSA de $\sim 80 \text{ \AA}^2$ y un valor de log P de 2.86, lo que indica una polaridad y lipofilia adecuadas para la absorción intestinal pasiva y la internalización celular. En contraste, C₂₀-O-AMD muestra un TPSA mayor ($\sim 123 \text{ \AA}^2$) y un valor de log P de -0.15 , indicando una menor difusión pasiva, pero una mayor retención en el compartimento vascular. Esta baja lipofilia podría limitar el paso pasivo a través de la barrera hematoencefálica (BBB), reduciendo potencialmente los efectos secundarios sobre el sistema nervioso central asociados con la AMD libre.

Conclusiones

El análisis topológico (QTAIM) demuestra que el nanotransportador C₂₀-O puede establecer interacciones no covalentes estables con ASA y AMD mediante interacciones débiles de capa cerrada, enlaces de hidrógeno y fuerzas de dispersión. El complejo C₂₀-O-ASA presenta interacciones localizadas, mientras que C₂₀-O-AMD muestra una reorganización electrónica más extensa y una mayor densidad de puntos críticos, indicando una integración estructural más fuerte. El análisis de DOS confirma la naturaleza electrónica de estas interacciones. El efecto del solvente no compromete la estabilidad de las interacciones fármaco-transportador. Las interacciones O-O y O-HO promovidas por el dopante de oxígeno constituyen

factores clave que determinan la fuerza de adsorción y la estabilidad de los complejos. La evaluación de similitud farmacológica confirma que ambos sistemas conjugados cumplen con la Regla de los Cinco de Lipinski y los criterios de Veber, indicando mejoras en sus propiedades farmacocinéticas y potencial de administración. Los cortos tiempos de recuperación sugieren una alta estabilidad cinética y una rápida regeneración del nanotransportador C₂₀-O. En conjunto, estos resultados posicionan al fullereno C₂₀-O dopado con oxígeno como una plataforma prometedora para el transporte de ASA y AMD, y destacan la importancia de integrar metodologías computacionales para el diseño racional de sistemas nanomédicos.

Referencias

- Ajrin, M., & Akther, A. (2020). Review on fullerene: A cutting edge trend in drug delivery. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 60(2), 84–89.
- Amiraslanzadeh, S. (2016). The effect of doping different heteroatoms on the interaction and adsorption abilities of fullerene. *Heteroatom Chemistry*, 27(1), 23–31.
- Bader, R. F. W. (1991). A quantum theory of molecular structure and its applications. *Chemical Reviews*, 91, 893–928. <https://doi.org/10.1021/cr00005a013>
- Berger, J. S., Roncaglioni, M. C., Avanzini, F., Pangrazzi, I., Tognoni, G., & Brown, D. L. (2006). Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: A sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 295(3), 306–313.
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7, Article 42717.
- Ganji, M. D., Rezvani, M., & Ko, H. (2026). Bridging the theoretical gap between electronic structure and dynamic stability: An integrated computational framework for ZnO sheet-based chemical warfare agent sensors. *Surfaces and Interfaces*, 91, Article 109196.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46(1–3), 3–26.
- Mah, G. T., Tejani, A. M., & Musini, V. M. (2009). Methyldopa for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
- Manderson, L., & Jewett, S. (2023). Risk, lifestyle and non-communicable diseases of poverty. *Global Health*, 19, Article 13.
- National Center for Biotechnology Information. (n.d.). PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Tang, W., Sanville, E., & Henkelman, G. (2009). A grid-based Bader analysis algorithm without lattice bias. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 21, Article 084204.
- Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(12), 2615–2623.
- Young, D. C. (2009). *Computational drug design: A guide for computational and medicinal chemists*. John Wiley & Sons.
- Vienna Ab initio Simulation Package. (n.d.). VASP. <https://vasp.at/>