

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR

TESIS DOCTORAL EN CIENCIA Y TECNOLOGIA DE LOS MATERIALES

MODELADO COMPUTACIONAL DE MATERIALES POROSOS DISEÑADOS CON FUNCIONALIDAD ESPECÍFICA COMO SOPORTE DE FÁRMACOS

Ing. Emilia Noseda Grau

Bahía Blanca

Argentina

PREFACIO

Esta Tesis se presenta como parte de los requisitos para optar al grado Académico de Doctor en Ciencia y Tecnología de los Materiales de la Universidad Nacional del Sur y no ha sido presentada previamente para la obtención de otro título en esta Universidad u otra. La misma contiene los resultados obtenidos en investigaciones llevadas a cabo en el ámbito del Departamento de Física durante el periodo comprendido entre el 01 de febrero de 2018 y el 30 de agosto de 2020 bajo la dirección de la Dra. Sandra Isabel Simonetti, Profesora Adjunta de la Universidad Nacional del Sur y la Universidad Tecnológica Nacional e Investigadora Independiente del CONICET.

Noseda Grau Emilia



AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quisiera agradecer especialmente a mi directora Sandra Simonetti por haberme recibido bajo su dirección aunque las condiciones no fueran las acostumbradas, por su comprensión, su afecto y su esfuerzo sin el cual esta tesis no podría ser posible.

También quiero agradecer a la Comisión de Investigaciones Científicas (CIC) y al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) por promover el desarrollo personal y social.

A la Universidad Nacional del Sur y en particular al Departamento de Física, al IFISUR, a la Universidad Tecnológica Nacional, y a todas las instituciones de educación pública no aranceladas que me permitieron acceder a una educación de calidad.

Agradecerle al Grupo de Propiedades Mecánicas y Transformaciones de Fase del IFIMAT y a la Dra. Adela Cuniberti–q.e.p.d- por haber guiado mis inicios en la ciencia.

Al Dr. Agustín Spaltro del CEQUINOR (CONICET-CCT La Plata, UNLP) y a la Dra. Danila Ruiz y colaboradores del CEDECOR (UNLP-CICBA), por los estudios experimentales realizados en colaboración.

También quiero agradecerle a mi hija Almendra por ser mi cable a tierra y a mi pareja Gabriel por su aguante y nuestras infinitas conversaciones en las cuales integramos y afianzamos ideas.

Agradecerle a mi hermana Victoria, eternas niñas, por ser la persona que siempre me acercó al conocimiento, de pequeña motivando mi curiosidad y de grande invitándome a formar parte del mundo de la ciencia.

Finalmente, agradecerles inmensamente a mis padres Abel y Bettina por siempre apoyarme y quienes con su inmenso amor me hicieron sentir capaz de hacer posible lo imposible.

iii

RESUMEN

En esta tesis se analizan las interacciones existentes entre las superficies de la sílica, particularmente los planos cristalográficos característicos de la β-cristobalita, y distintas moléculas de uso farmacéutico; mediante el estudio de las características estructurales y las propiedades electrónicas (las energías de enlace, las distancias de enlace, las Densidades de Estados (DOS) y las cargas electrónicas, entre otras), obtenidas de estudios teóricos computacionales realizados en el marco de la teoría del funcional de la densidad (DFT). Determinando así la naturaleza de las fuerzas de unión, se intentan establecer las condiciones óptimas para propiciar la adsorción en cada una de las superficies estudiadas.

Inicialmente se estudia la adsorción de la droga ampyra en las superficies hidroxiladas SiO₂ (111) y (100). A continuación, se analizan las interacciones entre el fármaco nedaplatino y la superficie SiO₂(001) hidratada, deshidratada y funcionalizada con el grupo trimetilsilano. Para mejorar el desempeño en la superficie SiO₂(111) para la adsorción de ampicilina se examina la superficie funcionalizada con el grupo amino y se analizan los cambios en la adsorción con la variación del pH. También se estudia el comportamiento de la silica al adsorber 5-fluorouracilo y se compara con la adsorción en grafeno. Finalmente se realiza un estudio teórico-experimental sobre las características adsorbentes del paracetamol en la sílica a diferente pH y fuerza iónica.

ABSTRACT

In this thesis, the interactions between the surfaces of the silica, particularly the characteristic β -cristobalite crystallographic planes, and different pharmaceutical molecules were analyzed through the study of the structural characteristics and electronic properties (the bond energies, the bond distances, the Densities of States (DOS), the electronic charge, among others), obtained from Density Functional Theory (DFT) computational theoretical studies. Thus, determining the nature of the bonding forces, it is pretended to establish the optimal conditions to promote the adsorption in each studied surfaces.

Initially, the adsorption of ampyra on the hydroxylated SiO₂(111) and (100) surfaces was studied. Next, the interactions between nedaplatin and the SiO₂(001) surface hydrated, dehydrated and functionalized with trimethylsilane group were analyzed. To improve the performance of the SiO₂(111) on ampicillin adsorption, the surface was functionalized with amino group and it was analyzed the changes on adsorption varying the pH. The behavior of silica in adsorbing 5-fluorouracil (5-FU) is also investigated and compared with the 5-FU adsorption on graphene. Finally, it is performed a theoretical-experimental study of the adsorbent characteristics of paracetamol on silica at different pH and ionic strength.

Certifico que fueron incluidos los cambios y las correcciones sugeridas por los jurados.

Dra. Sandra Simonetti Directora de tesis

ÍNDICE GENERAL

I INTRODUCCIÓN

1.1.	Introducción general	1
1.2.	Materiales porosos	4
1.3.	Propiedades de los materiales porosos	7
1.4.	Nanopartículas de sílice	9
1.5.	Funcionalización de los materiales porosos	10
1.6.	Inclusión de fármacos en transportadores porosos	14
1.7.	Física de Superficies	16
1.8.	El proceso de adsorción	16
1.9.	La estructura electrónica	17
1.10.	Modelos computacionales en estudios de adsorción en superficies	17
1.11.	Referencias	19

II METODO TEÓRICO

2.1.	Introducción	22
2.2.	La teoría del Funcional de la Densidad	22
2.3.	Teoría de Kohn-Sham	24
2.4.	Aproximaciones al Funcional de Intercambio y Correlación	26
2.5.	Códigos basados en DFT	28
2.6.	Referencias	30

III RELEVANCIA DE LA MORFOLOGÍA DE LA SUPERFICIE DE LA SÍLICA EN LA ADSORCIÓN DE LA DROGA AMPYRA

3.1	Resumen	31
3.2	Introducción	31
3.3	El sistema droga-transportador	34
3.4	Resultados y discusión	35
3.5	Conclusiones	45

IV MODIFICACIÓN SUPERFICIAL VS. FUERZA DE ADSORCIÓN: ESTUDIO DE LA DROGA NEDAPLATINO SOPORTADA SOBRE SÍLICA

4.1	Resumen	49
4.2	Introducción	49
4.3	El sistema droga-transportador	53
4.4	Resultados y discusión	55
4.5	Conclusiones	65
4.6	Referencias	65

V ESTUDIO DE LA SÍLICA FUNCIONALIZADA PARA EL

TRANSPORTE DE LA DROGA AMPICILINA

5.1	Resumen	69
5.2	Introducción	70
5.3	El sistema droga-transportador	73
5.4	Resultados y discusión	74
5.5	Conclusiones	86
5.6	Referencias	87

VI ESTUDIO COMPARATIVO DE LA DROGA 5-FLUOROURACILO ADSORBIDA SOBRE SÍLICA Y GRAFENO

6.1	Resumen	90
6.2	Introducción	90
6.3	El sistema fármaco-transportador	92
6.4	Resultados y discusión	93
6.5	Conclusiones	100
6.6	Referencias	101

VII ESTUDIO TEORICO-EXPERIMENTAL DE LA DROGA PARACETAMOL SOBRE SÍLICA: EFECTO DEL pH Y LA FUERZA IÓNICA

7.2	Introducción	103
7.3	Materiales y Métodos	105
7.4	Resultados y discusión	109
7.5	Conclusiones	119
7.6	Referencias	119
VIII	CONCLUSIONES	
		123

IX PUBLICACIONES

I INTRODUCCIÓN

1.1. INTRODUCCIÓN GENERAL

La investigación en el campo medicinal es fundamental para incrementar la calidad y la esperanza de vida de las personas. Si bien los aspectos característicos de los fármacos como son su principio activo, composición y modo de acción son de gran importancia para el diseño de un fármaco, el sistema de administración resulta fundamental para proporcionar seguridad y eficacia al tratamiento.

Esto se debe al hecho de que un determinado medicamento al ser suministrado al organismo puede actuar en lugares no deseadas, es decir, en zonas sanas en lugar de accionar sobre el sitio enfermo provocando los llamados "efectos secundarios" o disminuyendo la efectividad del tratamiento. La optimización de la administración del fármaco tiene mucha importancia en la industria farmacéutica debido a sus beneficios económicos, ya que una acción dirigida necesita una menor cantidad de fármaco para un determinado tratamiento y debido a sus beneficios medicinales principalmente para fármacos de alta toxicidad como son los tratamientos para distintos tipos de cáncer, los cuales pueden causar, nefrotoxicidad, ototoxicidad, náuseas y vómitos, mielosupresión, nefrotoxicidad, citotoxicidad, alopecia, etc., lo que supone un riesgo para la vida del paciente y limita la dosis que puede ser administrada [1]. Otro de los problemas asociados a este tipo de terapia oncológica es la posibilidad de que los tejidos tumorales desarrollen resistencia a los fármacos [2].

Por esta razón ningún medicamento puede ser efectivo hasta que se entregue a su sitio objetivo. En general, al minimizar el tamaño del fármaco y de su excipiente, mejor es la absorción realizada por el organismo. Es de vital importancia profundizar los conocimientos en portadores de medicamentos de tamaño nanométrico diseñados para transportar materiales terapéuticos o de diagnóstico desde el punto de la administración hasta el sitio de acción del medicamento. Esta tarea requiere que la

nanopartícula que transporta el medicamento complete un viaje desde el sitio de administración hasta el sitio de acción debiendo superar etapas de circulación, extravasación, acumulación, distribución, endocitosis, escape endosómico, localización intracelular y, finalmente, acción [3].

En las últimas décadas, se ha diseñado una gama de sistemas de administración de medicamentos orgánicos, por ejemplo, la liberación controlada en nanopartículas poliméricas ha sido muy utilizado [4,5]. Sin embargo, sufren limitaciones, como una pobre estabilidad térmica y química, y una rápida eliminación por parte del sistema inmune [6]. En contraste, las matrices de sílica ofrecen una alternativa biocompatible, con mayor estabilidad sanguínea de las nanopartículas proporcionando más posibilidades. La gran versatilidad de este material radica en el hecho de que según el método de producción se pueden modificar sus cualidades: obtener una textura abierta con gran superficie específica y porosidad. También es posible variar sus propiedades cambiando el ordenamiento molecular, al sintetizar materiales mesoporosos ordenados con una distribución ordenada de cavidades se puede obtener una arreglo que posea un volumen homogéneo de poro [7].

Las moléculas bioactivas pueden encapsularse fácilmente dentro de partículas de sílica combinando la polimerización sol-gel con química de secado por pulverización o emulsión. Los materiales obtenidos por este método presentan un gran abanico de aplicaciones derivadas de la amplia variedad para procesar los geles obtenidos. Una de las aplicaciones más relevante es la incorporación de especies biológicamente activas en estas matrices ya que permiten la producción de nanopartículas con distribución homogénea del fármaco y también el procesamiento a temperatura ambiente, necesario para el manejo de productos biológicos [8] desarrollando materiales con aplicaciones en biotecnología y biomedicina [9] como sistemas de liberación controlada de biomoléculas [10,11,12].

Una estrategia muy utilizada para compatibilizar el fármaco con la superficie de sílica es la de funcionalizar la superficie con una molécula apta para adherirse tanto a

la sílica como al fármaco propiciando una unión más fuerte, ya que dependiendo de las características de la molécula utilizada para funcionalizar y las características del fármaco se puede dar a lugar a enlaces como los hidrofóbicos que en la sílica pura no se generan. Existen diferentes técnicas que se están estudiando para optimizar las ventajas que ofrece la funcionalización [13]. La presencia de poros del orden nanométrico junto con la naturaleza silícea de las paredes de los poros genera amplias oportunidades en el sistema superficie-huésped ya que la mayoría de los fármacos y de las moléculas que constituyen a los seres vivos pertenecen a la misma escala, lo que permite diseñar distintos sistemas de encapsulación y alojamiento de drogas incrementando su estabilidad, extendiendo el tiempo de circulación de los citotóxicos y permitiendo una liberación controlada de los mismos [14,15].

Los materiales mesoporosos ordenados poseen una red de canales y vacíos de tamaño bien definido en la nanoescala (2–50 nm). Esta arquitectura de poros los hace candidatos adecuados para el alojamiento de distintas moléculas de interés farmacéutico, lo que suscita gran interés debido a la posibilidad de obtener el control sobre el patrón de liberación del fármaco huésped, un parámetro crítico para las aplicaciones clínicas. Varios factores podrían afectar el perfil de liberación de la molécula hospedada, la naturaleza de la interacción química superficie-huésped y el tamaño de poro de la matriz soporte. Con respecto a la influencia del tamaño de poro, es una forma relativamente simple de controlar la tasa de administración del fármaco huésped, debido a que a menores tamaños de poros menor velocidad de liberación entre los fármacos y la superficie de los poros ya que esta información tiene potenciales aplicaciones en el campo de la medicina ya que el tamaño, la morfología, la composición y la superficie pueden ser moduladas para mejorar la circulación, la distribución, la especificidad y la absorción celular [17].

Por lo tanto, las superficies de los nano-transportadores son capaces de modular los perfiles farmacodinámicos y farmacocinéticos de los fármacos con la finalidad de aumentar su eficacia terapéutica [18].

1.2. MATERIALES POROSOS

Cuando hablamos de materiales porosos nos referimos de manera genérica a materiales que en su constitución contienen poros del tamaño de nanómetros. De acuerdo con la definición de la IUPAC [18], estos materiales se pueden clasificar en función del tamaño de poro en: microporosos (< 2 nm), mesoporosos (2 - 50 nm) y macroporosos (> 50 nm). En la Fig. 1 se muestra la distribución de tamaños de poro de distintos tipos de materiales porosos de acuerdo con esta clasificación.



Fig. 1. Materiales porosos clasificados según la IUPAC por su tamaño de poro. Se especifica su distribución de tamaño de poro respectivamente [19]. Imágen SEM de una superficie de fractura típica de la sílica [20]. Reconstrucción 3D [17].

En la Fig. 1 se puede observar la familia de silicatos en el rango de los microporos denominada zeolitas, como se ve en la figura su distribución de tamaño de poro es muy estrecha, por lo que puede separar moléculas en función de su tamaño mediante la adsorción selectiva de una molécula pequeña de una mezcla que contiene moléculas demasiado grandes para entrar en sus poros actuando como tamices moleculares. Como se trata de sólidos totalmente cristalinos el tamaño de las aperturas de los poros es característico de cada zeolita, y viene determinado por su estructura cristalina, dándoles una enorme importancia industrial en sus áreas tradicionales de uso, tales como catálisis, separación e intercambio iónico. Sin embargo, su pequeño tamaño de poro limita muchas aplicaciones [21]. Ante estas cualidades se ha impulsado la investigación en el campo de los materiales mesoporosos. Tras el descubrimiento, los materiales mesoporosos ordenados se han considerado adecuados para tales aplicaciones [21]. Se observó que cambiando las condiciones de síntesis se puede obtener una gran variedad de mesoestructuras con tamaños de poro que varían de 2 a 10 nm con un marcado ordenamiento, ya sea simetría hexagonal, cúbica u otra [21]. Cabe destacar que los denominados materiales mesoporosos ordenados son "cristalinos" a escala mesoscópica pero amorfos a escala atómica. Por lo que es de gran importancia estudiar las propiedades de las distintas superficies de la estructura cristalina de un mismo material mesoporoso ordenado.

Estos materiales contienen estructuras ordenadas de redes de sílice amorfa, caracterizadas por tener altas áreas de superficie, grandes volúmenes de poros (en cm³/g) y distribuciones de tamaño de poro estrechas [17]. La importancia crucial de que la distribución de tamaño de poro sea pequeña radica en el hecho que de este tamaño depende qué clase de moléculas pueden ser adsorbidas. Por lo que para su uso como tamiz, como en el caso de las zeolitas anteriormente citadas, la uniformidad de tamaño de poro aumenta la selectividad de moléculas, pero, además, para su uso como transporte de fármacos la similitud del tamaño de poro determina su utilidad. Ya que, si el poro es de menor diámetro que el fármaco deseado, éste no podría ser

adsorbido por cuestiones estéricas, mientras que sería posible controlar la tasa de suministro del fármaco eligiendo el tamaño de poro adecuado de la matriz mesoporosa. Manipulando el tamaño de poro es posible controlar la velocidad de liberación del fármaco [16]. Por esta razón se estudian distintas condiciones de síntesis para optimizar la distribución de poros y hacer al material más selectivo. En la Fig. 2 se puede observar esquemáticamente lo que sucede con distintos tamaños de poro frente a un mismo fármaco.



Fig. 2. Modelo de ubicación de moléculas de ibuprofeno dentro de los canales de poros para distintos tamaños de poro adaptado [16].

La incorporación del fármaco generalmente se realiza sumergiendo la matriz en una solución de fármaco altamente concentrada en el solvente apropiado y secando posteriormente. Se puede lograr un control más efectivo sobre la liberación del fármaco modificando orgánicamente las paredes de la sílica mesoporosa con restos orgánicos capaces de experimentar interacciones atrayentes con los grupos funcionales presentes en los fármacos [22,23]. En esta tesis contribuimos al estudio de la estructura y el enlace químico como factores claves para modular la adsorción del fármaco y analizamos su influencia en los procesos de liberación.

1.3. PROPIEDADES DE LOS MATERIALES POROSOS

Cuando describimos a los materiales mesoporosos como estructuras ordenadas de redes de sílice amorfa nos referimos al hecho de que la formación de los poros de estos materiales esta dado por el tamaño de las micelas que actúan como plantillas en la síntesis del material, los cuales no todos resultan exactamente del mismo tamaño. Por lo que como se observa en la Fig. 3, los materiales mesoporosos a escala atómica son amorfos y se lo denomina esqueleto inorgánico mientras que a escala mesoscópica luce cavidades y canales ordenados, a diferencia de las zeolitas que deben su porosidad a la forma cristalina en la que se acomodan sus átomos, formando poros aproximadamente iguales [24]. Esta es la razón que explica lo anteriormente observado en la Fig. 1 en la cual la distribución de tamaños de poros de las zeolitas es prácticamente nula, mientras que los materiales mesoporosos tienen una distribución que se busca achicar estudiando los métodos de síntesis.



Fig. 3. a) Poro a escala atómica, b) poros a escala mesoscópica.

Las propiedades de textura de los materiales mesoporosos (diámetro de poro, área de superficie y volumen de poro) se han revelado como factores importantes que rigen la carga y liberación de drogas.

Como especificamos anteriormente, el diámetro del mesoporo determinará el tamaño del fármaco huésped. Comúnmente, los diámetros de poro ligeramente más grandes que las dimensiones de la molécula son suficientes para permitir la adsorción

del fármaco dentro de los poros. Los tamaños de mesoporos pueden ajustarse de 1.5 nm a varias decenas de nanómetros mediante diferentes métodos de obtención como usar agentes de hinchamiento en las micelas o en el caso de la anodización, cambiando la composición química del electrolito o la densidad de corriente [22,25]. Por esta razón, se espera que las matrices mesoporosas puedan confinar y adsorber tanto moléculas pequeñas como macromoléculas. El tamaño de poro influye directamente en la velocidad de liberación de moléculas porque este parámetro afecta la difusión del fármaco en el medio de suministro.

La adsorción de drogas en materiales mesoporosos es un fenómeno superficial. Por lo tanto, se espera que el área de superficie (superficie específica m²/g) sea un factor importante que determina la cantidad de moléculas de fármaco adsorbidas. Cuanto mayor es el área de superficie, mayor es la cantidad de fármaco adsorbido. Este parámetro generalmente varía entre 500 y 1000 m²/g, e incluso superior debido al hecho de que la superficie de los poros y canales se suman a la externa. El área de la superficie también afecta los mecanismos de liberación del fármaco junto con el diámetro de los poros. Por lo tanto, al comparar perfiles de liberación se pueden observar diferentes mecanismos cinéticos de liberación.

Por lo tanto, el diámetro de poro como el área superficial son los parámetros de textura que controlan la adsorción del fármaco, sin embargo, a estos se le suma el volumen de poros que determina la cantidad total de droga adsorbida en los mesoporos hasta el llenado completo de los poros. En estos materiales el volumen de poro se encuentra entre 0.5 y 1 cm³/g. La carga del fármaco se realiza comúnmente mediante métodos de impregnación y la cantidad de droga cargada puede aumentarse realizando varios métodos de impregnación sucesivos promoviendo las interacciones intermoleculares de drogas y facilitando el ingreso de más de una molécula dentro de cada canal llenándolos completamente. Las matrices con los mayores volúmenes de poros conducirán a las mayores cantidades de fármaco adsorbido.

Las excelentes propiedades de textura convierten a la sílica mesoporosa en un buen candidato para la entrega controlada de fármacos. A esto se le suma su biocompatibilidad ya que la toxicología in vivo indica que es bien tolerada por el organismo a las dosis recomendadas y solo se producen alteraciones metabólicas transitorias [26] y posee una buena hemocompatibilidad, que es un requisito para la administración intravenosa [27].

1.4. NANOPARTÍCULAS DE SÍLICA

El control morfológico de materiales de sílica ha sido ampliamente estudiado y permite obtener algunos en forma de nanopartículas. La reducción en las magnitudes genera nuevas y ventajosas propiedades que poseen estos nanomateriales respecto a los mismos materiales a escalas mayores.

Cuando la nanotecnología es aplicada para diagnosticar, tratar y prevenir enfermedades a nivel celular y molecular se la denomina nanomedicina. El potencial de la nanomedicina se sitúa en la versatilidad de las funcionalidades que los nanotransportadores pueden incorporar. Esto permite diseñar transportadores con la capacidad de aumentar la especificidad hacia tejidos tumorales y vencer los mecanismos responsables del desarrollo de resistencia a los fármacos por parte del tumor [28]. La dimensión más pequeña de la nanopartícula confiere la capacidad de atravesar más fácilmente las fibras de los tejidos, lo que aumenta la penetración del dispositivo en el tumor. También se ha desarrollado un número creciente de nanotecnologías para la administración de fármacos con el intento de superar el obstáculo de la baja solubilidad acuosa evitando la absorción deficiente y mejorando la biodisponibilidad oral [29].

Las superficies externas de los materiales de sílica nanoporosa pueden modificarse aún más con varias moléculas de reconocimiento tumoral y moléculas sensibles a estímulos para mejorar el efecto terapéutico de los agentes antitumorales

[29] y controlar la entrega mediante distintos métodos como el control de las aberturas de poros o disparadores para la liberación de carga [30].

Para entregar cargas concentradas de medicamentos a los tejidos cancerosos, se requiere una plataforma robusta de suministro de medicamentos que posea la capacidad de controlar la liberación del medicamento precisamente tras la activación por un estímulo externo como nanoimpellers (impulsando los movimientos de la porción no atada de las moléculas), nanoválvulas supramoleculares (estimuladas por químicos, eléctricos, luz, calor, etc.), máquina a presión (rompiendo el grupo de tope), o nanopistones (sensibles al pH) [30].

El método de preparación comúnmente utilizado para sintetizar nanopartículas sólidas de sílica consiste en la hidrólisis de tetraalquilsilicatos en una mezcla $H_2O/EtOH$ y amoniaco como catalizador, en primer lugar, sucede una precipitación de núcleos de sílice (etapa de nucleación) y luego ocurre el crecimiento gradual mediante la incorporación de más grupos hidrolizados SiO_4^{4-} (etapa de crecimiento) hasta que llega al tamaño final de las nanopartículas. Mediante la cantidad de precursor de sílice añadido en la síntesis y el uso de agentes directores de estructura que actúan como plantillas, se controla la morfología y el tamaño de las nanopartículas. A esto se le suman las repulsiones electrostáticas entre nanopartículas, que generan que estas alcancen forma esférica para minimizar su energía superficial. Durante la elaboración es posible la incorporación de funcionalidades orgánicas en el interior.

1.5. FUNCIONALIZACIÓN DE LOS MATERIALES POROSOS

La combinación de las propiedades de los grupos orgánicos e inorgánicos dentro de un solo material es particularmente atractiva desde el punto de vista del estudio de materiales debido a la posibilidad de combinar la enorme variación funcional de la química orgánica con las ventajas de un sustrato inorgánico térmicamente estable y robusto.

La funcionalización de materiales consiste en la modificación química de la superficie. En materiales de sílica mesoporosos se aprovecha la reactividad de los grupos Si-OH en la superficie para que ocurra la condensación de compuestos orgánicos alcoxisililados. Esta cobertura de la superficie no solo puede ayudar a mejorar la estabilidad sino también a obtener los grupos funcionales deseados en la superficie para el anclaje de diferentes moléculas de uso medicinal [31]. En la Fig. 4. se puede observar las interacciones que pueden propiciar este tipo de funcionalización cuando se adsorbe un aminoácido de uso medicinal. Este tipo de funcionalización se puede obtener mediante la condensación de organosilanos (R-Si(OR)₃) en la superficie de sílica previamente obtenida (post-síntesis) y también mediante la condensación simultánea del precursor de sílice y el alcoxisilanofuncionalizante (co-condensación) [32].

El primer caso (post-síntesis) es llevado a cabo mediante la reacción de organosilanos de tipo trialcoxisilano (R-Si(OR)₃) entre otros, con los grupos silanol (Si-OH) libres de la superficie del material de sílica ya formado. El principal beneficio de este método es que la funcionalización con grupos orgánicos no altera la mesoestructura ni la morfología. Otra ventaja es el hecho de que es posible realizar una funcionalización diferenciada en el interior de los poros y en la superficie. Cuando este método se aplica antes de la extracción del surfactante, este bloquea la entrada de los organosilanos en las paredes interiores de los poros y por lo tanto la funcionalización se produce tan solo en la superficie exterior de las nanopartículas. De esta manera, se crean las dos superficies con reactividades diferentes en el material.

Entre sus desventajas se puede mencionar que la condensación por este método conlleva una reducción del espacio libre en el poro del material. Si el agente de funcionalización reacciona preferentemente en la entrada de los poros al inicio del proceso, la difusión de otras moléculas hacia el interior podría ser impedida provocando que la distribución de los grupos orgánicos no sea homogénea e incluso provocando la oclusión total de los canales. La funcionalización de estos materiales es

de gran utilidad en la liberación dirigida de fármacos, dado que permite modular la liberación de la carga al aumentar o reducir la interacción de los fármacos con la superficie de la matriz.

El segundo método (co-condensación) alternativo para la síntesis de materiales mesoporosos de sílica con grupos orgánicos requiere la condensación simultánea de una mezcla del precursor de sílice tetralcoxisilano (TEOS o TMOS) con trialcoxiorganosilanos (R-Si(OR)₃) en presencia del surfactante y el catalizador (ácido o básico). De este modo los residuos orgánicos quedarán anclados covalentemente a las paredes internas y externas del material. Debido a que las funcionalidades orgánicas forman parte del material de la matriz de sílica, la oclusión de los poros no ocurre, además se obtiene una distribución de los grupos funcionales más homogénea a lo largo de las paredes del material. Para funcionalizar el exterior de la nanopartícula manteniendo la pared de los poros con los grupos silanoles se realiza la co-condensación retardada la cual consiste en añadir el agente funcionalizante una vez llevada a cabo la policondensación del TEOS.

Cabe destacar que la síntesis por este método conlleva una disminución en el orden de la mesoestructura a medida que se incrementa la cantidad de agente funcionalizante, por lo que se intenta no exceder el 40% mol en la concentración ya que de otro modo se puede llegar a generar productos totalmente desordenados e incluso morfologías no deseadas.

En la Fig. 4A se observa el aminoácido L-Triptofano (L-Trp) adsorbido a la superficie en una cantidad menor a 0.5. En la Fig. 4.B se puede ver la superficie con un funcionalizador que favorece las interacciones electrostáticas y resulta menos compatible con las características del aminoácido que la Fig. 4C. donde las interacciones generadas son hidrofóbicas y adsorbe una mayor cantidad de L-Trp.



Fig. 4. Aminoácido L-Triptofano adsorbido en la superficie de silica (A) sin funcionalizar, (B) funcionalizada con cadena corta (C) funcionalizada con cadena larga [17].

Dentro de las versatilidades que aporta la funcionalización de materiales existe la opción de realizar funcionalizaciones no covalentes. Es decir, que es posible obtener los beneficios de la funcionalización sin realizar una reacción de condensaciónsino que el agente de funcionalización se adhiere a la superficie mediante fuerzas de Van der Waals y electrostáticas, este tipo de funcionalización también se realiza luego del sintetizado del material y no modifica la estructura interna de la matriz aunque disminuye el diámetro del poro.

1.6. INCLUSIÓN DE FÁRMACOS EN TRANSPORTADORES POROSOS

Es fundamental conocer y entender los mecanismos que existen entre las superficies y las moléculas adsorbidas para poder determinar la naturaleza y la efectividad de la adsorción. Analizar el comportamiento de las interacciones de la superficie con distintos fármacos resulta útil para caracterizar los materiales mesoporosos.

Construir un modelo detallado del fármaco contenido en un soporte poroso es una tarea difícil debido a los variados procesos fisicoquímicos involucrados, incluidos los complejos pasos de adsorción-desorción y difusión. Los grupos silanol de la superficie, – Si-OH, siempre presentes en la superficie de la sílica, sirven como sitios de adsorción [33], al igual que los grupos de funcionalización, los cuales generalmente se ven involucrados en interacciones electrostáticas con los fármacos. La naturaleza de la interacción química puede modificarse para controlar eficazmente la adsorción y la liberación del fármaco. En consecuencia, la elección del grupo modificador dependería del fármaco a estudiar. Por ejemplo para el fármaco de quimioterapia irinotecán soportado en la zeolita MCM-41 no funcionalizada frente a la funcionalizada con 3-aminopropil trietoxisilano (APTES) o trietoxivinilsilano (VTES), la mayor hidrofobicidad inducida por el grupo VTES en comparación con la mayor hidrofilia y las propiedades básicas inducidas por los grupos aminopropilo cambian la concentración de los grupos de silanol libre del soporte MCM-41. Tal efecto se refleja en una constante de equilibrio mucho menor de la desorción-adsorción del fármaco en la

superficie funcionarizada con el grupo VTES, en comparación con una mayor tendencia de liberación para la superficie funcionarizada con el grupo APTES [34].

El área de la superficie también afecta los mecanismos de liberación de fármacos junto con el diámetro de poro. Sin embargo, para obtener una liberación sostenida del fármaco, la naturaleza química de la superficie juega un papel muy importante [35]. En el caso de la inclusión del fármaco ampicilina en las zeolitas MCM-41, SBA-15 y SBA-15-NH₂ (amino funcionalizada), la carga de ampicilina no está relacionada con el tamaño de poro del adsorbente, en cambio, parece estar relacionada con la densidad de carga superficial de la superficie del adsorbente [35].

En la adsorción de 5-fluorouracilo utilizando sílica mesoporosa SBA-15 y otros materiales porosos como adsorbentes, se observó que la liberación de la droga depende del pH y que la funcionalización de la superficie influye notoriamente en la liberación de la droga [36-38]. En comparación, estudiando la interacción del fármaco 5-fluorouracilo con grafeno "holey" (HG) prístino, así como dopado con boro y nitrógeno, utilizando la teoría del funcional de la densidad (DFT), se obtuvieron energías de adsorción mayores para el fármaco en los sistemas dopados en relación al grafeno sin dopar [39].

Hay varios factores involucrados en el análisis de la adsorción de un determinado fármaco. Las propiedades de la superficie tan influyentes en la adsorción también están involucradas en la liberación de las moléculas. Pudo observarse que realizando un análisis completo de los parámetros de inclusión de los fármacos, es posible obtener una correlación entre la adsorción y la liberación del medicamento [40]. Controlando las propiedades fisicoquímicas del medicamento, las propiedades de la superficie y las características del enlace entre ambos, especialmente su polaridad o carga, la tasa de degradación del vehículo, las interacciones entre el medicamento y la superficie de los poros, pueden plantearse condiciones necesarias para garantizar que el medicamento no se libere antes de tiempo llegando a su sitio de acción. Se ha puesto mucho énfasis en el desarrollo de un medio adecuado para la adsorción y

posterior liberación del fármaco, a tal punto que se ha explorado que pueda desencadenarse hasta por procesos intracelulares o estímulos externos como campos magnéticos y ultrasonidos ligeros, entre otros [14,33, 41].

1.7. FÍSICA DE SUPERFICIES

La Física de Superficies es una rama de la Física del Estado Sólido, que estudia las propiedades de las últimas capas atómicas de un material. Estas son las que forman la interfase entre el material y el medio que lo rodea. Como en el estudio de sólidos, el máximo objetivo es establecer el entendimiento de las relaciones entre las propiedades, la composición y la estructura. Una superficie sólida tiene diferentes propiedades respecto al bulk del mismo material y eso proporciona un incentivo para los ingenieros, físicos y químicos quienes con su estudio aportan a la comprensión de dicho comportamiento.

1.8. EL PROCESO DE ADSORCIÓN

Cuando la interacción entre la superficie (adsorbente) y una molécula (adsorbato) que se aproxima se produce a una distancia pequeña de la superficie, se dice que se ha producido un proceso de adsorción. El proceso de adsorción comúnmente se subdivide en las siguientes dos categorías dependiendo de la magnitud de la interacción entre el adsorbato y el adsorbente. La *fisisorción* es una interacción débil entre el sustrato y el adsorbato, debida a la presencia de fuerzas del tipo Van der Waals, el proceso se conoce como adsorción física o fisisorción indica la formación de un enlace químico entre el adsorbato y la superficie, el cual se corresponde con energías de enlace grandes. Este enlace puede ser del tipo covalente (electrones compartidos) o iónico (transferencia de electrones) [42,43]. Al contrario que en el caso de la fisisorción, la distancia de equilibrio entre el adsorbato y la superficie es pequeña. Por lo tanto las fuerzas de Van der Waals no son dominantes

en dicha interacción. Cuando una molécula se adsorbe en la superficie de un sólido, la redistribución de los electrones en la molécula forma un enlace con la superficie.

1.9. LA ESTRUCTURA ELECTRÓNICA

El cálculo de los estados electrónicos de una superficie está destinado a ser más complejo que el correspondiente cálculo para los electrones dentro del sólido. La complejidad radica en que los últimos electrones están libres de moverse en el potencial establecido por el arreglo de núcleos y electrones interiores. Además, los electrones en movimiento se repelen unos a otros. Esta diferencia es importante en una variedad de contextos, por ejemplo, ésta afecta la manera en la cual un átomo adicional o una molécula se enlaza a la superficie. Es posible utilizar tanto técnicas teóricas como experimentales para la evaluación de las densidades de estados y las relaciones de dispersión de las excitaciones de la superficie. Una vez que la superficie cristalográfica se conoce, las propiedades electrónicas de diferentes tipos de superficies pueden ser predichas teóricamente.

1.10 MODELOS COMPUTACIONALES EN ESTUDIOS DE ADSORCIÓN EN SUPERFICIES

La química computacional utiliza los resultados de la química teórica incorporados en un software para calcular las estructuras y las propiedades de moléculas y cuerpos sólidos. En principio, todas las soluciones a tales problemas podrían encontrarse resolviendo ecuaciones. Sin embargo, no sucede estrictamente así, pues el comportamiento de muchos modelos no es consecuencia exclusiva de las leyes que gobiernan el mundo físico, sino que también intervienen otras leyes emanadas de la compleja composición de los mismos modelos utilizados. Para abordar un problema, los investigadores suelen formular modelos aproximados relativamente fáciles de resolver. Luego contrastan sus resultados con los que arrojan modelos más exactos pero más complejos y de mayor dificultad de procesamiento.

Mediante la resolución numérica del modelo complejo, la química computacional permite evaluar la validez del modelo aproximado. Mientras sus resultados normalmente complementan la información obtenida en experimentos, pueden, en algunos casos, predecir fenómenos químicos no observados a la fecha. En algunas situaciones ese camino complementa un experimento, dado que este puede resultar costoso en tiempo o dinero, imposible o muy arduo de realizar, o las propiedades de interés pueden ser muy difíciles de medir. Ejemplos de los resultados a obtener pueden ser la energía, la posición esperada de los átomos constituyentes, la distribución de carga electrónica, el dipolo eléctrico, las frecuencias vibratorias, la reactividad, entre otros.

Los métodos empleados cubren situaciones estáticas y dinámicas. En todos los casos, el tiempo de cálculo aumenta rápidamente a medida que el tamaño del sistema estudiado crece. Este sistema puede ser una simple molécula, un grupo de éstas o un cuerpo sólido. Estos métodos, por lo tanto, se basan en teorías que van desde la alta precisión, pero apropiados para pequeños sistemas, a las buenas aproximaciones, pero apropiadas para grandes sistemas. Los métodos más precisos son llamados métodos ab initio, los cuales están basados totalmente en la teoría de los primeros principios. Los menos precisos son llamados empíricos o semi-empíricos, debido a que son obtenidos de resultados experimentales.

La química computacional es ampliamente utilizada en el diseño de nuevos medicamentos y materiales. Nuestro estudio apunta al modelado computacional de la adsorción de medicamentos en materiales porosos, puros y funcionalizados. Nos proponemos a partir de los datos de las geometrías de adsorción poder predecir los sitios reactivos del adsorbente y los mecanismos de reacción que permitan elaborar estrategias que optimicen los procesos de adsorción/liberación en base a un análisis de la estructura electrónica y el enlace químico entre la droga y la pared del poro.

El objetivo de esta tesis es estudiar las propiedades de adsorción de la sílica, β -cristobalita en los planos característicos, como vehículo para la administración de drogas de uso masivo en la población. Para la obtención de los resultados de mínima energía se realizan cálculos de primeros principios basados en la teoría del funcional de la densidad (DFT –Density Functional Theory). El análisis de la estructura electrónica y los enlaces químicos, antes y después de la adsorción de la droga, también se abordan. Se analiza el efecto de la funcionalización en el proceso de adsorción. Se realiza además una comparación con la superficie del grafeno y un estudio experimental complementario. La descripción del método teórico empleado para estos estudios, se realiza en el Capítulo II de esta tesis.

1.11. REFERENCIAS

- [1] Kelland, L. Cancer Chemotherapy 7 (2007).
- [2] C. A.Rabik; M. E. Dolan. Cancer Treat.Rev. 33 (2007) 9.
- [3] J. W.Nichols; Y. H. Bae. Nano Today 7 (2012) 606.
- [4] I.Sebe, P. Szabó; A review; Inter. J. Pharm. 494 (2015) 516.
- [5] J. Chen, P. Ashton, T. J. Smith. US20120016467A1. (2012). United States: Patent Application Publication.
- [6] K. S. Soppimatha, T. M. Aminabhavia, A. R. Kulkarnia, W. E. Rudzinskib, Review, J. Controlled Release 70 (2001) 1.
- [7] W. Li and D.Z.Chem. Commun. 49 (2013) 943
- [8] G. W. Scherer, C. J. Brinker. Sol.Gel Science. Academic Press. New York 1990
- [9] M. Vallet-Regí, C.V. Ragel, A.J. Salinas. Eur. J. Inor. Chem. 6 (2003) 1029.
- [10] R. Viitala, M. Jokinen, S. Tuusa, J.B. Rosenholm, H. Jalonen. J. Sol-gel Sci. Technol. 36 (2005) 147.

[11] T. Czuryszkiewicz, J. Ahvenlammi, P. Kortesuo, M. Ahola, F. Kleitz, M. Jokinen, M. Lindén, J. B. Rosenholm. J. Non-Cryst. Solids 306 (2002) 1.

[12] N. Singh, A. Karambelkar, L. Gu, K. Lin, J. S. Miller, C. S. Chen, M. J. Sailor, S. N. Bhatia. J. Am. Chem. Soc. 133 49 (2011) 19582.

[13] W. Zeng, X. Qiana, Y. Zhanga, J. Yina, Z. Zhua. Mater. Res.Bull. 40 (2005) 766.

[14] A.Baeza; M.Manzano; M.Colilla; M.Vallet-Regí. Biomater. Sci. 4 (2016)803.

[15]M.Vallet-Regí;L. Ruiz-González;I. Izquierdo-Barba; J. M. González-Calbet, J. Mater. Chem. 16 (2006) 26.

[16] P. Horcajada, A. Rmila, J. Perez-Pariente, M. Vallet-Reg. Micropor. Mesopor. Mat.68 (2004) 105.

[17] M. Colilla, I. Izquierdo-Barba, M.Vallet-Regí, Expert Opin. Ther. Pat. 18 (2008) 639.

[18] Manual of Symbols and Terminology for Physicochemical Quantities and Units-Appendix II.

[19] P. Bherens. Adv. Mater. 5 (1993) 127.

[20] M. Antonietti, B. Berton, C. Göltner, H.-P. Hentze, Adv. Mat. 10(2)(1998) 154.

[21] J. Salonen, A. M. Kaukonen, J. Hirvonen, V. Lehto, J.Pharm.I Sci. 97(2)(2008) 632.

[22] J.Salonen, AM Kaukonen, JHirvonene, V-PLehto. Pharm. Sci. 97 (2008) 632.

[23] KAriga, AVinu, JPHill, T Mori. Coor. Chem. Rev. 51 (2007) 562

[24] W. J. Roth, P. Nachtigall, R. E. Morris, P. S. Wheatley, V. R. Seymour, S. E. Ashbrook, P. Chlubna, L. Grajciar, M. Poloz, A. Zukal, O. Shvets, J. Cejka. Nat. Chem. 5(2013)628.

[25] Kruk, M. Acc. Chem. Res. 45 10(2012) 1678.

[26] D.-M. Huang, T.-H. Chung, Y. Hung, F. Lu, S.-H. Wu,C.-Y. Mou, M. Yao, Y.-C.Chen, Toxicol. Appl. Pharma-col. 231 (2008) 208.

[27] M. Joglekar, R. A. Roggers, Y. Zhao, B. G. Trewyn. RSCAdv.3 (2013) 2454.

[28] A.Shapira; Y. D. Livney, H. J.Broxterman; Y. G. Assaraf, Drug Resist. Updat. 14 (2011) 150.

[29] Y. Zhoua, G. Quana, Q. Wub, X. Zhangc, B. Niua, B. Wua, Y. Huanga, X. Pana, C.Wua. Review.Acta Pharm. Sin. B 8 2 (2018) 165.

[30] Z. Li,J. C. Barnes,A. Bosoy, F. StoddartJ. I. Zink. Chem. Soc. Rev. 41 (2012) 2590.

[31] M. Vallet-Regí, Chem. Eur. J. 12(23) (2006) 5934.

- [32] F. Hoffmann, M. Cornelius, J. Morell, M. Fröba, Angew. Chem. Int. 45(20)(2006)3216.
- [33] V. Mamaeva, C. Sahlgren, M. Lindén, Adv. Drug Deliv. Rev. 65(2013) 689.

[34] G. Maria, D. Berger, S.Nastase, &I.Luta, Micropor. Mesopor. Mat. 149(1) (2012)25.

[35] V. Nairi, L.Medda, M. Monduzzi, A.Salis. J. Colloid Interf. Sci. 497 (2017)217.

[36] M. Šuleková, L. Váhovská, A. Hudák, L. Žid, V. Zeleñák, Molecules 24 (2019)

1317.

[37] Pan G, Jia TT, Huang QX, Qiu YY, Xu J, Yin PH, Liu T., Colloids Surf B Biointerfaces. 159 (2017) 375.

[38] E. Beňová, D. Bergé-Lefranc, V.Zeleňák, M. Almáši, V. Huntošová, V. Hornebecq, Appl. Surf. Sci. 504 (2020) 144028.

[39] J. Jiang , D. Cui , T.Yan , F. Guo, W. Gu, Physica E: Low Dimens. Syst Nanostruct. 124 (2020) 114303.

[40] A. Martín, V. Morales, J. Ortiz-Bustos, M. Pérez-Garnes, L. F. Bautista, R. A. García-Muñoz, R. Sanz. Micropor. Mesopor. Mat. 262 (2018) 23.

[41] M. Manzano, M. Vallet-Regí, Chem. Commun. 55 (2019) 2731.

[42] R. I. Masel. Principles of adsorption and reaction on solid surfaces. Wiley (1996).

[43] M. C. Desjonquères. Concepts in surface physics. Springer (1996).

II MÉTODO TEÓRICO

2.1. INTRODUCCIÓN

Los cálculos de la Mecánica Cuántica ofrecen un medio para entender y predecir las interacciones entre los átomos y las moléculas. Tienen por objeto modelar procesos químicos a escala microscópica y sus resultados pueden ser útiles, para interpretar el comportamiento a nivel macroscópico. Los avances significativos logrados en los últimos años, conjuntamente con la evolución de las herramientas computacionales han permitido emprender el desarrollo de innumerables estudios que antes eran imposibles de abordar y que representan importantes desafíos de la Ingeniería aplicada.

En el presente capítulo se presentan las herramientas teóricas que se utilizan en los cálculos de esta tesis. Se describen brevemente las bases que fundamentan el método DFT (Density Functional Theory) y los programas de cálculo utilizados.

2.2. LA TEORÍA DEL FUNCIONAL DE LA DENSIDAD

La ecuación de Schrödinger, desarrollada por el físico austríaco (nacionalizado irlandés) Erwin Schrödinger en el año 1926 [1], es la ecuación fundamental de la mecánica cuántica. Desde su formulación, el objetivo principal ha sido encontrar soluciones, al menos de manera aproximada, para los sistemas más complejos con el fin de poder predecir propiedades y comportamientos de los materiales.

Una alternativa a los métodos basados en la función de onda viene dada por la teoría del Funcional de la Densidad (DFT). En DFT, la magnitud central no es la función de onda $\Psi(1,...,N)$ sino la densidad electrónica $\rho(r)$. Dicha teoría es la metodología más utilizada hoy en día para la realización de simulaciones de estructura electrónica y dinámica molecular.

Thomas y Fermi en los 1920s, aproximaron la distribución electrónica de un átomo haciendo uso de consideraciones estadísticas. Sin embargo, fueron los trabajos de Hohember y Kohn (HK) [2] en 1964, demostrando dos teoremas que daban un marco teórico a las ideas originales, y luego Kohn y Sham (KS) [3], en 1965, los que establecieron las bases de la DFT moderna.

El primer teorema de HK legitima el uso de la densidad como variable fundamental del problema que determina todos los aspectos de la estructura electrónica. El teorema establece que existe una relación biunívoca entre el potencial externo $v(\mathbf{r})$ y la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$. Es posible entonces escribir una ecuación para la energía electrónica total de un sistema arbitrario de N electrones en términos de la densidad electrónica, $\rho(\mathbf{r})$, de una forma completamente general como:

$$E[\rho(r)] = T[\rho(r)] + \int \upsilon(r)\rho(r)dr + V_{ee}[\rho(r)], \qquad (1)$$

Donde $T[\rho(\mathbf{r})]$ y $V_{ee}[\rho(\mathbf{r})]$ son los funcionales de la energía cinética y de la repulsión electrónica respectivamente.

El segundo teorema establece que dado un potencial externo $v(\mathbf{r})$, la densidad del estado fundamental correcta $\rho(\mathbf{r})$ minimiza la energía del estado fundamental *E*, que es un funcional unívocamente determinado por $\rho(\mathbf{r})$.

$$E[\rho(r)] \le E[\tilde{\rho}(r)], \qquad (2)$$

donde $\tilde{\rho}(r)$ es una densidad de prueba que cumple con la condición $\tilde{\rho}(\mathbf{r}) > 0$ y $\int \tilde{\rho}(r) d^3 r = N$, siendo N el número de electrones del sistema.

Este teorema, cuya prueba es sencilla, garantiza la existencia de un funcional de la energía $E[\rho(\mathbf{r})]$ que llega a su mínimo para la densidad ρ (r) correcta pero no predice ninguna forma explícita para $T[\rho(r)]$ y $V_{ee}[\rho(r)]$.

2.3. TEORÍA DE KOHN-SHAM

Para solucionar el problema de la indeterminación del funcional $T[\rho(r)]$, KS introducen un conjunto de funciones auxiliares que permiten calcular la energía cinética y a la vez controlar el error cometido al efectuar dicha aproximación.

La densidad electrónica de un sistema de N electrones puede escribirse en forma exacta como:

$$\rho(r) = \sum_{i}^{\infty} n_i \left| \Psi_i(r) \right|^2 , \qquad (3)$$

donde { $\psi_i(\mathbf{r})$ } es el conjunto completo de funciones monoelectrónicas usadas para construir la función de onda exacta y {n} es el conjunto de números de ocupación. La energía cinética de dicho sistema es

$$\left\langle T\right\rangle = -\frac{1}{2}\sum_{i}^{\infty} n_{i}\left\langle \Psi_{i}(r) \left| \nabla_{i}^{2} \right| \Psi_{i}(r) \right\rangle \qquad (4)$$

KS propusieron aproximar la energía cinética exacta del sistema, $T [\rho(\mathbf{r})]$, con la de un sistema de electrones no interactuantes sometidos únicamente a la acción de un potencial externo $v_s(\mathbf{r})$, gobernados por el Hamiltoniano:

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i}^{N} \hat{\nabla}_{i}^{2} + \upsilon_{s}(r), \qquad (5)$$

y cuyo estado fundamental se describe por la función de onda

$$\Psi_{s}(r_{1}...r_{n}) = \frac{1}{\sqrt{N!}} [\Psi_{1}(r_{1})...\Psi_{N}(r_{N})]$$
(6)

La densidad electrónica asociada a Ψ_s se escribe como:

$$\rho_s(r) = \sum_i^N n_i |\Psi_i(r)|^2, \qquad (7)$$

y la energía cinética se calcula a partir de:

$$\langle T_s \rangle = -\frac{1}{2} \sum_{i}^{N} n_i \langle \Psi_i(r) | \nabla_i^2 | \Psi_i(r) \rangle$$
(8)

El sistema de referencia no interactuante se define de forma tal que si la densidad $\rho_s(\mathbf{r})$ fuera exactamente igual a la densidad del sistema real ρ (r); de esta manera, la energía total del sistema de N electrones interactuantes se puede escribir como:

$$E[\rho(r)] = T[\rho(r)] + T_{s}[\rho(r)] - T_{s}[\rho(r)] + V_{ee}[\rho(r)] + J[\rho(r)] - J[\rho(r)] + \int \upsilon(r)\rho(r)dr$$

= $T_{s}[\rho(r)] + J_{s}[\rho(r)] + \int \upsilon(r)\rho(r)dr + E_{xc}[\rho(r)],$ (9)

donde

$$J[\rho(r)] = \frac{1}{2} \int \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} dr dr', \qquad (10)$$

es la interacción coulómbica y:

$$E_{xc}[\rho(r)] = V_{ee}[\rho(r)] - J[\rho(r)] + T[\rho(r)] - T_s[\rho(r)]$$
⁽¹¹⁾

es la energía de intercambio y correlación conformada por la parte no clásica de la interacción electrónica y por el error cometido al reemplazar el verdadero funcional de la energía cinética por el correspondiente al sistema de electrones no interactuantes.

Para asegurar la representación del funcional de la energía cinética a través de $T_s[\rho(\mathbf{r})]$, se requiere aplicar el Principio Variacional a la expresión (9) sujeta a la condición (7) y a la condición de ortonormalidad de los elementos { $\psi(\mathbf{r})$ }. Así se define el nuevo funcional contemplando la ortonormalidad de las funciones auxiliares:

$$\Omega[\{\Psi_i(r)\}] = E[\rho(r)] \sum_{i}^{N} \sum_{j}^{N} \varepsilon_{IJ} \int \Psi^*(r) \Psi(r) dr \qquad (12)$$

donde $\{\epsilon\}$ es el conjunto de multiplicadores de Lagrange que aseguran la ortonormalidad mencionada.

El Principio Variacional establece, para que $E[\rho(\mathbf{r})]$ sea un mínimo se debe cumplir:

 $\partial \Omega[\{\Psi_i(r)\}] = 0 \tag{13}$

Lo que conduce al conjunto de ecuaciones:

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^{2}+\upsilon_{ef}(r)\right]\Psi_{i}(r)=\sum_{j}^{N}\varepsilon_{ij}\Psi_{j}(r)_{i=1,...,N}$$
(14)

donde

$$\upsilon_{ef}(r) = \upsilon(r) + \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr' + \upsilon_{xc}(r)$$
(15)

$$\upsilon_{xc}(r) = \frac{\delta E_{xc}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)}$$
(16)

$$\rho(r) = \sum_{i}^{N} \left| \Psi_{i}(r) \right|^{2}$$
(17)

El conjunto de ecuaciones (14)-(17) constituye las ecuaciones de Kohn-Sham. El potencial efectivo $v_{ef}(\mathbf{r})$, depende de la propia solución, { $\psi(\mathbf{r})$ }, lo que convierte al método en autoconsistente.

La energía total puede calcularse a partir de la expresión:

$$E = \sum_{i}^{N} \varepsilon_{i} - \frac{1}{2} \int \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} dr dr' + E_{xc}[\rho(r)] - \int \upsilon_{xc}(r)\rho(r)dr$$
(18)

El método de K-S permite determinar de manera exacta el estado de fundamental del sistema de múltiples cuerpos si se conociera exactamente el funcional de intercambio y correlación. Desafortunadamente no es posible describir exactamente este término por lo que, encontrar buenas aproximaciones de este funcional, continúa siendo uno de los principales desafíos de la teoría moderna del Funcional de la Densidad. En la próxima sección se detallan los métodos más empleados en la actualidad para aproximar dicho funcional.

2.4. APROXIMACIONES AL FUNCIONAL DE INTERCAMBIO Y CORRELACIÓN

Para utilizar las ecuaciones de K-S, es preciso conocer de manera explícita la forma del funcional de intercambio y correlación (11). Con este fin, desde el nacimiento

de la teoría del Funcional de la Densidad, se han desarrollado varias aproximaciones para este término. Dentro de las más utilizadas en el área de la Física de Materia Condensada se encuentran la aproximación de la densidad local (LDA) y la aproximación del gradiente generalizado (GGA).

La aproximación LDA fue propuesta por Hohenberg y Kohn [2] en el año 1964, convirtiéndose en la primera aproximación que se tuvo para el funcional de intercambio y correlación (11). En esta aproximación se asume que la energía de intercambio y correlación puede ser obtenida aproximando localmente la densidad del sistema inhomogéneo con la densidad correspondiente para un gas homogéneo de electrones. A pesar de parecer una aproximación no muy realista, el método LDA ha sido utilizado ampliamente en el campo de la Física del Estado Sólido y regularmente conduce a resultados asombrosamente exactos. Los resultados obtenidos mediante el método LDA generalmente disminuyen su precisión a medida que aumenta la inhomogeneidad del sistema, como es el caso de los sistemas compuestos por pocos átomos o moléculas. Por lo general, en la aproximación LDA, las energías son sobrestimadas y por lo tanto las distancias de enlace subestimadas. Sin embargo, el método constituye la base de prácticamente todos los funcionales de intercambio y correlación utilizados hoy en día.

En la aproximación LDA se asume que los efectos de correlación intercambio son locales; es decir, solo dependen del valor de la densidad electrónica en cada punto. El siguiente paso consiste en introducir información acerca de cómo varía la densidad alrededor de cada punto. Esta información extra se consigue considerando además del comportamiento de la densidad, el comportamiento del gradiente de la misma.

En la aproximación GGA, al igual que en la aproximación LDA, el funcional usualmente se divide en una parte debida al intercambio y otra debida a la correlación, las cuales se tratan de manera separada. Existen varios tipos de aproximaciones del tipo GGA. Las mismas pueden clasificarse en dos grupos principales que se

diferencian principalmente en el tipo de información en la que se basan para realizar las aproximaciones. De esta manera se tiene por un lado las aproximaciones que parten de principios físicos (como es el caso de PBE [4]) y por otro lado se tienen aproximaciones que utilizan parámetros obtenidos a través de datos experimentales (como es el caso de los funcionales B3LYP [5]). Los funcionales con la aproximación GGA usualmente muestran mejores resultados en las predicciones para las longitudes de enlace y para la constante de red; sin embargo, en determinadas estructuras los resultados obtenidos con esta aproximación pueden ser menos precisos que los obtenidos mediante el método LDA.

2.5. CÓDIGOS BASADOS EN DFT

En esta sección se detallan las características principales de los códigos utilizados para realizar los cálculos en la presente tesis.

2.5.1. VASP

El programa de cálculo que se utilizó mayoritariamente para los cálculos de esta tesis es VASP (Vienna Ab Initio Simulation Package) [6, 7], un paquete de cálculo complejo disponible para las plataformas LINUX y PowerMac que permite desarrollar simulaciones de dinámica molecular (MD) mecano-cuánticas a nivel ab initio a partir de seudopotenciales y ondas planas [8]. En la actualidad VASP se ha transformado en un fuerte pilar de la disciplina de Ciencia de Materiales Computacional.

VASP está basado en una aproximación local de densidad (a temperatura finita) con la energía libre como cantidad variacional y una evaluación exacta del estado instantáneo del estado fundamental electrónico a cada paso de MD. Para evitar los problemas del método original de Car-Parrinello, basado en la integración simultánea de las ecuaciones electrónicas y las ecuaciones de movimiento de los iones, en VASP se utilizan esquemas eficientes para la diagonalización de matrices y una combinación eficaz de mezclado de densidad del tipo Pulay/Broyden [6, 9-12]. La
interacción entre iones se describe así mismo por seudopotenciales Vanderbilt "ultrasoft" (USPP) o por los métodos de onda proyectada aumentada (PAW), lo cual permite mantener muy pequeño el tamaño del conjunto de base (basis-set) incluso para los metales de transición y elementos de la primera fila de la tabla periódica. De esta forma, generalmente no se requieren más de 100 ondas planas por átomo para describir la totalidad del material, obteniéndose en muchos casos una descripción confiable con sólo 50 ondas por átomo. Útil para sistemas con hasta 4000 electrones de valencia, en VASP los ciclos de autoconsistencia son tradicionales, mientras que los métodos numéricos logran una combinación eficiente y robusta para la solución autoconsistente del funcional de Kohn y Sham. Finalmente, VASP incluye también una sección que permite determinar automáticamente la simetría de cualquier configuración. Los cálculos se realizaron empleando el método PAW para la totalidad de electrones de Bloch [13] y la denominada aproximación de gradiente generalizado (GGA) para el intercambio y la correlación electrónicos. Se aplicó además en todos los cálculos un corte optimizado en la energía cinética, mientras que en el muestreo del espacio k se utilizó el esquema de Monkhorst-Pack [14]. También se calcularon la Densidad de Estados (DOS) y el intercambio de carga de Bader [15, 16].

2.5.2. GAUSSIAN

Los cálculos principales fueron llevados a cabo mediante el código VASP; sin embargo se utilizó además el programa Gaussian para realizar algunos cálculos y gráficos adicionales para la obtención de los resultados.

GAUSSIAN es un software que predice las energías, estructuras moleculares y frecuencias de vibración de sistemas moleculares, junto con las diversas propiedades moleculares que se derivan. Permite realizar cálculos mecanocuánticos de estructuras electrónicas tanto a nivel ab initio como a nivel semiempírico.

Las optimizaciones de las geometrías se realizaron utilizando el método DFT con el programa Gaussian utilizando el conjunto funcional B3LYP y 6-311G (d, p) [17].

Se utilizaron las geometrías optimizadas para obtener las gráficas y posterior análisis de los orbitales de frontera (FMO). La visualización de los resultados se obtuvo utilizando el programa Gauss View 05 [18].

2.6. REFERENCIAS

- [1] E. Schrödinger. Phys. Rev. 28(6) (1926) 1049.
- [2] P. Hohenberg, W. Kohn, Phys. Rev. 136(1964) B864.
- [3] W. Kohn, L. J. Sham, Phys. Rev. 140(1965) A1133.
- [4] J. P. Perdew, K. Burke, & M. Ernzerhof. Generalized Gradient Approximation Made
- Simple. Phys. Rev. Lett., 77(18) (1996) 3865.
- [5] C. Lee, W. Yang, & R. Parr. Physical Review B, (1988).
- [6] G. Kresse, J. Furthmüller Comp. Mat. Sci. 6 (1996) 15.
- [7] http://cms.mpi.univie.ac.at/vasp/vasp/vasp.html
- [8] D. Vanderbilt. Physical Review B, vol. 41(11) (1990) 7892.
- [9] C.G. Broyden, Math. Comput. 19 (1965) 577.
- [10] P. Pulay, Chem. Phys. Lett. 73 (1980) 393.
- [11] D.D. Johnson, Phys. Rev. B 38 (1988) 12807.
- [12] G.P. Kerker, Phys. Rev. B 38 (1981) 12087.
- [13] P. E. Blöchl, Phys. Rev. B 50 (1994) 17953.
- [14] H. J Monkhorst, J. D. Pack, Phys. Rev. B 13 (1976) 5188.
- [15] W. Tang, E. Sanville, G. Henkelman, J. Phys.: Condens. Matter 21 (2009) 084204.

[16] N. A. Castle, S. Fadous, D. E. Logothetis, G. K. Wang, Mol. Pharmacol. 45 (1994) 1242.

[17] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R.
Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, *et al.* Gaussian
09, Revision C.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, USA, (2010).

[18] D. Roy, K. Todd, M. John, Gauss View; Version 5; Semichem, Inc.: ShawneeMission, KS, USA, (2009).

III RELEVANCIA DE LA MORFOLOGÍA DE LA SUPERFICIE DE LA SÍLICA EN LA ADSORCIÓN DE LA DROGA AMPYRA

3.1 RESUMEN

En este capítulo se realizan cálculos teóricos utilizando el programa de simulación Vienna Ab-initio Simulation Package (VASP) para comprender los mecanismos que controlan la adsorción del fármaco ampyra en los diferentes planos cristalográficos de la β -cristobalita: las superficies hidroxiladas (111) y (100). La interacción ampyra-sílica se ve más favorecida en la superficie (100) donde todo el anillo de la molécula interactúa con la superficie mientras que en la cara (111), la interacción involucra menos intercambio de carga y menos átomos participan de la interacción. Los cálculos muestran que las interacciones ocurren principalmente entre la ampyra y los grupos silanol más cercanos, de acuerdo con la formación de las interacciones de enlace hidrógeno, las cuales tienen una influencia importante en la adsorción de la ampyra. En consecuencia, la adsorción en la superficie (100) se observa en mayor medida que en la superficie (111) de acuerdo con la mayor densidad de hidroxilo.

3.2 INTRODUCCIÓN

La dalfampridina-ER (ampyra), también conocida por su nombre químico, 4aminopiridina o fampridina, fue desarrollada para mantener los niveles plasmáticos de los medicamentos dentro de una ventana terapéutica estrecha y evaluada su capacidad para mejorar la esclerosis múltiple (EM) cuyo síntoma importante es la discapacidad al caminar [1–6]. La ampyra funciona como un bloqueador de los canales de potasio, puede restaurar un bloqueo de la conducción nerviosa en las fibras

nerviosas desmielinizadas al prolongar la duración del potencial de acción [7]. En algunos ensayos clínicos en pacientes con esclerosis múltiple, se demostraron mejoras transitorias en las funciones visuales, locomotoras y motoras después de la administración intravenosa u oral de ampyra. Por ello, fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de la EM en 2010 [7].

En adición al avance realizado con la introducción de nuevos agentes citotóxicos y el ejercicio profesional de la medicina, es necesario explorar el soporte de los medicamentos en matrices portadoras seleccionadas para un tratamiento farmacológico más efectivo. El tratamiento con medicamentos como la ampyra tiene efectos secundarios nocivos [8]. Por lo tanto, su transporte en los sistemas de entrega puede ayudar a reducir los efectos secundarios y facilitar la administración oral. La administración oral de medicamentos presenta numerosas ventajas, incluida la tolerancia del paciente y los menores costos relacionados con la preparación y dispensación de los medicamentos [9]. Además, el portador puede permitir que se liberen medicamentos de manera controlada para prevenir la degradación del fármaco [10,11].

Las superficies de sílica tienen un papel clave en muchas aplicaciones que tratan con interacciones moleculares, por ejemplo, en cromatografía, [12] solo por mencionar la más común. De hecho, la sílica como fase estacionaria para el sistema de cromatografía líquida se usa en la industria farmacéutica, en el análisis de contaminantes, pesticidas, bioanalitos y residuos de medicamentos en bebidas y muestras de alimentos, y en pruebas médicas o ambientales. Los estudios han demostrado que las matrices de sílica podrían mejorar los sistemas de administración de fármacos y la adsorción de biocidas [13-16].

Para diseñar el adsorbente de drogas, es crucial comprender los mecanismos de adsorción. Se observó que las aplicaciones tecnológicas de la sílica dependen de sus propiedades superficiales específicas. La sílica recientemente formada incluirá una

distribución de sitios reactivos, que reaccionan rápidamente con la humedad atmosférica, lo que lleva a la formación de grupos silanol (Si-OH) en la superficie. La concentración, distribución y naturaleza de los silanoles determinan principalmente las propiedades tecnológicamente significativas de la superficie de la sílica hidroxilada. El primer paso en la clarificación del mecanismo de reacción implica necesariamente una caracterización detallada de los silanoles superficiales que son los sitios reactivos para la absorción de la molécula. Aunque todavía falta una descripción microscópica completa de la superficie de la sílica hidroxilada, varias técnicas experimentales incluyen RMN, [17-19] infrarrojo [17, 20-25] y la espectroscopía Raman [26,27], así como las sondas químicas, han proporcionado muchos datos sobre las propiedades de los silanoles superficiales que a menudo se racionalizan modelando la superficie como una alternancia de "parches" de las superficies hidroxiladas (100) y (111) de βcristobalita [17,28]. Esta es la fase cristalina de la sílica con densidad e índice de refracción más cercano a los de sílica amorfa [29,30]. Expert sugiere la existencia de un orden local en superficies de sílica amorfa [31]. Además, las dos caras principales de la β-cristobalita pueden sostener los dos tipos de grupos silanol identificados experimentalmente en la superficie de sílica amorfa, a saber, el grupo silanol "aislado" (un único hidroxilo unido a un átomo de Si de la superficie) típico de la superficie (111) y el grupo silanol "geminal" (dos hidroxilos unidos a un mismo átomo de Si de la superficie), que es típico de la superficie (100) (ver Fig. 1).

La estructura de un sólido, su heterogeneidad energética y las propiedades químicas de la superficie son los principales factores que influyen en el equilibrio de adsorción. Un conocimiento atomístico detallado del mecanismo de adsorción de la ampyra en las superficies hidroxiladas (100) y (111) de la β-cristobalita resulta de suma importancia para el diseño de nuevos portadores de sílica que mejoren el rendimiento, y contribuyan a la optimización del proceso tecnológico. En consecuencia, el estudio computacional de las características fisicoquímicas de la

superficie es un elemento para explicar y predecir la fuerza de las interacciones fármaco-sílica que permitan controlar la adsorción y la liberación de la droga.

3.3 EL SISTEMA DROGA-TRANSPORTADOR

Se realizaron cálculos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) [34,35] para el estudio de las propiedades estructurales y electrónicas del sistema empleando el programa de simulación VASP y el método de PAW (Projector-augmented wave) para las interacciones iónicas [34–37]. Los efectos de intercambio y correlación fueron calculados con la aproximación del gradiente generalizado (GGA), utilizando el funcional desarrollado por Perdew – Burke – Ernzerhof (PBE) [38,39]. Se aplicó además la corrección de Grimme-D2 [40]. La energía de corte de las ondas planas fue fijada en 500 eV. Se utilizó una malla de punto k de acuerdo al esquema propuesto por Monkhorst-Pack [41] equivalente a 3 x 3 x 1 para la zona de Brillouin, que permite la convergencia de la energía y de las fuerzas.

Los modelos de las superficies SiO₂ (111) y (100) se obtuvieron del bulk de la β -cristobalita, las superficies fueron saturadas con grupos hidroxilo (Si-OH) y optimizadas. El resultado es una superficie de sílica cuya densidad de silanol está cerca del valor experimental para una superficie completamente hidroxilada [42]. La superficie se representó con una celda repetida periódicamente que contiene cinco capas de átomos separados en la dirección normal por una región de vacío; mientras que se utilizó una celda de (20 x 20 x 20) Å³ para obtener la energía de la molécula. La molécula de ampyra se colocó en un lado de la celda de sílica y su geometría se optimizó por completo junto con las tres capas superiores de la superficie. La energía del sistema se encontró como la energía de la molécula ampyra adsorbida en la superficie de sílica ((100) o (111)) menos la suma de la superficie de sílica aislada ((100) o (111)) y la energía de la molécula ampyra aislada, respectivamente, donde el valor negativo para la energía resultante indica un proceso exotérmico. También se calcularon la Densidad de Estados (DOS) y el intercambio de carga de Bader [45,46].



Fig.1. Grupos silanol identificados experimentalmente en las superficies de sílica amorfa.

3.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los cálculos muestran que la molécula ampyra se adsorbe casi plana en ambas superficies (ver Fig. 2 y 3). Cuando la ampyra se absorbe en la superficie $SiO_2(100)$ está más estabilizada que en la superficie $SiO_2(111)$. La energía de enlace ampyra-SiO₂(100) es -2.34 eV en comparación con la menor energía de adsorción ampyra-SiO₂(111) de -0.35 eV. Los grupos hidroxilo superficiales están unidos por enlaces hidrógeno con la molécula, actuando como donante o aceptores de hidrógeno. Se forman siete interacciones del tipo de enlace hidrógeno en el sistema ampyra-SiO₂(100) (ver Tabla 1); las distancias H – O están comprendidas entre 2.80 Å y 3.33 À (un total de seis interacciones de enlace hidrógeno donde la superficie es aceptor de H) y la distancia de enlace N – H es 2.25 Å (una interacción de enlace hidrógeno donde la superficie es donante de hidrógeno). Por otro lado, solo se observan dos interacciones de enlace hidrógeno cuando la ampyra se absorbe en la superficie de SiO₂(111) (ver Tabla 1); las distancias N – H son 3.02 Å y 3.27 Å respectivamente y la superficie se presenta como donante de hidrógeno. La cara hidroxilada de la βcristobalita (100) tiene una densidad de silanol de 7.9 OH nm⁻², mientras que la cara (111) hidroxilada tiene una densidad de silanol de 4.5 OH nm⁻². [32]. La densidad de



Fig. 2. Vistas lateral y superior de la molécula ampyra adsorbida en la superficie $SiO_2(100)$. Referencia para los átomos: silicio (verde), oxígeno (rojo), nitrógeno (azul), carbono (gris) e hidrógeno (blanco).



Fig. 3. Vistas lateral y superior de la molécula ampyra adsorbida en la superficie $SiO_2(111)$. Referencia para los átomos: silicio (verde), oxígeno (rojo), nitrógeno (azul), carbono (gris) e hidrógeno (blanco).

hidroxilo superficial tiene una influencia importante en los enlaces hidrógeno formados entre la droga y la superficie. La densidad más baja es compatible con la menor cantidad de enlaces hidrógeno formados y la menor estabilidad del sistema. La energía de adsorción no necesariamente aumenta proporcionalmente con el número de enlaces hidrógeno formados. Un punto adicional a resaltar es que el enlace puente hidrógeno formado resulta una interacción más fuerte si su longitud de enlace es más corta. Por otro lado, no se observa una modificación sustancial de la estructura del fármaco para las configuraciones de adsorción más favorables, ya que la geometría de la molécula adsorbida se parece bastante a la de la molécula aislada.

Hemos realizado el gráfico de Densidad de Estados (DOS) del sistema cuando la ampyra se absorbe en la superficie hidroxilada $SiO_2(111)$ (Fig. 4d). Para comparar las densidades de estados, también se muestran las DOS de la superficie $SiO_2(111)$ aislada (Fig. 4e) y del fármaco ampyra aislado (Fig. 4c). Hay bandas asociadas con la interacción entre la ampyra y los orbitales de la sílica. La superposición se presenta dentro del rango de energías de -23 a -24 eV, -13 a -14 eV, -9 a -12 eV y -5 a -7 eV. La ampyra presenta nuevos estados principalmente en el rango de energías de -14 a -21 eV y de -2 a -4 eV.

En general, cuando un fármaco entra en contacto con la matriz de sílica, se establecen interacciones por fuerzas electrostáticas entre las cargas parciales producidas por el movimiento de los electrones en los átomos. La sílica en condiciones normales tiene cargas electrostáticas negativas con zonas uniformes de gran densidad de electrones. Sin embargo, la molécula del fármaco puede cargarse exclusivamente mediante cargas positivas (con déficit de electrones), negativas (rica en electrones) o, lo más habitual, exhibir zonas de carga parcial positiva o negativa en diferentes partes de la molécula. Se entiende que, si las cargas son de igual signo, se rechazarán. Sin embargo, cuando se establecen fuerzas electrostáticas de diferentes signos entre el huésped y la superficie anfitriona, influirá en la retención del fármaco en la matriz de la sílica.

Tabla. 1. Distancias de enlace hidrógeno para la droga ampyra en las superficies $SiO_2(100)$ y $SiO_2(111)$.

Enlaces	Distancias (Å)					
SiO ₂ (100)						
9H–O _{sup}	3.19					
9H–O _{sup}	3.24					
11H–O _{sup}	3.32					
12H–O _{sup}	3.33					
13H–O _{sup}	2.80					
13H–O _{sup}	3.17					
6N–H _{sup}	2.25					
SiO ₂ (111)						
6N–H _{sup}	3.02					
7N–H _{sup}	3.27					

Los cálculos muestran que el intercambio de carga electrónica ocurre principalmente entre los átomos de la ampyra y los grupos hidroxilos más cercanos a la molécula. Cuando la ampyra se adsorbe en la superficie SiO₂(111), la molécula presenta cambios en la carga electrónica, que se muestran en la Tabla 2. Los átomos más involucrados en las interacciones ampyra- SiO₂(111) son 2C, 5C y 9H (ver Tabla 2). Este resultado muestra que hay reducidos estados locales de la ampyra involucrados en la interacción con la superficie SiO₂(111). Los resultados muestran que hay un reordenamiento de carga menor en los átomos de la ampyra y prácticamente no se observan cambios en la estructura electrónica de la superficie.

Hemos calculado la Densidad de Estados (DOS) del sistema cuando la ampyra se absorbe en la superficie hidroxilada SiO₂(100) (Fig. 4a). Para comparar, también se presentan las DOS de la superficie SiO₂(100) aislada (Fig. 4b) y de la molécula ampyra (Fig. 4c) aislada. La superposición entre la superficie y la molécula se produce dentro del rango de energías de -23 a -24 eV, -10 a -14 eV y -5 a -7 eV. La ampyra exhibe nuevos estados principalmente en el rango de energías de -16 a -22 eV y de -8 a -9 eV. En general, la superposición principal se produce de -5 eV a -14 eV, donde los orbitales p del O de la superficie de la sílica interactúan con los orbitales de los átomos de H de la ampyra y esto está de acuerdo con las interacciones puente hidrógeno formadas.

Los cálculos muestran que el reordenamiento de las cargas electrónicas ocurre principalmente entre el anillo de la molécula de ampyra y los grupos hidroxilos más cercanos a la molécula. Cuando la ampyra se adsorbe en la superficie SiO₂(100), la molécula presenta los cambios de carga presentados en la Tabla 3. Los átomos más involucrados en la interacción ampyra–SiO₂(100) son 2C, 3C, 4C, 5C, 6N, 9H y 10H (ver Tabla 3). Después de la adsorción, se produce una reorganización de la carga electrónica en la molécula; en consecuencia, ocurren cambios en la carga parcial. Este resultado muestra que hay más átomos de la ampyra involucrados en las interacciones y esto contribuye con la energía de adsorción más favorable obtenida para el sistema ampyra–SiO₂(100). Por otro lado, la estructura electrónica de los átomos de la sílica superficiales cercanos a la molécula cambia confirmando las interacciones más fuertes entre el fármaco y la superficie (100).

Notablemente el análisis de las cargas de la molécula adsorbida en la superficie $SiO_2(100)$ confirma una vez más que la interacción molécula-superficie se fortalece mediante la adsorción por enlaces hidrógeno. Para la molécula adsorbida en la superficie $SiO_2(111)$, el intercambio de carga es menos significativo confirmando una interacción más débil.

Átomo*	Ampyra aislada	Ampyra– SiO ₂ (111)	Carga neta		
1C	2.6247	2.6151	0.0096		
2C	3.9169	4.1668	-0.2499		
3C	4.0750	4.0677	0.0073		
4C	2.6321	2.6188	0.0133		
5C	3.0690	2.8649	0.2041		
6N	7.8148	7.8223	-0.0075		
7N	7.9576	7.9633	-0.0057		
8H	0.9466	0.9545	-0.0079		
9H	1.0144	0.9605	0.0539		
10H	0.9843	0.9678	0.0165		
11H	0.9637	0.9665	-0.0028		
12H	0.0002	0.0003	-0.0001		
13H	0.0007	0.0004	0.0003		

Tabla. 2. Carga parcial en los átomos de la ampyra aislada y adsorbida en la superficie $SiO_2(111)$.

*Referencias en Fig. 5.

Tabla. 3. Carga parcial en los átomos de la ampyra aislada y adsorbida en la superficie $SiO_2(100)$.

Átomo*	Ampyra aislada	Ampyra– SiO ₂ (100)	Carga neta		
1C	2.6247	2.6321	-0.0074		
2C	3.9169	4.0770	-0.1601		
3C	4.0750	3.9044	0.1706		
4C	2.6321	2.8324	-0.2003		
5C	3.0690	2.8575	0.2115		
6N	7.8148	7.8399	-0.0251		
7N	7.9576	7.9512	0.0064		
8H	0.9466	0.9443	0.0023		
9H	1.0144	0.9610	0.0534		
10H	0.9843	1.0221	-0.0378		
11H	0.9637	0.9476	0.0161		
12H	0.0002	0.0006	-0.0004		
13H	0.0007	0.0001	0.0006		

*Referencias en Fig. 5.



Fig. 4. Densidad de estados (DOS) de (a) la ampyra adsorbida en la superficie $SiO_2(100)$, (b) la superficie $SiO_2(100)$ aislada, (c) la ampyra aislada, (d) la ampyra adsorbida en la superficie $SiO_2(111)$ y (e) la superficie $SiO_2(111)$ aislada.

Se observa una mejor adsorción de la molécula de ampyra en la cristobalita (100) que en la cara (111), lo que puede justificarse a partir de un mayor número de enlaces hidrógeno, algunas longitudes de enlaces hidrógeno más cortas y una redistribución más notable de la carga en la molécula. La adsorción de la ampyra depende en gran medida de la estructura de la superficie del sustrato. La adsorción está condicionada principalmente por la posibilidad de alcanzar la mayor cantidad de enlaces puente hidrógeno con la molécula. La superficie de β-cristobalita (100) con una mayor densidad de hidroxilos (geminales) que proporciona una mayor cantidad de sitios activos potenciales para donar o aceptar H, satisface mejor esta condición.

Entre los años 1990-2001, se ha desarrollado una gran cantidad de estudios sobre el efecto de unión de la ampyra en canales Kv nativos o mutados, que revelaron los mecanismos de bloqueo de la ampyra. Por ejemplo, se observó que la ampyra bloquea el canal Kv solo cuando se encuentra en su forma catiónica protonada (ver Fig. 5) [45]. Además, algunas de las conclusiones se reservan al sitio de unión probable, y cómo la ampyra promueve el bloqueo [46]. El avance real se produjo solo después de que se revelara la estructura del canal Kv, dando conclusiones importantes con respecto a la unión de la aminopiridina [47-49]. Los hallazgos previos donde las aminopiridinas se unen a los canales Kv en una forma catiónica protonada están teóricamente respaldados y explicados. Además, se sugirió que el anillo de piridina desempeña un papel activo en la interacción con el sitio del receptor. Esta interacción con el nitrógeno de piridina protonado puede implicar una interacción catión-p o un enlace de hidrógeno del donante. De hecho, el anillo de piridina se reconoció como un farmacóforo, mientras que un segundo grupo amina, en diferentes posiciones relativas del nitrógeno de piridina, puede formar uno o más enlaces de hidrógeno debido a la simetría C4 de la parte interna del poro en el canal Kv.

Hemos estudiado la especie protonada de la ampyra adsorbida en la superficie de SiO₂(100). La Densidad de Estados (DOS) del sistema cuando la ampyra protonada se absorbe en la superficie hidroxilada SiO₂(100) se puede observar en la Fig. 6. Para

Átomo*	Ampyra protonada aislada	Ampyra protonada– SiO ₂ (100)	Carga neta
Atomo	Ampyra protonada aisiada		
	3.2585	4.5379	-1.2794
1C			
	3 9608	2 4924	1 4684
20	3.3000	2.4524	1.4004
20	0.0004	0.0000	0.0004
	3.9001	3.9622	-0.0621
30			
	3.3136	3.2734	0.0402
4C			
	2 0382	2 0724	-0.0342
50	2.9302	2.5724	-0.0342
50			
	7.8026	7.7951	0.0075
6N			
	7 9623	7 9801	-0.0178
7N	1.0020	1.0001	0.0170
	0.0015	0.0500	0.0115
011	0.9615	0.9500	0.0115
δH			
	0.9556	0.9152	0.0404
9H			
	0.0818	0.0427	0.0301
10	0.9010	0.3427	0.0531
1011			
	0.9576	0.9680	-0.0104
11H			
	0.0003	0.0006	-0.0003
12H	0.0000	0.0000	0.0000
	0.0008	0.0001	0.0007
4011	0.0006	0.0001	0.0007
13 H			
14H	0.0003	0.0007	-0.0004

Tabla. 4. Carga parcial en los átomos de la ampyra protonada aislada y adsorbida en la superficie $SiO_2(100)$.

*Referencias en Fig. 5.

comparar la densidad de estados, también se presenta la DOS de la molécula de ampyra protonada aislada. El sistema es termodinámicamente estable. La energía mínima es de -2.56 eV y ligeramente más alta que la de la ampyra en su forma molecular neutra adsorbida en la superficie SiO₂(100) (Δ E= -2.34 eV). Después de la adsorción, todos los átomos de la molécula ampyra sufren modificaciones de carga electrónica. El análisis de cargas de Bader muestra que los cambios más importantes se producen en los átomos 1C y 2C y también se observan cambios significativos en los otros carbonos del anillo de la molécula (ver Tabla 4). Los hidrógenos unidos a los átomos de carbono también presentan cambios notables. La carga se transfiere desde el nitrógeno protonado (6N) y al hidrógeno unido a éste (14H). Los cambios también están presentes en los átomos 9H y 10H. Shojaie y Dehghan reportan que el HOMO está casi distribuido en toda la molécula de la ampyra cuando se encuentra en su forma molecular neutra, mientras que el LUMO tiene un carácter anti-enlazante y está fuertemente distribuido a través de la molécula con la excepción del grupo NH₂ [50]. En nuestro trabajo, los cálculos muestran que el grupo NH₂ presenta cambios notables en la carga parcial de 7N (2,4 veces la de 6N) cuando la ampyra protonada se adsorbe en la superficie $SiO_2(100)$ (ver Tabla 4).



Fig. 5. El equilibrio de la ampyra en solución acuosa.



Fig. 6. Densidad de Estados (DOS) de la ampyra protonada, aislada (rosa) y adsorbida en la superficie $SiO_2(100)$ (azul).

3.5 CONCLUSIONES

En este capítulo estudiamos la interacción entre el fármaco ampyra y las superficies de β-cristobalita hidroxilada (100) y (111) mediante los cálculos realizados con el programa VASP. Estas dos superficies pueden presentar las dos configuraciones superficiales de silanol observadas esperimentalmente: silanol geminal y silanol aislado y, por lo tanto, representan superficies características de la sílica para la comprensión general de las interacciones fármaco-sílica.

Nuestros cálculos DFT nos permiten comprender los mecanismos y las características de las interacciones que surgen entre el medicamento ampyra y las dos superficies de sílica: SiO₂(111) y SiO₂(100). La adsorción sobre la sílica en los diferentes planos cristalográficos presenta diferencias debido a que la interacción con la ampyra está asociada con la exposición de los grupos silanol de la sílica. Para la interacción ampyra-sílica, se observaron intercambios de carga de la ampyra en ambas superficies, pero las condiciones más favorables para la adsorción se

presentan en la superficie (100) donde el anillo completo de la molécula de ampyra está involucrado en la adsorción, mientras que en la superficie (111), se observa un menor intercambio de carga y menos átomos de la ampyra están involucrados en la adsorción. Los cálculos muestran que la estabilización de los estados electrónicos de la molécula ampyra en la sílica y la transferencia de carga, ocurren principalmente entre la ampyra y los grupos silanol más cercanos, de acuerdo con la formación de las interacciones de enlace hidrógeno. Los resultados indican que los enlaces hidrógeno tienen una influencia importante en la adsorción de la ampyra. En consecuencia, la adsorción en la superficie (100) se observa más favorecida que en la superficie (111) de acuerdo con la mayor densidad de hidroxilos presente en esta superficie.

3.6 REFERENCIAS

- [1] M. Sutliff, Curr. Med. Res. Opin.26 (2010) 109.
- [2] A. R. Salter, G. R. Cutter, T. Tyry, et al., Curr.Med. Res. Opin.26 (2010) 493.
- [3] J. Dunn, Expert Rev. PharmacoeconomicsOutcomesRes. 10 (2010) 433.
- [4] J. Pike, E. Jones, K. Rajagopalan, et al., BMC Neurol., 12 (2012) 94.
- [5] M. H. Sutliff, J. M. Naft, D. K. Stough, J. C. Lee, S. S. Arrigain, F. A.Bethoux, Arch.
- Phys. Med. Rehabil. 89 (2008) 1611.
- [6] M. Yildiz, Int. J. Clin. Pract. 66 (2012) 1088.
- [7] K. V. Ahonen, M. K. Lahtinen, A. M. Valkonen, M. Dračínskýand E. T. Kolehmainen, Steroids 76 (2011) 261.
- [8] D. R. Cornblath, E. J. Bienen, A. R. Blight, Clin. Ther.34 (2012) 1056.
- [9] F. H. Lin, Y. H. Lee, C. H. Jian, J.-M. Wong, M.-J.Shieh, C.-Y.Wang, Biomaterials 23 (2002) 1981.
- [10] J. L. Arias, Molecules 13 (2008) 2340.
- [11] Y. Zhu, T. Ikoma, N. Hanagata and S. Kaskel, Small 6 (2010) 471.
- [12] J. Nawrocki, J. Chromatogr. A 779 (1997) 29.

[13] P. Horcajada, C. Márquez-Alvarez, A. Rámila, J. Pérez-Pariente, M. Vallet-Regí, Solid StateSci. 8 (2006) 1459.

[14] Z. Tao, B. Toms, J. Goodisman and T. Asefa, ACS Nano 4 (2010) 789.

[15] J. S. Park, J. M. Kinsella, D. D. Jandial, S. B. Howell, M. J. Sailor, Small 7 (2011) 2061.

[16] R. F. Popovici, E. M. Seftel, G. D. Mihai, E. Popovici, V. A. Voicu, J. Pharm. Sci.100 (2011) 704.

[17] I.S. Chuang, G. E. Maciel, J. Phys. Chem. B, 101 (1997) 3052.

[18] C. E. Bronnimann, R. C. Ziegler, G. E. Maciel, J. Am. Chem. Soc. 110 (1988) 2023.

[19] D. R. Kinney, I.S. Chuang, G. E. Maciel, J. Am. Chem. Soc. 115 (1993) 6786.

- [20] P. Hoffman, E. Knözinger, Surf. Sci. 188 (1987) 181.
- [21] B. A. Morrow, I. A. Cody, J. Phys. Chem. 80 (1976) 1995.
- [22] B. A. Morrow, I. A. Cody, J. Phys. Chem. 80 (1976) 1998.
- [23] B. A. Morrow, I. A. Cody, J. Phys. Chem. 80 (1976) 2761.
- [24] B. C. Bunker, D. M. Haaland, K. J. Ward, T. A. Michalske, W. L. Smith, J. S.
- Binkley, C. F. Melius, C. A. Balfe, Surf. Sci. 210 (1989) 406.

[25] B. C. Bunker, D. M. Haaland, T. A. Michalske, W. L. Smith, Surf. Sci. 222 (1989)406.

[26] C. J. Brinker, D. R. Tallant, E. P. Roth, C. S. Ashley, J. Non-Cryst. Solids 82 (1982)117.

[27] B. Humbert, J. Non-Cryst. Solids 191 (1995) 29.

[28] A. P. Legrand, The surface properties of silica, Wiley: New York, (1998).

[29] A. P. Legrand, The Chemistry of Silica, Wiley, NewYork, (1979).

[30] I. S. Chuang, G. E. Maciel, J. Phys. Chem. B 101 (1997) 3052.

[31] H. E. Bergna, Advances in Chemistry, American Chemical Society, Washington,

- DC, ch. 10, 234 (1994), and references there in.
- [32] P. Hohenberg, W. Kohn, Phys. Rev. 136 (1964) B864.

[33] W. Kohn and L. Sham, Phys. Rev. 140 (1965) A1133.

[34] P. E. Blochl, Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys. 50 (1994) 17953.

- [35] G. Kresse, J. Furthmüller, Comput. Mater.Sci. 6 (1996) 15.
- [36] G. Kresse, D. Joubert, Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys. 59(3) (1999)1758.
- [37] http://www.vasp.at/.
- [38] J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, Phys. Rev. Lett. 77 (1996) 3865.
- [39] J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, Phys. Rev. Lett. 78 (1997) 1396.
- [40] S. Grimme, J. Comput. Chem. 27 (2006) 1787.
- [41] H. J. Monkhorst, J. D. Pack, Phys. Rev. B: Solid State 13 (1976) 5188.
- [42] I.-S. Chuang, G. E. Maciel, J. Phys. Chem. B 101 (1997) 3052.
- [43] R. F. W. Bader, Atoms in Molecules. A Quantum Theory, Clarendon, Oxford, (1990).
- [44] W. Tang, E. Sanville, G. Henkelman, J. Phys.: Condens. Matter.21 (2009) 084204.
- [45] N. A. Castle, S. Fadous, D. E. Logothetis, G. K. Wang, Mol. Pharmacol. 45 (1994) 1242.
- [46] A. Loboda, C. M. Armstrong, Biophys. J. 81 (2001) 905.
- [47] A. Nino, C. Muñoz-Caro, Biophys. Chem. 91 (2001) 49.
- [48] C. Muñoz-Caro, A. Nino, Biophys. Chem. 96 (2002)1.
- [49] A. Nino, C. Muñoz-Caro, R. Carbo-Dorca, X. Girones, Biophys. Chem. 104 (2003)417.
- [50] F. Shojaie, M. Dehghan, Nanomed. J. 3 (2016) 115.

IV MODIFICACIÓN SUPERFICIAL VS. FUERZA DE ADSORCIÓN: ESTUDIO DE LA DROGA NEDAPLATINO SOPORTADA SOBRE SILICA

4.1 RESUMEN

En este capítulo se estudia la interacción del fármaco nedaplatino con la superficie SiO₂(001) hidratada, deshidratada y funcionalizada con trimetilsilano (TMS), en el marco de la teoría del funcional de la densidad. La molécula nedaplatino se adsorbe espontáneamente sobre la superficie de sílica. La superficie de la sílica previene la degradación del fármaco permitiendo la unión química sin ningún impacto en la estructura de la droga. La adsorción del nedaplatino es gobernada mayoritariamente por interacciones puente hidrógeno en las superficies hidratada y funcionalizada con trimetilsilano (TMS), mientras que el fármaco se estabiliza mediante las interacciones formadas N-O, O-O y la desorción parcial de H en la sílica dehidratada. 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.

4.2. 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. Las drogas basadas en platino son fundamentales en la quimioterapia; 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.

El fármaco anticancerígeno, cisplatino (ver Fig. 1 y Tabla 1), la primera droga basada en platino para tratar tumores, descubierto a finales de 1960, se ha convertido en uno de los agentes más usados para tratar diversas clases de cánceres [1]. Por su actividad citotóxica, el cisplatino ocupa una función central hoy en día para el tratamiento del cáncer [2]. El cisplatino es una de las mejores drogas efectivas contra el cáncer de ovario, testicular, pulmón, cabeza, cuello y vejiga [3]. 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 [4].

La eficacia y aplicación de la droga cisplatino es limitada por su severa toxicidad sistémica. Los efectos adversos causados por las drogas anticancerígenas, como la nefrotoxicidad y ototoxicidad, resultan muy angustiosos para los pacientes y se han desarrollado diferentes estrategias de orientación y entrega para reducir la deficiencia de la quimioterapia basada en platino [5]. A pesar de la amplia aplicación del cisplatino para tratar el cáncer, su eficacia terapéutica, de alguna manera es comprometida por los serios efectos secundarios como las náuseas y los vómitos, así como el desarrollo de resistencia [6-8]. Todos estos inconvenientes han sido, para los científicos, un desafío para superarse e intentar diferentes métodos con el fin de obtener mejor especificidad hacia las células del tumor sin extenderse hacia las células sanas. Nuevos descubrimientos se han publicado en estos años. Se han investigado nanopartículas de oro con el fin de mejorar la actividad citotóxica en

derivados del cisplatino [9]. Las unidades de cisplatino también han sido mezcladas con ácido biliar con el fin de hacerlas más biocompatibles y poder ser dirigidas al cáncer colon rectal [10,11].

El nedaplatino (ver Fig. 1 y Tabla 1), un análogo del cisplatino, fue descubierto en 1983 para proporcionar un tratamiento con efectividad similar al cisplatino pero con una menor toxicidad gastrointestinal y nefrotoxicidad [12]. Se ha seleccionado el nedaplatino porque ha producido mejores resultados que el cisplatino en estudios preclínicos. La prueba de sensibilidad química in vitro sugirió que el nedaplatino tiene una actividad similar o superior a la del cisplatino en el cáncer cervical [13]. Las indicaciones oficiales resultan aplicables para el cáncer de cabeza y cuello, testicular, pulmón, esófago, ovario y cervical. 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 [14]. El efecto combinado del nedaplatino más paclitaxel fue significativamente mayor que el del cisplatino más paclitaxel o carboplatino más paclitaxel ensayado en ratones [15]. Se estableció una línea secundaria de cáncer de pulmón humano que resultó siete veces más resistente a la gemcitabina. 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 contra células de cáncer de ovario humano SK-OV-3 en modelos animales fue sinérgica y superior a otras combinaciones [15]. La optimización de la dosificación y de la administración de los medicamentos contra el cáncer basados en platino en portadores de sílica podría potencialmente minimizar los efectos adversos manteniendo su eficacia [16]. Las propiedades de la superficie de la sílica pueden ser influenciadas por los silanoles de la superficie. Las superficies de sílica pueden alterarse eliminando los grupos silanol [17] o, en cambio, los silanoles de la superficie pueden ser reemplazados por grupos orgánicos que produzcan una superficie hidrófoba y no polar [18-21]. Las

características dependen de los grupos orgánicos agregados a la superficie. De esta manera, la funcionalización de la superficie podría mejorar la adsorción y optimizar las propiedades del portador. Las propiedades diseñadas se pueden lograr por hidrofobización fraccionada o utilizando moléculas orgánicas más grandes que dejan una mayor densidad de silanoles superficiales [22]. En el mundo de la nanotecnología, la modificación de la superficie se puede utilizar en aplicaciones biomédicas que incluyen la ingeniería de tejidos, la administración química y de fármacos, diagnósticos químicos y bioquímicos, nano y microencapsulación para la estabilización, modificación y liberación controlada, formación de películas delgadas y nanoestructuradas y fabricación de materiales avanzados [23-25].

Por lo tanto, es importante desarrollar nuevos sistemas eficaces de administración de fármacos dirigidos a tumores. Las preguntas que necesitan responderse son las siguientes, "¿qué cambios se producen durante la modificación de la superficie? y ¿cómo afectan estos cambios las propiedades de la superficie y, por lo tanto, su interacción con la molécula adsorbida?" Este capítulo describe estudios computacionales del fármaco nedaplatino adsorbido en la superficie SiO₂(001): hidratada, dehidratada y modificada con el grupo trimetilsilano (TMS). Se comparan los resultados obtenidos en el estudio de estas superficies. Sostenemos que una mejor comprensión de las propiedades adsorbentes de la sílica y su superficie modificada dará lugar a muchas más aplicaciones.



Fig.1 Estructura química de los agentes de platino. Referencia para los átomos de nedaplatino (Tabla 2).

cispla	tino
r(Pt-N)	2.05 Å
r(Pt-Cl)	2.33 Å
θ(CI-Pt-CI)	94.1°
θ(N-Pt-N)	97.4°
θ(N-Pt-Cl)	83.9°
nedapl	atino
r(Pt-N)	2.08 Å
r(Pt-O)	1.98 Å
θ(N-Pt-N)	99.6°
θ(O-Pt-O)	85.4°

Tabla 1. Parámetros geométricos (distancia de enlace (r) en Å, ángulo (θ) en grados) para las drogas cisplatino y nedaplatino (cálculos DFT).

4.3 EL SISTEMA DROGA-TRANSPORTADOR

θ(N-Pt-O)

Se aplica el método basado en la teoría del funcional de la densidad (DFT), utilizando el programa computacional Vienna Ab-initio Simulation Package(VASP) [26,27] y se incluyen las interacciones de dispersión a través de la corrección de Grimme –D2 [28] para estudiar la adsorción de la droga nedaplatino en la superficie SiO₂(001).

81.7°

Delle Piane y colaboradores [29] 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 [28, 30, 31] o con un empirismo reducido en varios niveles de precisión que el software requiere [32-35]. 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 [36,37]. 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 [38,39].

Los efectos de intercambio y correlación fueron calculados con la aproximación del gradiente generalizado (GGA), utilizando el funcional desarrollado por Perdew – Burke – Ernzerhof (PBE) [40-45]. La configuración atómica relajada de cada sistema se obtiene cuando la fuerza es menor que 0.04 eV / Å en cada átomo. Se utilizó una malla de punto k de acuerdo al esquema propuesto por Monkhorst-Pack [46] equivalente a 3 x 3 x 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 eV para la superficie de Fermi [47]. Las celdas de las superficie SiO₂(001) hidratada, dehidratada y funcionalizada con TMS contienen 112, 96 y 125 átomos, respectivamente. Se utilizó un espacio de vacío de 30 Å que garantiza que el eje z de la supercelda periódica sea lo suficientemente grande y no se presente interacción 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 [48].

4.4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se consideran varias configuraciones iniciales para encontrar las geometrías de adsorción más favorables del fármaco nedaplatino en las superficies SiO₂(001). La molécula de nedaplatino presenta átomos polares en su estructura molecular. Los átomos de oxígeno y nitrógeno presentan mayor carga negativa; esto significa que la densidad de electrones principalmente se encuentra alrededor de estos átomos, convirtiéndose en sitios potencialmente más favorables para el ataque electrofílico. Los átomos de carbono e hidrógeno poseen carga neutra o positiva y representan centros activos para nucleófilos. Los átomos de platino presentan regiones con potencial positivo y, por lo tanto, son susceptibles a ataques nucleofílicos. Es muy probable que estos átomos de la molécula sean reactivos. Por lo tanto, hemos seleccionado diferentes geometrías en donde estos átomos del nedaplatino están direccionados hacia la superficie y hemos mapeado la ubicación de la molécula en las superficies de sílica, siguiendo diferentes ángulos de rotación (polar y azimutal, a pasos de 20 grados) y realizando la traslación de la molécula a pasos de 0.25 Å. En primer lugar, hemos analizado la adsorción del nedaplatino en la superficie de la sílica hidratada. Tras una optimización estructural completa, se encuentran las

configuraciones estables presentadas en la Fig. 2. Como podemos observar, G1 y G2 son las configuraciones más estables. La interacción molécula-superficie se produce a través de dos y tres enlaces O–H, respectivamente, cuyas distancias son 1.73 Å, 2.70 Å (para G1), 1.53 Å, 1.77 Å y 1.83 Å (para G2). El nedaplatino también se adsorbe en las superficies de la sílica (G2) a través de la interacción entre el átomo de nitrógeno de la molécula y el átomo de hidrógeno de un silanol de la superficie. Las geometrías G3 y G4 solo presentan una interacción de enlace hidrógeno y son menos estables que G1 y G2. Las energías de adsorción obtenidas para ambas configuraciones (G3 y G4) son similares e inferiores a -1.00 eV, lo que implica una interacción débil entre la sílica y el fármaco. En consecuencia, se produce una fisisorción cuando la molécula adopta dichas geometrías.



Fig.2. Geometrías estables para la droga nedaplatino absorbida sobre la sílica hidratada. (Los enlaces hidrógeno se indican con líneas discontinuas).

En una segunda etapa, se analizan los cambios en el proceso de adsorción cuando la superficie de la sílica se funcionaliza con el silano TMS (Fig. 3). Se puede observar la estructura resultante y el tamaño relativo del grupo junto con los silanoles residuales en la superficie. Tras la optimización, se encuentran dos configuraciones estables para el nedaplatino en la superficie funcionalizada (ver Fig. 3). En general, la molécula presenta mayores energías de adsorción en la superficie modificada con TMS que en la superficie de la sílica hidratada. Se forman dos enlaces hidrógeno para ambas configuraciones. Las distancias O-H son 2,69 Å y 2,62 Å para G1, mientras que se obtuvieron distancias de 2,19 Å y 1,91 Å para G2. El nedaplatino se adsorbe sobre la sílica a través de interacciones débiles entre el oxígeno de la molécula y el hidrógeno del grupo TMS. Estas interacciones parecen menos específicas y más distantes que los enlaces hidrógeno formados en la sílica hidratada. La modificación de la superficie con el modificador de silano produce una superficie con cobertura de grupos sililo compacta y más cerrada. El impedimento estérico de la geometría causado por el modificador TMS reduce la posibilidad de que la molécula se localice adecuadamente en la superficie y la energía resultante es mayor. 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.

Finalmente, la dehidratación de la superficie produce cambios notables en la energía de adsorción del nedaplatino. La energía se reduce y presenta mayor estabilidad, las geometrías de adsorción mínimas se pueden ver en la Fig. 4. La adsorción de nedaplatino es más favorable y más fuerte en la sílica dehidratada que en la sílica hidratada y funcionalizada con TMS. Las interacciones entre la molécula y la superficie dehidratada se resumen a continuación. Se presenta una interacción N–O (d = 2.03 Å) y cinco interacciones H–O (d = 1.0, 2.2, 2.3, 2.6, 2.9 Å, respectivamente) para G1. Se presenta una interacción O–O (d = 1.4 Å) y una interacción de enlace hidrógeno (d = 1.3 Å) para G2.



Fig.3. Geometrías estables para la droga nedaplatino absorbida sobre la sílica funcionalizada con TMS. (Los enlaces hidrógeno se indican con líneas discontinuas).



Fig. 4. Geometrías estables para la droga nedaplatino absorbida sobre la sílica dehidratada. (Los enlaces hidrógeno se indican con líneas discontinuas).

La configuración G3 presenta cinco interacciones de enlace hidrógeno (d = 1.73, 1.88, 2.57, 2.78, 3.12 Å, respectivamente) mientras que G4 presenta dos enlaces O-H (d = 2.15 y 2.69 Å, respectivamente). G5 presenta una interacción O-O (d = 2.61 Å) y cinco interacciones de enlace hidrógeno (d = 0.97, 1.82, 2.34, 2.38, 2.50 Å, respectivamente). Además, G1, G2 y G5 presentan la disociación parcial de un hidrógeno del nedaplatino que interactúa con las superficies 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.

En general, no se observan 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. El comportamiento de esta superficie es, por lo tanto, de crucial importancia en la adsorción de la droga, de hecho, permite la unión química sin ningún impacto en la estructura del fármaco.

La densidad electrónica es una herramienta muy útil para encontrar sitios potenciales para reacciones electrofílicas o nucleofílicas y correlacionar, de la misma manera, la transferencia de carga con la efectividad de la adsorción. Para comparar, hemos realizado el análisis de cargas de Bader para la adsorción plana del nedaplatino (G1) en las superficies hidratada, funcionalizada con TMS y dehidratada. El objetivo de este análisis es presentar una predicción de la reordenación de los electrones cuando la molécula (con una geometría similar: plana) se adsorbe en las diferentes superficies. La Tabla 2 muestra la carga en los átomos individuales de la molécula nedaplatino (ver la referencia de los átomos en la Fig. 1). El nedaplatino tiene átomos de nitrógeno y oxígeno, que podrían desprotonarse/protonarse fácilmente, y electrones disponibles para intercambiar. La diferencia de densidad electrónica indica que durante la adsorción se produce un intercambio de carga y una

reorganización de la densidad electrónica de acuerdo con la formación de las nuevas

interacciones.

Tabla 2.	Carga	parcial	en	los	átomos	del	fármaco	nedaplatino	(neda)	aislado) y
adsorbido	en las	superfi	cies	deł	nidratada	(DS	S), hidrata	ada (HS) y fi	uncional	izada c	on
TMS (FS)	. Se ind	lican los	cam	bios	s de carg	a ma	ás importa	antes en la su	perficie	(DS).	

Átomo*	neda	neda - HS	carga neta	neda - FS	carga neta	neda - DS	carga neta
C1	3.1096	3.1263	0.0167	3.2485	0.1389	3.2843	0.1747
C2	1.2666	1.2727	0.0061	1.2362	-0.0304	1.2913	0.0247
H3	0.9824	1.027	0.0446	0.9495	-0.0329	0.9178	-0.0646
H4	0.9857	0.9708	-0.0149	0.982	-0.0037	0.8944	-0.0913
H5	0.0004	0.0006	0.0002	0.0011	0.0007	0.0002	-0.0002
H6	0.0003	0.0001	-0.0002	0.0011	0.0008	0.0002	-0.0001
H7	0.0005	0.0002	-0.0003	0.0013	0.0008	0.0003	-0.0002
H8	0.0003	0.0007	0.0004	0.0022	0.0019	0.0007	0.0004
H9	0.0002	0.0011	0.0009	0.0022	0.0020	0.0004	0.0002
H10	0.0004	0.0009	0.0005	0.0015	0.0011	0.0000	-0.0004
011	7.3744	7.3325	-0.0419	7.347	-0.0274	7.2388	-0.1356
012	7.5966	7.5724	-0.0242	7.574	-0.0226	7.4086	-0.1880
O13	7.8798	7.8788	-0.0010	7.8868	0.0070	7.8654	-0.0144
Pt14	9.1661	9.1894	0.0233	9.1848	0.0187	8.5423	-0.6238
N15	7.8204	7.791	-0.0294	7.8064	-0.0140	7.7354	-0.0850
N16	7.8162	7.7552	-0.0610	7.8035	-0.0127	7.1496	-0.6666

Átomos de oxígeno superficiales (DS)

Antes	Después	carga neta
7.1029	8.0515	0.9486
7.1001	7.5582	0.4581
7.1021	6.9597	-0.1424
7.1008	6.9791	-0.1217

*Referencias en Fig. 1.

Según los cálculos, la distribución de carga cambia cuando el fármaco interactúa con la superficie y dichos cambios tienen lugar principalmente en los átomos del nedaplatino cercanos al sustrato. Cuando el nedaplatino se absorbe en la superficie hidratada, y en la superficie funcionalizada con TMS, se observan cambios en los átomos del nedaplatino, pero estos cambios son pequeños, produciéndose un reordenamiento de electrones. 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. Esto implica que, la densidad electrónica total se encuentra alrededor de estos átomos que interactúan con la superficie dehidratada. 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. Cuando el nedaplatino se absorbe en la superficie hidratada, se observan cambios en el átomo de nitrógeno (N16). Esto confirma la interacción N_{neda}-O_{surperficie} que se forma en G1.

Hemos calculado la Densidad de Estados (DOS) del sistema cuando la molécula de nedaplatino (G1) se adsorbe plana en las superficies hidratada (Fig. 5), dehidratada (Fig. 6) y funcionalizada con TMS (Fig. 7). Además, las densidades de estados de la superficie aislada (sin la molécula adsorbida) y la molécula nedaplatino aislada también se muestran en las Figs. 5–7. Hay bandas asociadas con la interacción entre los orbitales del nedaplatino y la superficie. La superposición de la superficie con la molécula se produce en los rangos de energías: de -25 a -18 eV y -14 a -2 eV (sílica hidratada-nedaplatino), de -25 a -18 eV y de -14 hasta el nivel de Fermi (sílica dehidratada-nedaplatino), de -24 a -20 eV y de -15 a -2 eV (sílica funcionalizada TMS-nedaplatino). La sílica dehidratada presenta cambios más grandes en la gráfica de DOS en comparación con las otras superficies. Aparecen nuevos estados entre -2 eV y el nivel de Fermi (ver Fig. 6). El nedaplatino en la superficie dehidratada contribuye principalmente con nuevos estados en la parte baja de la banda y se puede ver una región con una población continua cerca del 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 también justifica la mayor estabilidad y la interacción más fuerte entre el nedaplatino y la sílica dehidratada.



Fig. 5. Densidad de Estados (DOS) de la droga nedaplatino adsorbida sobre la sílica hidratada, la sílica hidratada aislada y la molécula de nedaplatino aislada.



Fig. 6. Densidad de Estados (DOS) de la droga nedaplatino adsorbida sobre la sílica dehidratada, la sílica dehidratada aislada y la molécula de nedaplatino aislada.



Fig. 7. Densidad de Estados (DOS) de la droga nedaplatino adsorbida sobre la sílica funcionarizada con TMS, la sílica funcionarizada con TMS aislada y la molécula de nedaplatino aislada.
4.5. CONCLUSIONES

Una de las aplicaciones importantes de la nanotecnología es la entrega de medicamentos, en particular, la entrega dirigida de medicamentos. Una comprensión adecuada del comportamiento de la adsorción de las drogas en los portadores es vital para desarrollar vehículos de suministro de drogas a nanoescala.

En este capítulo, 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 evita la degradación del fármaco permitiendo la interacción química sin ningún impacto en la estructura del fármaco. La sílica dehidratada es un vehículo eficiente para el fármaco nedaplatino, debido a las energías de adsorción apreciables obtenidas; mientras que el fármaco interactúa débilmente con la sílica funcionalizada con TMS y se adsorbe 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 de hidrógeno en la sílica dehidratada. Las diferencias en la fuerza de adsorción podrían utilizarse en futuros estudios para controlar la liberación del fármaco, de acuerdo con la optimización de la dosificación y el tiempo de entrega, desarrollando sistemas de focalización basados en material de sílica para la posible entrega farmacológica controlada del fármaco nedaplatino.

4.6. REFERENCIAS

[1] T. Boulikas, A. Pantos, E. Bellis, P. Christofis 5 (2007) 537.

[2] N.J. Wheate, S. Walker, G.E. Craig, R. Qun, Dalton Trans. 39 (2010) 8113.

[3] S. El Kazzouli, N. El Brahmi, S. Mignani, M. Bousmina, M. Zablocka, J.-P. Majoral, Curr. Med. Chem. 19 (2012) 4995.

[4] J.J. Criado, E. Rodríguez-Fernández, J.L. Manzano, A. Alonso, S. Barrena, M.Medarde, R. Pelaez, M.D. Tabernero, A. Orfao, Bioconjug. Chem. 16 (2005) 275.

[5] X. Wang, Z. Guo, Chem. Soc. Rev. 42 (2013) 202.

[6] M. Morris, 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 (1999) 1137.

[7] C. Bokemeyer, H.J. Schmoll, A. Harstrick, Eur. J. Cancer 29 (1993) 924.

[8] T.L. Cornelison, E. Reed, Gynecol. Oncol. 50 (1993) 147.

[9] S. Sánchez-Paradinas, 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 (2014) 8.

[10] R. Paschke, J. Kalbitz, C. Paetz, M. Luckner, T. Mueller, H.-J. Schmoll, H. Mueller,E. Sorkau, E. Sinn, J. Inorg. Biochem.94 (2003) 335.

[11] R. Paschke, C. Paetz, T. Mueller, H.-J. Schmoll, H. Mueller, E. Sorkau, E. Sinn, Curr. Med. I Chem. 10 (2003) 2033.

[12] M. Kartalou, J.M. Essigmann, Mutat. Res. 478 (2001) 1.

[13] M. Shimada, H. Itamochi, J. Kigawa, CancerManage. Res. 5 (2013) 67.

[14] B. Desoize, C. Madoulet, Critic. Rev. Oncol./Hematol. 42 (2002) 317.

[15] T. Boulikas, M. Vougiouka, Oncol. Rep. 10 (2003) 1663.

[16] M. Koshiyama, M. Kinezaki, T. Uchida, M. Sumitomo, Anticancer Res. 26 (2005) 4499.

[17] K. Ajima, T. Murakami, Y. Mizoguchi, K. Tsuchida, T. Ichihashi, S. Iijima, M.Yudasaka, ACS Nano 2 (2008) 2057.

[18] D.R. Halfpenny, D.M. Kane, R.N. Lamb, B. Gong, Appl. Phys. A 71 (2000) 147.

[19] E. Salvador, D. Stephane, R. Mikhail, Baklanov, L. Francesca, E.A. Christine, K.M.Kirschhock, A.M. Johan, Langmuir 24 (2008) 4894.

[20] L. Sangwha, P. Joon-Seo, L.T. Randall, Langmuir 24 (2008) 4817.

[21] M.L. Hair (Ed.), Infrared Spectroscopy in Surface Chemistry, Marcel Dekker, NewYork, 1967.

[22] L.H. Little, Infrared Spectra of Adsorbed Species, Academic Press, London, 1966.

[23] R.P. Bagwe, L.R. Hilliard, Weihong Tan, Langmuir 22 (2006) 4357.

[24] S.L. Tao, K.C. Popat, J.J. Norman, T.A. Desai, Langmuir 24 (2008) 2631.

[25] D. Bozukova, C. Pagnoulle, M.C. De Pauw-Gillet, R. Nadia, R. Jérôme, C. Jérôme, Langmuir 24 (2008) 6649.

[26] http://www.vasp.at/

[27] G. Kresse, J. Hafner, Phys. Rev. B 47 (1993) 558.

[28] S. Grimme, J. Comput. Chem. 27 (2006) 1787.

[29] M. DellePiane, M. Corno, P. Ugliengo, J. Chem. Theory Comput.9 (2013) 2404.

[30] S. Grimme, J. Comput. Chem. 25 (2004) 1463.

[31] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, J. Chem. Phys. 132 (2010) 154104.

[32] M. Dion, H. Rydberg, E. Schroder, D. Langreth, B. Lundqvist, Phys. Rev. Lett. 92 (2004) 246401.

[33] K. Lee, E. Murray, L. Kong, B. Lundqvist, D. Langreth, Phys. Rev. B: Condens.MatterMater. Phys. 82 (2010) 081101.

[34] J. Klimeš, D. Bowler, A. Michaelides, J. Phys.: Condens. Matter 22 (2010) 022201.

[35] J. Klimeš, D. Bowler, A. Michaelides, Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.83 (2011) 195131.

[36] A. Tkatchenko, Adv. Funct. Mater.25 (2015) 2054.

[37] L. Kronik, A. Tkatchenko, Acc. Chem. Res. 47 (2014) 3208.

[38] S. Simonetti, A. Díaz Compañy, E. Pronsato, A. Juan, G. Brizuela, A. Lam, Appl.Surf. Sci. 359 (2015) 474.

[39] A. Díaz Compañy, A. Juan, G. Brizuela, S. Simonetti, Adsorption 23 (2017) 321.

[40] G. Kresse, J. Hafner, Phys. Rev. B 48 (1993) 13115.

[41] G. Kresse, J. Hafner, Phys. Rev. B 49 (1994) 14251.

[42] J.P. Perdew, J.A. Chevary, S.H. Vosko, K.A. Jackson, M.R. Pederson, D.J.Singh, C.Fiolhais, Phys. Rev. B 46 (1992) 6671.

[43] J.P. Perdew, J.A. Chevary, S.H. Vosko, K.A. Jackson, M.R. Pederson, D.J. Singh, C.Fiolhais, Phys. Rev. B 48 (1993) 4978.

- [44] P. Bloch, Phys. Rev. B 50 (1994) 17953.
- [45] G. Kresse, D. Joubert, Phys. Rev. B 59 (1999) 1758.
- [46] H.J. Monkhorst, J.D. Pack, Phys. Rev. B 13 (1976) 5188.
- [47] M. Methfessel, A.T. Paxton, Phys. Rev. B 40 (1989) 3616.
- [48] R.F.W. Bader, Atoms in Molecules A Quantum Theory, Oxford, Clarendon, 1990.

V ESTUDIO DE LA SÍLICA FUNCIONALIZADA PARA EL TRANSPORTE DE LA DROGA AMPICILINA

5.1. RESUMEN

Los nanoportadores son plataformas prometedoras para portar y administrar biomoléculas y así mejorar la eficacia terapéutica de los medicamentos farmacológicos. La ampicilina es un derivado de la penicilina de amplio espectro ampliamente utilizado para tratar varias enfermedades e infecciones. Debido a su gran utilidad y bajo costo, la ampicilina puede utilizarse como un medicamento modelo para estudiar los procesos de adsorción de fármacos en nuevos materiales como la sílica funcionalizada.

Los métodos DFT se han convertido en una herramienta importante para comprender el comportamiento de los materiales durante la adsorción de moléculas en superficies sólidas. En este capítulo mediante cálculos DFT se estudia la adsorción del fármaco ampicilina en las superficies hidroxiladas SiO₂(001) y SiO₂(111). Se analiza la mejora en la adsorción cuando el sistema se funcionaliza con grupos amino y se estudian los cambios en la adsorción de las distintas especies de la ampicilina dependientes del pH del medio.

La molécula de ampicilina se aproxima en ambas superficies digiriendo sus átomos de N y O hacia la superficie, siendo más estable en la superficie SiO₂(001). La estabilidad depende de los enlaces hidrógeno y esto está de acuerdo con la densidad de silanoles de la superficie. La estabilidad de la ampicilina en SiO₂(111) se ve favorecida cuando la superficie está funcionalizada con los grupos amino y se observa

la menor energía de adsorción en presencia de la especie desprotonada a pH básico. Los cambios se atribuyen principalmente a la modificación de la distribución del HOMO-LUMO en comparación con la especie neutra y, en consecuencia, las nuevas interacciones con la superficie funcionalizada que contribuyen con nuevos estados cerca del nivel de Fermi.

5.2. INTRODUCCIÓN

La ampicilina es un derivado de la penicilina de amplio espectro que se obtiene de la acilación del ácido 6-aminopenicilánico. Es una droga bactericida ampliamente utilizada para tratar enfermedades como las infecciones del tracto urinario, otitis media, neumonía, salmonelosis, listeriosis, meningitis, entre otras. La ampicilina es parte de la clase de antibióticos β -lactámicos, estos son los más utilizados en medicina debido a su buena eficacia terapéutica en el bloqueo de las enzimas biosintéticas que forman las paredes celulares de las bacterias. La ampicilina se usa ampliamente debido a su capacidad para tratar infecciones bacterianas tanto gramnegativas como grampositivas [1,2].

Debido a su gran utilidad y bajo costo, la ampicilina puede utilizarse como medicamento modelo para el análisis de los procesos de adsorción en materiales porosos como la sílica, ya que estos son materiales interesantes para la administración de medicamentos [3-8], debido a su gran área superficial [9] que facilita la adsorción de grandes cantidades de drogas sobre y dentro de las nanopartículas, y su buena biocompatibilidad [10]. Los nanoportadores para portar y administrar biomoléculas son plataformas prometedoras para mejorar la eficacia terapéutica de los fármacos químicos. Las nanopartículas de sílica inorgánica ofrecen un gran potencial, ya que pueden sintetizarse fácilmente.

La tasa de adsorción y liberación del fármaco para tales sistemas porosos depende de una gran cantidad de parámetros, tales como: las propiedades estructurales de soporte (composición, morfología, área de superficie específica,

porosidad/ volumen de poros, tortuosidad, tamaños de poros y su distribución), las características del fármaco (estructura, absorción en el soporte, difusividad), las propiedades del fluido biológico simulado que interactúa con el sistema de soporte del fármaco y las condiciones de liberación (pH, temperatura) [11-14].

Diferentes estudios destacaron que tanto la adsorción como la liberación de la ampicilina se ven afectadas por la carga superficial en lugar del tamaño de poro [15]. El estudio detallado de la electroquímica de la superficie de materiales porosos a base de sílica es un factor clave para adaptar la adsorción de la molécula al diseño de dispositivos de administración controlada. Esta característica se ajusta mediante la modificación adecuada de la superficie con un grupo químico funcional con el fin de optimizar las interacciones huesped-superficie [16]. El control cuidadoso de la electroquímica de la superficie a través de la funcionalización determina la adsorción de la molécula. El proceso de funcionalización, por lo tanto, busca modificar la naturaleza de la interacción química huésped-superficie, que puede adaptarse mediante la elección apropiada del grupo orgánico dependiendo de la molécula a transportar y sus aplicaciones [17]. La funcionalización con modificadores adecuados permite incorporar grupos reactivos o pasivos en el soporte poroso para cambiar las propiedades de la superficie del portador (polaridad, morfología, compatibilidad química, etc. [18]) y lograr absorber moléculas huéspedes (por interacciones físicoquímicas). Dichas modificaciones afectan la velocidad de liberación y la especificidad del proceso bajo ciertas condiciones de liberación, lo que lleva a diseñar un sistema de entrega óptimo.

Las zeolitas MCM-41 y MCM-41 modificadas con el grupo aminopropilo se prepararon y utilizaron como sistema de administración de la aspirina [19]. Los resultados muestran que la liberación del fármaco se ve afectada por la cantidad de grupos aminopropilo en la pared del poro y una estructura porosa ordenada, lo que indica que la selección de grupos funcionales orgánicos apropiados y el tiempo de post-tratamiento son favorables para la administración del fármaco [19].

El ácido zoledrónico, el aminoácido L-triptófano y la albúmina de suero bovino se seleccionaron como modelos para estudiar la adsorción molecular y la liberación en la superficie de la sílica mesoporosa funcionalizada SBA-15 [20]. Los autores exponen que el control en la adsorción y liberación de las moléculas en los materiales mesoporosos ordenados está relacionado con la modulación adecuada de la electroquímica de la superficie. Esta característica se ajusta adecuadamente mediante la modificación adecuada de la superficie con grupos químicos funcionales para optimizar las interacciones [20].

Bahrami y colaboradores estudiaron la superficie de nanorods de la zeolita SBA-15 funcionalizada con grupos amino para la adsorción y liberación de gemcitabina [21]. Los resultados revelan que la funcionalización de la superficie conduce a la mejora de la capacidad de carga del fármaco, en comparación con los nanorods SBA-15 sin funcionalizar, debido a la fuerte interacción entre el fármaco y el material funcionalizado. Por otro lado, la tasa de liberación del fármaco de las muestras funcionalizadas se observa dependiente del pH del medio [21].

BudiHartono y colaboradores [22] estudiaron la síntesis de la sílica mesoporosa funcionalizada con grupos amino para la bioadsorción de enzimas de celulosa, albúmina de suero bovino (BSA) y proteínas. La sílica mesoporosa modificada mostró una capacidad de adsorción de BSA ocho veces mayor que la de la sílica no modificada, y esto se le atribuye a los grupos amino en la superficie de la sílica que generan fuertes interacciones electrostáticas con la proteína.

Halamová y colaboradores estudiaron la sílica mesoporosa SBA-15, modificada con el grupo amino y sin modificar, cargada con el fármaco antiinflamatorio naproxeno [23]. Los resultados obtenidos muestran que el fármaco podría cargarse con éxito en la matriz mesoporosa SBA-15, así como en la sílica modificada. La cantidad adsorbida en el material no modificado y modificado fue similar, pero la tasa de liberación del naproxeno de la muestra modificada con los grupos amino fue menor en comparación

con la muestra de SBA-15 no modificada, debido a las interacciones del fármaco con los grupos aminopropilo.

El objetivo de este capítulo es aportar a la comprensión del mecanismo de adsorción de la ampicilina en la sílica no modificada y funcionalizada con el grupo amino. Con este propósito, comparamos el comportamiento de dos planos característicos de la sílica en la adsorción del fármaco ampicilina y analizamos la mejora de la adsorción mediante la funcionalización analizando el efecto sobre la estructura electrónica, los orbitales de frontera del fármaco y la densidad de estados de los sistemas estudiados.

5.3. EL SISTEMA DROGA-TRANSPORTADOR

Se realizaron los cálculos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) para el estudio de las propiedades estructurales y electrónicas del sistema empleando el programa VASP [24] y el método de PAW (Projector-augmented wave) para las interacciones iónicas. Los efectos de intercambio y correlación fueron calculados con la aproximación del gradiente generalizado (GGA), utilizando el funcional desarrollado por Perdew – Burke – Ernzerhof (PBE). Se aplicó además la corrección de Grimme –D2. La energía de corte de las ondas planas fue fijada en 500 eV. Se utilizó una malla de punto k de acuerdo al esquema propuesto por Monkhorst-Pack equivalente a 3 x 3 x 1 para la zona de Brillouin, que permite la convergencia de la energía y de las fuerzas.

Los modelos de las superficies SiO₂ (111) y (001) se obtuvieron del bulk de la β -cristobalita, las superficies fueron saturadas con grupos hidroxilo (Si-OH) y optimizadas. El resultado es una superficie de sílica cuya densidad de silanol está cerca al valor experimental para una superficie completamente hidroxilada. La superficie se representó con una celda repetida periódicamente que contiene cinco capas de átomos separados en la dirección normal por una región de vacío; mientras que se utilizó una celda de (20 x 20 x 20) Å³ para obtener la energía de la molécula. La

molécula se colocó en un lado de la celda de sílica y su geometría se optimizó por completo junto con las tres capas superiores de la superficie. La energía del sistema se calculó como la energía de la molécula adsorbida en la superficie de sílica ((001) o (111)) menos la suma de la superficie de sílica aislada ((001) o (111)) y la energía de la molécula aislada, respectivamente, donde el valor negativo para la energía resultante indica un proceso exotérmico. La visualización de los resultados gráficos se realizó utilizando el programa Gauss View 05 [25]. Se utilizaron las geometrías optimizadas para el análisis de los orbitales de frontera (FMO). También se calcularon la Densidad de Estados (DOS) y el intercambio de carga de Bader.

5.4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La molécula ampicilina tiene heteroátomos tales como azufre, oxígeno, nitrógeno y anillos de carbono en su estructura molecular (Fig. 1). Los átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno tienen una mayor densidad de carga electrónica, convirtiéndose en sitios favorables para el ataque electrofílico, y algunos átomos como el azufre le otorgan cierto impedimento estérico. En consecuencia, se tomaron diferentes orientaciones de la molécula en las superficies hidroxiladas $SiO_2(111)$ y SiO₂(001) para obtener la geometría de adsorción óptima. Después de la optimización estructural, hemos detectado tres geometrías estables, que denominamos F1, F2 y F3. Las configuraciones estables en la superficie hidroxilada $SiO_2(001)$ se presentan en la Fig. 2. Se puede observar que F3 es la más estable, correspondiente a la energía de adsorción de -3.33 eV. En F3, la interacción principal molécula-superficie ocurre a través de los enlaces O-H y N-H especificados en la Tabla 1. Se puede observar que las distancias extremas (la más corta y la más extensa) son 1.63 Å y 3.37 Å, respectivamente. Cuando se compara con los resultados obtenidos para la molécula de ampicilina adsorbida en la superficie hidroxilada SiO₂(111) (ver Fig. 3), la geometría más estable también es F3, la configuración es similar a la obtenida para la superficie SiO₂(001), sin embargo, la energía de adsorción es -1.26 eV, que es casi tres veces



Fig. 1. Molécula de ampicilina (referencias para los átomos de la Tabla 1 y Tabla 2).

mayor. Solo se forman tres enlaces hidrógeno a distancias O–H de 2.09 Å, 2.95 Å y 3.15 Å, respectivamente; en consecuencia, se presenta menos estable. Las dos caras principales propuestas de la β -cristobalita (SiO₂) poseen los dos tipos de grupos de silanol identificados experimentalmente en la superficie de la sílica amorfa, a saber, el silanol ailado, un solo grupo OH unido a un Si de la superficie, típico de la superficie SiO₂(111) y, el silanol geminal, dos grupos OH unidos a un mismo átomo de Si, que es típico de la superficie SiO₂(001). La cara hidroxilada SiO₂(001) tiene una densidad de silanol de 7,9 OH nm² mientras que la cara hidroxilada SiO₂(001) tiene más silanoles expuestos que la superficie SiO₂(111) y eso facilita las interacciones entre la molécula y la superficie, es decir, la formación de enlaces hidrógeno.





Fig. 2. Vistas laterales de la adsorción de la molécula ampicilina en la superficie SiO₂(001).





ΔE=-1.26eV **F3**



Enlaces	Distancias (A)
O–H	3.26
	3.07
	3.03
	2.97
	2.81
	2.43
	2.08
	1.91
	1.63
N–H	3.54
	3.37
	3.25
	3.11

Tabla 1. Interacciones de enlace hidrógeno formadas entre la molécula ampicilina y la superficie hidratada $SiO_2(001)$ (F3).

En la segunda etapa, para revertir esta diferencia de estabilidad entre las superficies, se analizan los cambios en la adsorción cuando la superficie SiO₂(111) se funcionaliza con el grupo amino (–NH₂). Se puede observar que la modificación de la superficie aumenta la fuerza de los enlaces hidrógeno formados, disminuyendo la energía de adsorción (-1.76 eV) y dando lugar a la interacción principal que tiene lugar entre el grupo funcional –NH₂ y el grupo –COOH de la ampicilina. La interacción electrostática atractiva entre los grupos amino del material funcionalizado SBA-15–NH₂ y los grupos carboxilato de la ampicilina se observó claramente en el espectro experimental de FTIR [26], y resulta comparable con nuestros resultados. La Tabla 2 muestra los cambios en la carga de la ampicilina en la superficie sin funcionalizar y funcionalizada. La estructura electrónica tiene una relación fundamental con la reactividad; un mapa general de la densidad electrónica para el sistema funcionalizado se puede observar en la Fig. 4.



Fig. 4. Vista lateral de la molécula de ampicilina adsorbida en la superficie $SiO_2(111)$ funcionalizada. Se muestra la densidad electrónica total.

La estructura de la ampicilina depende en gran medida del pH. En soluciones ácidas (pH <2.9) presenta un carácter catiónico, a un pH entre 2.9 y 7.2 muestra una estructura de ión híbrido, y a pH> 7.2 predomina una estructura aniónica [27]. En consecuencia, en una tercera etapa, para evaluar los cambios que se producen en la adsorción con los cambios de pH, el fármaco se desprotona y en consecuencia pueden observarse modificaciones importantes en la distribución de la carga de la ampicilina (Tabla 3). Como es conocido, el orbital molecular ocupado más alto (HOMO) y el orbital molecular desocupado más bajo (LUMO) son los principales participantes durante la adsorción. En la Fig. 5 se puede observar que la ampicilina neutra tiene sus orbitales de frontera ubicados en el grupo –COOH; sin embargo, en la ampicilina desprotonada estos orbitales se localizan en el grupo –COO⁻ y, además, en el anillo aromático que genera otro sitio potencial para unirse con la superficie. Cuando la especie desprotonada se adsorbe en la superficie, la energía de adsorción es de - 2.68 eV, con lo que puede observarse que el sistema presenta una mayor estabilidad. Claramente, la superficie funcionalizada con el grupo amino cargado positivamente

Átomo	ampicilina	SiO ₂ (111)	Carga	SiO ₂ (111)-	Carga
C 1	6.0240	-ampicilina		NH2-ampicilina	
51	0.0240	0.0128	0.0112	5.9992	-0.0004
02	7.8990	7.8855	0.0155	7.8994	-0.0037
03	7.8980	7.9030	-0.0044	7.9023	-0.0063
04	/.8865	7.8894	-0.0029	7.8928	-0.0286
05	7.8520	7.8822	-0.0302	7.8806	0.0814
N6	7.7777	7.7043	0.0734	7.6963	-0.0155
N/	7.8879	7.8939	-0.0060	7.9034	-0.0304
N8	7.2793	7.3158	-0.0365	7.3097	-0.0506
<u>C9</u>	3.2723	3.3236	-0.0513	3.3229	-0.0311
C10	3.9956	4.0325	-0.0369	4.0267	-0.1434
C11	3.1041	3.2112	-0.1071	3.2475	-0.0187
C12	3.1054	3.1540	-0.0486	3.1241	-0.0468
C13	1.1205	1.1811	-0.0606	1.1673	0.0667
C14	4.0504	4.0857	-0.0353	3.9837	-0.0178
C15	4.0278	4.0307	-0.0029	4.0456	0.0252
C16	1.3210	1.2897	0.0313	1.2958	0.0423
C17	1.2489	1.2473	0.0016	1.2066	0.1147
C18	3.6785	3.5323	0.1462	3.5638	0.0058
C19	3.9717	3.9667	0.0050	3.9659	-0.0232
C20	4.0663	4.0920	-0.0257	4.0895	-0.0530
C21	4.0501	4.1021	-0.0520	4.1031	0.0238
C22	3.9875	3.9613	0.0262	3.9637	0.0863
C23	4.0987	3.9837	0.1150	4.0124	-0.1686
C24	3.9466	4.1409	-0.1943	4.1152	0.0002
H25	0.0006	0.0006	0.0000	0.0004	0.0002
H26	0.0005	0.0003	0.0002	0.0003	0.0002
H27	0.0007	0.0005	0.0002	0.0005	0.0005
H28	0.0006	0.0001	0.0005	0.0001	0.0218
H29	0.9157	0.8885	0.0272	0.8939	0.0749
H30	0.9592	0.9012	0.0580	0.8843	0.0599
H31	0.9115	0.8345	0.0770	0.8516	0.0035
H32	0.9783	0.9854	-0.0071	0.9748	0.0485
H33	0.9704	0.9179	0.0525	0.9219	-0.0777
H34	0.9631	0.9328	0.0303	1.0408	-0.0289
H35	0.9668	0.9885	-0.0217	0.9957	-0.0426
H36	0.9519	1.0037	-0.0518	0.9945	0.0941
H37	0.9882	0.8964	0.0918	0.8941	-0.0587
H38	0.9752	1.0381	-0.0629	1.0339	-0.0268
H39	0.9590	0.9840	-0.0250	0.9858	0.0034
H40	0.9699	0.9689	0.0010	0.9665	0.0573
H41	1.0359	0.9784	0.0575	0.9786	0.0306
H42	0.9455	0.9158	0.0297	0.9149	0.0432
H43	0.9563	0.9110	0.0453	0.9131	0.0000

Tabla 2. Carga parcial de los átomos para el fármaco ampicilina aislado y adsorbido en las superficies $SiO_2(111)$ sin funcionalizar y funcionalizada.

Tabla 3.	Carga	parcial	de los	átomos	para e	l fármaco	ampicilina*	aislado y	adsorbido	en la
superfici	e funcior	nalizada	3 SiO ₂ (1	111).						

Átomo	ampicilina*	SiO ₂ (111)- NH ₂	Carga	
	_	– ampicilina*	Intercambiada	
S 1	5.9782	6.0421	-0.0639	
O2	7.8625	7.8628	-0.0003	
03	7.6433	7.8302	-0.1869	
O4	7.5910	7.7894	-0.1984	
O5	7.8607	7.8764	-0.0157	
N6	7.0907	7.1608	-0.0701	
N7	7.8473	7.9004	-0.0531	
N8	7.8292	7.3061	0.5231	
C9	3.8221	3.7958	0.0263	
C10	3.9971	4.0075	-0.0104	
C11	3.3533	3.4044	-0.0511	
C12	3.2255	3.1431	0.0824	
C13	1.1183	1.1471	-0.0288	
C14	4.0526	3.9626	0.0900	
C15	4.0323	3.9481	0.0842	
C16	1.0839	0.9430	0.1409	
C17	1.2524	1.2080	0.0444	
C18	3.0515	3.6428	-0.5913	
C19	3.9762	3.9580	0.0182	
C20	4.0660	4.0929	-0.0269	
C21	4.0352	4.1018	-0.0666	
C22	4.0954	3.9771	0.1183	
C23	4.1239	3.9819	0.1420	
C24	3.9388	4.0020	-0.0632	
H25				
H26	0.0005	0.0002	0.0003	
H27	0.0011	0.0003	0.0008	
H28	0.0008	0.0001	0.0007	
H29	0.9184	0.9224	-0.0040	
H30	0.8781	0.8955	-0.0174	
H31	0.8075	0.8788	-0.0713	
H32	0.9797	0.9712	0.0085	
H33	0.9751	0.9856	-0.0105	
H34	0.9336	1.0047	-0.0711	
H35	0.9681	1.0502	-0.0821	
H36	0.9501	0.9973	-0.0472	
H37	0.9730	0.9424	0.0306	
H38	0.9660	0.9562	0.0098	
H39	0.9550	0.9788	-0.0238	
H40	0.9762	0.9608	0.0154	
H41	0.9123	0.9881	-0.0758	
H42	0.9366	0.9274	0.0092	
H43	0.9407	1.0441	-0.1034	

* especie de la ampicilina desprotonada



(a)



(b)

Fig. 5. Orbitales HOMO y LUMO de la molécula ampicilina (a) neutra y (b) desprotonada.

facilita la adsorción de la molécula cargada negativamente. Se puede confirmar que la incorporación de grupos amino en la superficie de la sílica proporciona a la ampicilina un entorno circundante propicio para su adsorción. Los estudios experimentales en muestras de las zeolitas SBA-15 y MCM-41 mostraron una tendencia similar, es decir, la carga superficial es cercana a cero a pH ácido y se vuelve negativa para pH> 6 [26]. Como resultado de la funcionalización, la densidad de carga superficial de la muestra SBA-15–NH₂ se vuelve altamente positiva a valores de pH ácidos. Al valor de pH utilizado para inmovilizar la ampicilina (pH = 7,4), las zeolitas SBA-15 y MCM-41 tienen una carga superficial ligeramente negativa, mientras que la zeolita funcionarizada SBA-15–NH₂ tiene una carga superficial muy positiva. A ese pH, la ampicilina tiene una carga neta negativa. Por lo tanto, su adsorción en la muestra SBA-15–NH $_2$ implicaría interacciones electrostáticas atractivas. El uso del pH como iniciador de la liberación en sistemas de liberación receptivos incentivados podría utilizarse basándose en el hecho de que ciertos tejidos del cuerpo presentan un pH ligeramente más ácido, como los tejidos tumorales o inflamatorios, que la sangre o el tejido normal. Por lo tanto, este tipo de sistema de liberación incentivado podría realizar un patrón de liberación controlada selectiva en el sitio. La propiedad alcalina propia de la superficie funcionalizada con el grupo amino juega un efecto importante en la tasa de liberación de la ampicilina. La velocidad de liberación del fármaco en las superficies funcionalizadas con -NH₂ depende del pH. Esto muestra claramente que la adsorción de la ampicilina podría controlarse a través del pH de las soluciones junto con la utilización de un transportador de sílica funcionalizado con el grupo amino.

Hemos calculado la Densidad de Estados (DOS) del sistema (F3) cuando la ampicilina, neutra y desprotonada, se adsorbe en la superficie $SiO_2(111)$ funcionalizada con $-NH_2$. Además, las densidades de estados de la superficie aislada (sin la molécula adsorbida) y la molécula ampicilina, neutra y desprotonada, aislada también se muestran en la Fig. 6. Hay bandas asociadas con la interacción entre los orbitales de la ampicilina y la superficie. La superposición de la superficie con la



Energía (eV)

Fig 6. Densidad de Estados (DOS) de la molécula ampicilina (neutra y desprotonada) adsorbida sobre la superficie $SiO_2(111)$ funcionalizada. Para comparar, la zona cercana al nivel de Fermi esta destacada. También se muestran las DOS de las superficies y la molécula aislada.

molécula se encuentra principalmente en el rango de energías de -24 a -20 eV y -13 a -5 eV (adsorción de ampicilina neutra), y de -24 a -20 eV, -13 a -5.5 eV y -1.5 al nivel de Fermi (adsorción de la ampicilina desprotonada). La ampicilina desprotonada presenta cambios mayores en el gráfico de DOS en comparación con la ampicilina neutra. Las interacciones de la ampicilina desprotonada con la superficie contribuyen principalmente con nuevos estados en la parte de la banda cerca del 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 genera una mayor estabilidad y una interacción más fuerte entre la ampicilina desprotonada y la superficie SiO₂(111) funcionalizada con –NH₂.

La cuantificación de la ampicilina inmovilizada y liberada se analizó mediante espectroscopía UV-Vis [26]. Las cargas máximas fueron de 237 mg/g para la zeolita SBA-15 y de 333 mg/g para la zeolita funcionarizada SBA-15–NH₂. Las matrices de sílica difieren principalmente por la carga superficial. Los autores sugieren que la carga podría estar relacionada con la densidad de carga superficial del adsorbente. A pH 7.4, el fármaco ampicilina está cargado negativamente y probablemente prefiere interactuar con la zeolita SBA-15–NH₂ en lugar de la SBA-15 ligeramente cargada negativamente. Del mismo modo, la liberación de la ampicilina se ve afectada por las interacciones superficiales. Se encuentra una liberación rápida desde la muestra de sílica SBA-15, mientras que se obtiene una liberación sostenida de la muestra SBA-15–NH₂. Los autores reportan que esto podría ocurrir debido a la interacción atractiva entre el grupo amino protonado (+) de la zeolita funcionarizada SBA-15–NH₂ y el grupo carboxilato (-) de la ampicilina. Nuestros resultados computacionales están de acuerdo con esa predicción.

Singh y colaboradores estudiaron el desarrollo de nanotubos de sílica mesoporosa (mSiNT) para la administración de fármacos [28]. Se seleccionaron tres modelos biológicos para probar la eficacia de estos nanotubos para el suministro de los fármacos: sodio (Na) -ampicilina como fármaco modelo, citocromo C como proteína

modelo y ARN (siRNA) como modelo para suministro de ácido nucleico. Se midió la capacidad de carga y el perfil de liberación del nanoportador. Si bien la superficie del nanotubo de sílica mesoporoso preparado (mSiNT) era altamente negativa (228 mV), una funcionalización con aminas hizo que la superficie fuera altamente positiva (+32 mV), lo que proporcionó un lugar conmutable para la carga selectiva de moléculas dependiendo de la carga superficial. En efecto, las moléculas se cargaron en el transportador mSiNT de forma selectiva, teniendo en cuenta su carga molecular. La ampicilina y el citocromo C se liberaron en un corto tiempo, es decir, dentro de los dos días; mientras que siRNA se liberó por un tiempo prolongado de hasta siete días. El efecto retardado para la liberación de la ampicilina adsorbida por el portador de sílica mesoporoso modificado con el grupo amino es manifiesto. Con base en nuestro estudio, podemos predecir que los enlaces COO⁻ – N⁺ formados entre la molécula ampicilina y los grupos amino en la superficie causarán una tasa de liberación retardada de la ampicilina. Un efecto retardado similar ha sido discutido por Muñoz y colaboradores [29], en la que el efecto de liberación retardada del fármaco se atribuye parcialmente a la interacción culombiana entre los grupos aminopropiloprotonados en la mesoestructura y los aniones carboxilato del ibuprofeno. Estudiando a la sílica modificada con grupos carboxílicos en la entrega controlada del fármaco famotidina, resultados similares han sido reportados por Tang y colaboradores [30].

5.5. CONCLUSIONES

Los estudios DFT junto con la experimentación pueden dilucidar los fenómenos que tienen lugar durante la adsorción para aportar al conocimiento y desarrollo de materiales novedosos. Los nanoportadores porosos se presentan como plataformas prometedoras para mejorar la eficacia terapéutica de los medicamentos farmacológicos. Debido a su gran utilidad y bajo costo, la ampicilina puede utilizarse como un medicamento modelo para el estudio de la adsorción del fármaco en nuevos materiales porosos como la sílica funcionalizada con el grupo amino. Nuestro estudio DFT muestra que la molécula de ampicilina se aproxima en ambas superficies dirigiendo sus átomos de N y O hacia la superficie, siendo más estable en la superficie SiO₂(001). La estabilidad depende de los enlaces hidrógeno formados y esto está principalmente de acuerdo con la densidad de silanoles de la superficie. La estabilidad de la ampicilina en la superficie SiO₂(111) se ve favorecida cuando la superficie está funcionalizada con el grupo amino, y se observa la menor energía de adsorción en presencia de la especie de la ampicilina desprotonada, a pH básico. Hemos corroborado que los cambios se atribuyen principalmente a la modificación de la distribución del HOMO-LUMO en comparación con la especie neutra y, en consecuencia, las nuevas interacciones con la superficie funcionalizada que contribuyen con nuevos estados en la zona de la DOS cercana al nivel de Fermi.

5.6. REFERENCIAS

[1] M. Catauro, F. Papale, G. Roviello, C. Ferone, F. Bollino, M. Trifuoggi, C. Aurilio. J. Biomed. Mater. Res Parte A (2014) 3087.

[2] P. Huiras, J.K. Logan, S. Papadopoulos, D. Whitney. Pharmacotherapy, Vol. 32, (2012) 1006.

[3] D. Molina-Manso, M. Manzano, J.C. Doadrio, G. Del Prado, A. Ortiz-Pérez,
M.Vallet-Regì, E. Gòmez-Barrena, J. Esteban. Int. J. Antimicrob. Agents 40 (2012)
252.

[4] V. Mamaeva, C. Sahlgren, M. Lindén. Adv. Drug Deliv. Rev. 65 (2013) 689.

[5] A. Baeza, M.Colilla, M.Vallet-Regí. Drug Deliv.12 (2015) 319.

[6] L. Maggini, I. Cabrera, A. Ruiz-Carretero, E.A. Prasetyanto, E. Robinet, L. De Cola.Nanoscale 8 (2016) 7240.

[7] E. Noseda Grau, G. Román, A. Díaz Compañy, G. Brizuela, A. Juan, S. Simonetti. Appl. Surf. Sci. 465 (2019) 693.

[8] V. Nairi, L. Medda, M. Monduzzi, A. Salis. J. Colloid Interface Sci. 497 (2017) 217.

[9] B. Lebeau, A. Galarneau, M. Linden. Chem. Soc. Rev. 42 (2013) 3661.

[10] S.P. Hudson, R.F. Padera, R. Langer, D.S. Kohane. Biomaterials 29 (2008) 4045.

[11] C.X. Lin, S.Z. Qiao, C.Z. Yu, S. Ismadji, G.Q. Lu, Micropor. Mesopor. Mater. 117(2009) 213.

[12] P. Horcajada, A. Ramila, J. Perez-Pariente, M. Vallet-Regi, Micropor. Mesopor.Mater. 68 (2004) 105.

[13] L. Ji, A. Katiyar, N.G. Pinto, M. Jaroniec, P.G. Smirniotis, Micropor. Mesopor. Mater. 75 (2004) 221.

[14] X. Li, L. Zhang, X. Dong, J. Liang, J. Shi, Micropor. Mesopor. Mater. 102 (2007)151.

[15] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B.Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R.Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, et al.Gaussian09; Revision C.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, USA, 2010.

[16] A. Nieto, F. Balas, M. Colilla, M. Manzano, M. Vallet-Regí, Micropor. Mesopor. Mater 116 (2008) 4.

[17] Arcos, M. Vallet-Regí, F. Balas. Angewandtechemie 46 (2007) 7548.

[18] A. Stein, B.J. Melde, R.C. Schroden, Adv. Mater. 12 (2000) 1403.

[19] W. Zeng, X.-F.Qian, Y.-B. Zhang, J. Yin, Z.-K. Zhu, Mater. Res. Bull. 40 (2005) 766.

[20] A. Nieto, M. Colilla, F. Balas, María Vallet-Regi, Langmuir 26 (2010) 5038.

[21] Z. Bahrami, A. Badiei, G. M. Ziarani, J Nanopart Res 17 (2015) 125.

[22] S. BudiHartono, S.Z. Qiao, K. Jack, B.P. Ladewig, Z. Hao, G. Qing Lu, Langmuir 25 (2009) 6413.

[23] D.Halamová, M. Badaničová, V. Zeleňák, T. Gondová, U. Vainio, Appl. Surf.Sci.256 (2010) 6489.

[24] http://www.vasp.at/

[25] D. Roy, K. Todd, M. John, Gauss View; Version 5; Semichem, Inc.: Shawnee Mission, KS, USA, 2009.

[26] V. Nairi, L. Medda, M. Monduzzi, A. Salis, J. Colloid Interface Sci. 497 (2017) 217.

[27] V.G. Alekseev, I.A. Volkova, Russ. J. Gen. Chem. 73 (2003) 1616.

[28] R. K. Singh, T.-H.Kim, J.-J.Kim, E.-J.Lee, Jonathan C. Knowles, H.-W.Kim, RSC Advances, 3 (2013) 8692.

[29] B. Muñoz, A. Rámila, J. Pérez-Pariente, I. Díaz, M. Vallet-Regí, Chem.Mater. 15 (2003) 500.

[30] Q. Tang, Y. Xu, D. Wu, Y. Sun, J. Solid State Chem. 179 (2006) 1513.

VI ESTUDIO COMPARATIVO DE LA DROGA 5-FLUOROURACILO ADSORBIDA SOBRE SILICA Y GRAFENO

6.1. RESUMEN

La degradación del catéter en la administración del fármaco 5-fluorouracilo (5-FU) puede reducirse aplicando recubrimientos protectores sobre la superficie interna / externa de los catéteres. Nuestros resultados computacionales DFT sobre la energía de enlace, el intercambio de carga y la densidad de estados de la droga 5-FU adsorbida sobre la superficie de la sílica y el grafeno, confirman interacciones débiles entre el fármaco y los adsorbentes que podrían favorecer la desorción de la droga durante la administración. Las superficies de sílica y grafeno no reaccionan con la molécula comportándose como materiales inertes y el fármaco no sufre degradación ni altera su estructura durante la adsorción en ambos materiales. Estas condiciones, además de la biocompatibilidad y las propiedades antimicrobianas de estos materiales, sugieren que la sílica y el grafeno podrían utilizarse como prometedores recubrimientos para aplicaciones biomédicas.

6.2. INTRODUCCIÓN

El 5-fluorouracilo (5-FU) es uno de los fármacos citotóxicos más utilizados en la destrucción terapéutica de tumores sólidos en muchos órganos [1-6]. Es un medicamento anti-metabolito y actúa como inhibidor de la síntesis. Aunque se ha utilizado en la práctica clínica durante más de 50 años y sigue siendo un agente antitumoral importante, tiene la desventaja de que presenta efectos secundarios importantes, como la toxicidad gastrointestinal, dando lugar a diferentes problemas de

entrega. La biodisponibilidad del 5-fluorouracilo después de la dispensación oral es incompleta y muestra una alta imprevisibilidad interindividual. Esta pobre biodisponibilidad sistémica hace que la ruta oral sea demasiado impredecible para uso médico. La vía de administración rectal parece ser incluso menos efectiva que la oral.

En la actualidad, la administración de 5-FU en el cuerpo humano generalmente se logra a través de un catéter venoso central. Los catéteres están hechos de materiales poliméricos como el poliuretano y la silicona [7] y son propensos a la degradación cuando entran en contacto con fluidos corporales o medicamentos agresivos como la droga 5-FU [8, 9]. La degradación puede reducirse aplicando recubrimientos protectores sobre las superficies internas / externas de los catéteres [10, 11]. Los materiales de sílica y grafeno podrían ser materiales de recubrimiento prometedores debido a su baja reactividad y sus propiedades antimicrobianas.

Elegimos el grafeno porque es químicamente inerte, y ha atraído la atención como capa protectora delgada para otras aplicaciones [12-14]. Sin embargo, su potencial como material de recubrimiento en los sistemas de administración de fármacos quimioterapéuticos no se ha estudiado suficientemente aún. El grafeno es un material biocompatible con baja toxicidad [15, 16]. A diferencia de muchos metales, la liberación accidental de pequeñas cantidades de un recubrimiento de grafeno en un paciente es menos preocupante que una liberación similar de materiales de recubrimiento alternativos. Por otro lado, la sílica posee ventajas únicas como vehículo de administración de fármacos, entre ellas posee una excelente biocompatibilidad, hidrofobicidad, estabilidad sistémica y resistencia a los cambios de pH [17].

En la actualidad, se están realizando grandes esfuerzos para superar los problemas de entrega, creando formas alternativas con la finalidad de administrar las drogas en el cuerpo humano disminuyendo los efectos secundarios [18]. En este capítulo, comparamos dos materiales para la administración del fármaco 5-FU: el grafeno [19] y la sílica [20]. Se presenta un estudio computacional detallado de la energía de adsorción, la estructura electrónica, la densidad de estados y el

intercambio de cargas del fármaco adsorbido en estos materiales. Se considera que una mejor comprensión de las propiedades de adsorción de estos adsorbentes conducirá al avance en las aplicaciones de estos materiales para la administración de fármacos.

6.3. EL SISTEMA DROGA-TRANSPORTADOR

Los cálculos se realizaron en el marco de la teoría del funcional de la densidad (DFT) mediante el programa computacional Vienna Ab-initio Simulation Package (VASP) [21] aplicando la corrección de Grimme –D2 [22] y un análisis complementario de cargas de Bader [23, 24]. La energía de corte de las ondas planas fue fijada en 450 eV. Se utilizó una malla de punto k de acuerdo al esquema propuesto por Monkhorst-Pack equivalente a 3 x 3 x 1 para la zona de Brillouin, que permite una convergencia de 0.001 eV en energía. Para acelerar la convergencia, se adoptó el método a primer orden de Methfessel-Paxton para las ocupaciones parciales con un suavizado de 0.2 eV para la superficie de Fermi.

En los últimos años, se han propuesto modelos realistas para caracterizar la superficie de la sílica hidroxilada [25, 26]. En este capítulo, proponemos un modelo de superficie (111) obtenido del bulk de la β-cristobalita, saturado con grupos OH [27] y optimizado por cálculos DFT. Esta superficie cristalina es un modelo para una superficie de sílica amorfa que presenta silanoles aislados. La superficie se representó con una celda repetida periódicamente que contiene ocho capas separadas en la dirección normal por una región de vacío.

Algunos estudios teóricos sobre el grafito [28–33] han confirmado que la mayor parte de su física es la misma que la de una sola capa de grafeno. En estudios teóricos, los modelos estructurales que se utilizan tradicionalmente para simular la adsorción se derivan de un modelo de superficie en el que todos los átomos de carbono están formando un arreglo de anillos hexagonales [34]. Se supone que los poros del carbono tienen una forma de hendidura confinada por los planos paralelos

del grafito. En las regiones cristalinas grafíticas, las capas se apilan paralelas entre sí de manera regular. En relación, se modeló una celda que consta de cinco capas de grafeno dispuestas en un patrón hexagonal regular. Los átomos dentro de un plano están unidos covalentemente (longitud de enlace C–C de 1.42 Å) con hibridación sp², mientras que la interacción entre las láminas ocurre a través de fuerzas de Van der Waals relativamente débiles, dando lugar a un espacio entre dos capas de grafeno en el grafito de aproximadamente 3.35 Å [35].

Se empleó una celda de ($20 \times 20 \times 20$) Å³ para obtener la energía de la molécula 5-FU aislada. La droga se colocó en un lado de la celda y se permitió que su geometría se optimizara completamente junto con las cuatro/tres capas superiores de la celda de sílica/grafito, respectivamente.

La energía de adsorción (ΔE) se calculó como la diferencia entre la energía de la molécula adsorbida y, la suma de las energías de la superficie aislada y de la molécula aislada. Un valor de energía de adsorción negativo indica un proceso de sorción exotérmica.

6.4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados muestran que solo se produce una interacción débil entre el fármaco 5-FU y la superficie de grafeno (Fig. 1), la molécula tiende a adsorberse plana sobre la superficie. La energía de adsorción es de -0.32 eV. La molécula se encuentra a 3.05 Å de la superficie. La alta energía de adsorción y la gran distancia a la que se encuentra la molécula de la superficie sugieren que cuando la droga 5-FU se absorbe en la superficie del grafeno experimenta una adsorción de tipo física originada por interacciones débiles del tipo de Van der Waals.

Cuando la droga 5-FU se adsorbe en la superficie de la sílica (Fig. 2), el grupo fenilo del fármaco 5-FU también se orienta paralelo a la superficie. La energía de adsorción es de -0.88 eV. Como podemos observar, una unión de tipo física se presenta cuando el fármaco 5-FU se adsorbe en la superficie de la sílica hidroxilada.



Fig.1. Vista lateral y superior de la molécula 5-FU adsorbida en la superficie de grafeno.



Fig. 2. Vista lateral y superior de la molécula 5-FU adsorbida en la superficie de sílica hidroxilada.

Los enlaces principales que se presentan corresponden a las interacciones H (sílica) –F (molécula) y O (molécula) – H (sílica). Como podemos observar, la droga 5-FU se une a los sitios de silanol mediante la formación de dos enlaces hidrógeno. Las interacciones ocurren a distancias H–F y O–H de 1.89 Å y 1.73 Å, respectivamente.

La adsorción de la molécula 5-FU en la superficie del grafeno está determinada fundamentalmente por las fuerzas de dispersión originadas entre el anillo aromático de la molécula y el anillo de carbonos de la superficie a medida que el fármaco se adsorbe de manera plana sobre el grafeno. Cuando la droga se adsorbe en la superficie de la sílica, las fuerzas de dispersión se complementan con una interacción específica OH · · · π entre la densidad electrónica deslocalizada del anillo aromático y los grupos OH de la superficie. Por otro lado, la molécula establece interacciones de enlace hidrógeno con la superficie; forma dos enlaces hidrógeno con los grupos Si–OH, en adición a las fuerzas de dispersión. La adsorción en la sílica hidroxilada difiere de la adsorción en grafeno (no hidroxilado); es notable que el enlace hidrógeno es importante en el mecanismo de adsorción, la energía de adsorción y la fuerza de enlace. En adición, el grafeno y la sílica no reaccionan químicamente con la molécula, el fármaco no altera su estructura durante la adsorción en ambos materiales.

Los átomos de carbono vecinos a los átomos de nitrógeno, oxígeno y flúor están cargados positivamente en la molécula 5-FU (Tabla 1). Esta carga positiva alrededor de estos átomos de carbono se puede entender fácilmente, en base a la electronegatividad relativamente más alta de los átomos de nitrógeno, oxígeno y flúor. Los átomos de O7 y F9 cambian su carga cuando el fármaco 5-FU se adsorbe en la superficie de la sílica porque están implicados en la formación de los enlaces hidrógeno. Debido a la reorganización de la carga que ocurre en la molécula, la carga de los átomos de carbono y nitrógeno del anillo también cambia después de la adsorción. Los cambios principales se producen en los orbitales s de los átomos C2, C4, N5, O7, H10, H11 y H12 y en los orbitales p de los átomos C2, C3, C4, N5, N6, O7, O8 y F9 del fármaco cuando se adsorbe en la superficie de la sílica (Tabla 2). La

Átomo	5-FU aislado	5-FU en sílica	5-FU en grafeno
C1	3.996	3.998	3.996
C2	1.086	1.046	1.089
C3	0.835	0.670	0.666
C4	2.643	2.709	2.769
N5	-2.984	-2.950	-3.000
N6	-3.025	-2.960	-2.964
07	-1.937	-1.954	-1.968
08	-1.811	-1.885	-1.885
F9	-0.861	-0.791	-0.815
H10	1.000	0.996	1.000
H11	1.000	0.999	1.000
H12	0.058	0.126	0.086

Tabla 1. Cargas de Bader para la molécula 5-FU aislada y adsorbida en la superficiede la sílica y del grafeno.

	Población de orbitales							
	S			p				
Átomo	5- FU aislada	5-FU en sílica	5-FU en grafeno	5- FU aislada	5-FU en sílica	5-FU en grafeno		
C1	0.857	0.856	0.855	1.751	1.743	1.742		
C2	0.853	0.867	0.864	1.730	1.789	1.782		
C3	0.847	0.846	0.847	1.780	1.740	1.745		
C4	0.880	0.864	0.865	1.803	1.737	1.743		
N5	1.206	1.212	1.201	2.758	2.771	2.766		
N6	1.220	1.220	1.220	2.763	2.743	2.746		
07	1.583	1.578	1.583	3.570	3.538	3.556		
08	1.585	1.584	1.585	3.557	3.538	3.539		
F9	1.743	1.741	1.741	4.403	4.369	4.371		
H10	0.640	0.620	0.629					
H11	0.635	0.618	0.624					
H12	0.626	0.635	0.636					

Tabla 2. Población de los orbitales para la molécula 5-FU aislada y adsorbida en lassuperficies de la sílica y del grafeno.

población orbital s de los átomos H10, H11 y C4 disminuye 3.13%, 2.68% y 1.82%, respectivamente, mientras que la población de C2 aumenta un 1.64%. Las poblaciones p de los átomos C3, C4 y C2 disminuyen 2.25% y 3.66% y aumenta 3.41%, respectivamente.

Cuando la droga 5-FU se adsorbe en el grafeno, se pueden ver cambios más pequeños en los átomos del fármaco, que confirman las interacciones más débiles entre el anillo de la molécula y la superficie del grafeno (Tabla 1). Durante la adsorción, los principales cambios se presentan en los átomos C3, C4, N6, O8 y F9 porque la molécula principalmente reposa sobre la superficie mediante estos átomos. Cambios notables ocurren en los orbitales s de los átomos C2, C4, H10, H11 y H12 y en los orbitales p de átomos C2, C3, C4, N6, O7, O8 y F9 del fármaco 5-FU cuando se adsorbe en la superficie del grafeno (Tabla 2). Los mayores cambios porcentuales en las poblaciones orbitales de la droga 5-FU corresponden a las poblaciones s de los átomos H10, H11 y H12 que disminuyen 1.72%, 1.73% y aumenta 1.60%, respectivamente; mientras que las poblaciones de los átomos C2 y C4 p aumenta 3.01% y disminuye 3.33%, respectivamente. La población orbital C3 p se modifica un 1.97%. Como podemos observar, los cambios en las poblaciones de los orbitales son pequeños, lo que confirma la interacción débil entre la molécula y ambas superficies.

Calculamos la Densidad de Estados (DOS) de los sistemas (Fig. 3) cuando la droga 5-FU se absorbe en las superficies de la sílica (Fig. 3a) y el grafeno (Fig. 3b). Para comparación, también se incluye la DOS de la molécula 5-FU aislada (ver Fig. 3a, b). Las bandas asociadas con la interacción entre la droga 5-FU y la sílica se ubican en el rango de energías desde -23 eV a -21eV, -13 eV a -3 eV y el nivel de Fermi; mientras que la superposición entre los orbitales de la droga 5-FU y el grafeno se produce con poca extensión en la región desde -25 eV a -6 eV y en el nivel de Fermi. En general, la superposición es pequeña y corrobora nuevamente la interacción débil entre el fármaco 5-FU y ambas superficies.



Fig. 3. Densidad de Estados (DOS) para la droga 5-FU (rosa) adsorbida en la superficie (a) de la sílica hidroxilada (verde) y (b) del grafeno (azul).

6.5. CONCLUSIONES

A través de los cálculos obtuvimos la energía de enlace, el intercambio de carga y la densidad de estados luego de la adsorción de la droga 5-FU sobre las superficies, lo cual confirma interacciones débiles entre el fármaco y los materiales que podrían favorecer la desorción durante la administración del fármaco. En consecuencia, la sílica y el grafeno no reaccionan con la molécula, el fármaco no sufre degradación ni altera su estructura durante la adsorción en ambas superficies. Estas condiciones sugieren que la sílica y el grafeno podrían utilizarse como un recubrimiento interno/externo para aplicaciones biomédicas. La fabricación de revestimientos finos a base de sílica o grafeno es tecnológicamente realista y estos materiales de revestimiento incluso pueden crecer directamente sobre el material del catéter. Por lo tanto, sugerimos que los recubrimientos de sílica y grafeno podrían ofrecer una alternativa a otros materiales utilizados como recubrimientos, y devolver un beneficio a la comunidad en un corto plazo.
6.6. REFERENCIAS

[1] T. André, T. Iveson, R. Labianca, J.A. Meyerhardt, I. Souglakos, T. Yoshino, J. Paul, A. Sobrero, J. Taieb, A.F. Shields, A. Ohtsu, A. Grothey, D.J. Sargent, Curr. Colorectal Cancer Rep. 9 (2013) 261.

[2] S.C. Park, H.J. Chun, Chemotherapy for advanced gastric cancer: review and update of current practices, Gut Liver 7 (2013) 385.

[3] T. Conroy, C. Gavoille, E. Samalin, M. Ychou, M. Ducreux, Curr. Oncol. Rep. 15 (2013) 182.

[4] H. Joensuu, J. Gligorov, Ann. Oncol. 23 (Suppl. 6) (2012) vi40.

[5] K.A. Price, E.E. Cohen, Curr. Treat. Options Oncol.13 (2012) 35.

[6] K. Chitwood, J. Etzkorn, G. Cohen, Dermatol. Surg. 39 (2013) 1306.

[7] R. O'Leary and A. Bodenham, Eur. J. Anaesthesiol. 28 (5) (2011) 327.

[8] I. Fackler Schwalbe, B. Schwalbe, M. Epple, A. Becker, L. Prügl, W. Gassel, D. Stoffels, T. Südhoff, Int J Radiat Oncol Biol Phys 89 (2004) 547.

[9] B. Ardalan, M. Flores, Cancer 75 (1995) 2165.

[10] N. P. O'Grady, M. Alexander, L. A. Burns, E. P. Dellinger, J. Garland, S. O. Heard,

P. A. Lipsett, H. Masur, L. A. Mermel, M. L. Pearson, et al., Clin. Infect. Dis. 52, e162 (2011).

[11] G. Masci, M. Magagnoli, P. Zucali, L. Castagna, C. Carnaghi, B. Sarina, V. Pedicini, M. Fallini, A. Santoro, J. Clin. Oncol. 21 (2003) 736.

[12] D. Prasai, J. C. Tuberquia, R. R. Harl, G. K. Jennings, K. I. Bolotin, ACS Nano 6 (2012) 1102.

[13] L. Nilsson, M. Andersen, R. Balog, E. Lægsgaard, P. Hofmann, F. Besenbacher,B. Hammer, I. Stensgaard, L. Hornekær, ACS Nano 6 (2012) 10258.

[14] N. T. Kirkland, T. Schiller, N. Medhekar, N. Birbilis, Corros. Sci. 56 (2012)1.

[15] S. Gurunathan, J.W. Han, V. Eppakayala, A. A. Dayem, N. D. Kwon, J. H. Kim, Nanoscale Res. Lett. 8 (2013).

[16] H. Fan, L. Wang, K. Zhao, N. Li, Z. Shi, Z. Ge, Z. Jin, Biomacromolecules 11(2010) 2345.

[17] T.Y. Ohulchanskyy, I. Roy, L.N. Goswami, et al. Nano Lett. 7 (2007) 2835.

[18] G.N. Cornell, C.E. Cahow, C. Frey, C. McSherry, J.M. Beal. Cancer Chemother.Rep. 9 (1960) 23.

[19] K. Vinothini, M. Rajan. Prog Biosci. Bioeng.1(1) (2017) 11.

[20] G. Pan, T.T. Jia, Q.X. Huang, Y.Y. Qiu, J. Xu, P.H. Yin, T. Liu. Colloids Surf B Biointerfaces.159 (2017) 375.

[21] http://www.vasp.at/

[22] S. Grimme, J. Comput. Chem. 27 (2006) 1787.

[23] W. Tang, E. Sanville, G. Henkelman, J. Phys.: Condens. Matter 21 (2009) 084204.

[24] R. S. Mulliken, J. Chem. Phys. 23 (10) (1955) 1833.

[25] P. Ugliengo, M. Sodupe, F. Musso, I.J. Bush, R. Orlando, R. Dovesi, Adv. Mater.20 (2008) 4579.

[26] F. Tielens, C. Gervais, J.F. Lambert, F. Mauri, D. Costa, Chem. Mater. 20 (2008) 336.

[27] L.T. Zhuravlev, Langmuir 3 (1987) 316.

[28] N. Chen, R.T. Yang, Carbon 36 (1998) 1061.

[29] N. Chen, R.T. Yang, J Chem Phys A 102 (1998) 6348.

[30] D. Lamoen, B.N.J. Persson, J Chem Phys 108 (1998) 3332.

[31] Z.H. Zhu, G.Q. Lu, Langmuir 20 (2004) 10751.

[32] C. Janiak, R.R. Hoffmann, P. Sjovall, B. Kasemo Langmuir 9 (1993) 3427.

[33] J.R. Pliego, S.M. Resende, E. Humeres. J Chem Phys 314(2005) 127.

[34] K.T. Thomson, K.E. Gubbins, Langmuir 16 (2000) 5761.

[35] A.P. Terzyk, S. Furmaniak, P.A. Gauden, P.J.F. Harris, J. Włoch, P. Kowalczyk J.

Phys. Condens. Matter. 19 (2007) 406208.

VII ESTUDIO TEÓRICO-EXPERIMENTAL DE LA DROGA PARACETAMOL SOBRE SÍLICA: EFECTO DEL PH Y LA FUERZA IÓNICA

7.1. RESUMEN

En este capítulo se estudia la adsorción de la droga paracetamol en medios ácido, neutro y básico, en un adsorbente comercial de sílica gel. Se obtienen las isotermas de equilibrio para el paracetamol en el adsorbente mencionado y se discuten los resultados en relación con las propiedades fisicoquímicas del adsorbente y con las propiedades de la solución, como el pH y la fuerza iónica. En general, el modelo Langmuir proporciona el mejor ajuste para los datos de adsorción. La eficiencia de eliminación fue considerable para el gel de sílica. La cinética de adsorción sigue un modelo de pseudo segundo orden con un coeficiente de correlación (R²) de 0.99. Los cálculos basados en la teoría del funcional de la densidad (DFT) proporcionan detalles atomísticos complementarios sobre el paracetamol adsorbido en la superficie de la sílica a través del modelado molecular.

7.2. INTRODUCCIÓN

Los contaminantes emergentes, como los residuos de medicamentos, productos farmacéuticos, veterinarios, cuidado personal, aditivos alimentarios, pesticidas y otros contaminantes se encuentran en aguas residuales, ríos y otras corrientes superficiales. En los últimos años, el desarrollo de métodos de análisis nuevos y más sensibles ha alertado la presencia de contaminantes emergentes en el agua. Su eliminación se ha convertido en una de las mayores preocupaciones ambientales, debido al impacto que tienen en la salud humana y los efectos nocivos que generan en la naturaleza [1]. Estos contaminantes llegan al medio ambiente a través de aguas residuales domésticas e industriales, desechos de plantas de tratamiento, efluentes hospitalarios, etc. Los contaminantes emergentes generalmente no son biodegradables y, a menudo, no se eliminan con los tratamientos convencionales de aguas residuales como tratamientos primarios, secundarios y terciarios, basados en tratamientos biológicos, físicos y procesos químicos [2-4]. Cuando los procesos de purificación no logran eliminar la cantidad de contaminantes, llegan a los lagos, ríos y, a veces, a las redes de agua potable.

Entre estos tipos de contaminantes, el paracetamol (N- (4-hidroxifenil) acetamida) es uno de los analgésicos y antipiréticos más utilizados en todo el mundo. Este fármaco se acumula fácilmente en el medio acuático. Debido a su alta solubilidad e hidrofilia, se ha detectado en aguas superficiales, aguas residuales y agua potable en todo el mundo [5-7].

Las principales tecnologías y tratamientos convencionales capaces de eliminar esta clase de sustancias incluyen la degradación aeróbica [8], la precipitacióncoagulación [9], la electrólisis [10], la ozonización [11], el proceso de foto-Fenton [12] y la filtración con nano-membranas [13]. Los tratamientos de aguas residuales que utilizan métodos convencionales en general no son suficientes para la eliminación de estos contaminantes, y muchos de ellos persisten sin ninguna alteración después del tratamiento. La adsorción es una de las técnicas más eficientes, prometedoras y ampliamente utilizadas en los procesos de tratamiento de aguas residuales.

El objetivo de este capítulo es determinar experimentalmente la influencia de la fuerza iónica, el pH y la composición química de la superficie del adsorbente en la adsorción de paracetamol de una solución acuosa. Se utiliza para el estudio experimental un gel de sílica comercial. El efecto de la fuerza iónica y el pH inicial en la capacidad de adsorción del fármaco se determina a partir de las isotermas de adsorción. Además se estudian, utilizando cálculos DFT, las interacciones entre el

104

grupo aromático y la sílica durante el proceso de adsorción, a través del análisis de las propiedades electrónicas como la densidad de estados y la carga electrónica.

MATERIALES Y MÉTODOS 7.3.

El paracetamol fue suministrado por Sigma-Aldrich con un grado analítico de pureza superior al 99%. La Tabla 1 muestra las propiedades fisicoquímicas relevantes.



Tabla 1. Estructura y propiedades fisicoquímicas del paracetamol.

Se utilizó sílica Grace Davison grado 62, malla 60 x 200. El área de superficie específica del adsorbente se examinó mediante isotermas de adsorción de N_2 aplicando el método BET.

7.3.1. Isotermas de adsorción

Las isotermas de adsorción de equilibrio para el paracetamol se llevaron a cabo a 25 °C. Los estudios de adsorción por lotes se realizaron agregando 10 mg de material adsorbente seco en matraces cónicos de 50 ml que contienen 30 ml de soluciones acuosas con diferentes concentraciones iniciales (5-40 mg L⁻¹) de paracetamol. Se investigó el efecto del pH de la solución sobre la adsorción de paracetamol regulando el pH a 3, 7 y 10.5, agregando soluciones de HCI 0.1 M o NaOH 0.1 M (antes de la adición del adsorbente). Se utilizó agua desionizada en todos los experimentos y no se usaron soluciones tampón para evitar la posible formación de precipitados o la competencia con el soluto en el proceso de adsorción. Se investigó el efecto de la fuerza iónica sobre la adsorción usando NaCl 0.01, 0.50 y 1 M para

preparar las soluciones de paracetamol y agregando una solución de HCI 0.1 M hasta alcanzar el pH 3.

En todos los casos, las muestras se agitaron durante 48 h, encontrando que el equilibrio de adsorción se logró dentro de este tiempo en todas las condiciones de operación probadas. Luego, las muestras se filtraron a través de un filtro de jeringa de nylon de 0.45 µm, y se tomaron 5 ml de extracto líquido de solución para el análisis UV/VIS. Las concentraciones iniciales y de equilibrio se determinaron en un espectrofotómetro de doble haz UV-vis (Shimadzu UV-1203) a 245 nm, donde el paracetamol tiene un máximo de adsorción. La curva de calibración se ajustó utilizando un análisis de regresión lineal. Cada experimento se realizó por triplicado. Una isoterma de equilibrio expresa la relación entre la cantidad de adsorbato eliminado de la solución por unidad de masa de adsorbente a temperatura constante en equilibrio. La capacidad de adsorción de equilibrio, q_e (mg g⁻¹), se calculó de acuerdo con la Eq. 1:

$$q_e = \frac{(C_o - C_e)V}{W} \tag{1}$$

donde C_0 y C_e (mg L⁻¹) son las concentraciones de paracetamol en fase líquida en el tiempo inicial y de equilibrio, respectivamente, V es el volumen de la solución en litros y W es el peso del adsorbente en gramos. Para establecer las correlaciones más apropiadas para los datos de equilibrio experimentales, se probaron los dos modelos isotérmicos más comunes, Langmuir y Freundlich. El análisis de regresión lineal se utilizó para determinar la isoterma de mejor ajuste.

La ecuación de Langmuir es aplicable a procesos de adsorción homogéneos donde la superficie adsorbente es uniforme, es decir, todos los sitios de adsorción son equivalentes, no hay interacciones entre las especies adsorbidas y solo es posible la formación de una monocapa. La forma lineal de esta isoterma está representada por la Eq. 2:

$$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{K_L q_m} + \frac{C_e}{q_m} \tag{2}$$

donde q_e es la cantidad de paracetamol adsorbido en equilibrio (mg g⁻¹), C_e es la concentración del adsorbato en equilibrio (mg L⁻¹), K_L es constante de Langmuir relacionada con la capacidad de adsorción (mg g⁻¹), y q_m es la capacidad máxima de adsorción en la monocapa (mg g⁻¹). La gráfica de C_e/q_e versus C_e corresponde a una línea recta con una pendiente y una ordenada al origen de 1/q_m y 1/q_mK_L, respectivamente.

La isoterma de Freundlich es un modelo empírico que no se limita a la cobertura de monocapa, sino que también describe la adsorción multicapa y contempla además superficies heterogéneas. La Eq. 3 representa la forma lineal de esta isoterma.

$$\ln q_e = \ln K_F + \frac{\ln C_e}{n} \tag{3}$$

donde q_e es la cantidad de paracetamol adsorbido en equilibrio (mg g⁻¹), C_e es la concentración (mg L⁻¹) del adsorbato en equilibrio; K_F y n son las constantes de Freundlich que incorporan los factores que afectan la capacidad de adsorción y la intensidad de adsorción, respectivamente. La gráfica de ln q_e versus ln C_e corresponde a una línea recta con una pendiente y una ordenada al origen de 1/n y ln K_F, respectivamente.

7.3.2. Cinética de adsorción

Se preparó una solución madre de paracetamol de 40 ppm en NaCl 1 M para mantener una fuerza iónica constante. Se pesaron 15.0 mg de adsorbente en un matraz cónico y se añadieron 500.0 ml de la solución del adsorbato.

Los experimentos se llevaron a cabo en un baño termostático a 25°C con agitación orbital a 250 rpm. Se tomaron muestras en diferentes momentos utilizando filtros de jeringa de nylon con un diámetro de poro de 0.45 m. Las concentraciones se determinaron por espectrofotometría UV-visible. Todos los experimentos fueron realizados por triplicado.

Para determinar el modelo cinético de sorción para el paracetamol, se aplicaron los modelos de pseudo primer orden, pseudo segundo orden y Elovich, a los datos obtenidos del trabajo experimental. Las expresiones matemáticas de los modelos de cinética de adsorción se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Las expresiones matemáticas	s de los modelos	de cinética	de adsorción.
--------------------------------------	------------------	-------------	---------------

Modelo	Forma linealizada
pseudo primer orden	$\ln(q_e - q_t) = \ln q_e - k_1 . t$
pseudo segundo orden	$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{k_2 \cdot (q_e)^2} + \frac{t}{q_e}$
Elovich	$q_t = \left(\frac{1}{\beta}\right) \ln(\alpha \beta) + \left(\frac{1}{\beta}\right) \ln t$

donde:

q_e es la capacidad de adsorción en equilibrio (mg g⁻¹).

qt es la capacidad de adsorción en el tiempo t, (mg g⁻¹).

 k_1 es la constante de velocidad de pseudo primer orden (min⁻¹).

k₂ es la constante de velocidad de pseudo segundo orden (g mg⁻¹ min⁻¹).

 α es la velocidad de quimisorción a cobertura cero (mg g⁻¹ min⁻¹).

 β es el alcance de la cobertura de la superficie y la energía de activación para la quimisorción (g mg⁻¹).

7.3.3 Estudio computacional

Se realizó un estudio computacional para obtener información adicional sobre el proceso de adsorción. Se utilizó el software Gaussian 09 para realizar los cálculos teóricos. El modelo de las superficies SiO₂(111) se obtuvo del bulk de la β -cristobalita, la superficie fue saturada con grupos hidroxilo (Si-OH) y optimizada. Las optimizaciones de geometría se realizaron utilizando el método DFT con el conjunto funcional B3LYP y 6-311G (d, p) [14]. Se calcularon las cargas electrónicas y la Densidad de Estados (DOS) de la molécula paracetamol adsorbida en el material de sílica. Se utilizaron las geometrías optimizadas para el análisis de los orbitales de frontera (FMO).

7.4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las superficies de sílica generalmente están cubiertas con una capa de grupos silanoles y siloxano. No hay otros grupos funcionales presentes, por lo tanto, no se realizó una caracterización química de la superficie.

El área de superficie específica del adsorbente es de 264 m² g⁻¹ la cual se determinó mediante isotermas de adsorción de N₂ aplicando el método BET.

7.4.1 Experimentos de adsorción

El proceso de adsorción está influenciado por las interacciones electrostáticas entre el adsorbente y el adsorbato. Por lo tanto, las modificaciones de pH pueden generar cambios en la estructura del adsorbato y las propiedades fisicoquímicas del adsorbente.

7.4.1.1 Efecto de la fuerza iónica

La fuerza iónica es un factor importante en el estudio del equilibrio de la fase acuosa. Se obtuvieron isotermas con tres concentraciones diferentes de solución de NaCI: 0.01, 0.50 y 1.00 M. Todos los experimentos se realizaron a la misma temperatura (25 °C), pH=3 y utilizando 15 mg de adsorbente en 30 ml de soluciones de paracetamol con concentraciones iniciales entre 5-40 mg L⁻¹. La Fig. 1 muestra las isotermas de adsorción del paracetamol en la sílica a diferentes fuerzas iónicas (IS).



Fig.1. Isotermas de adsorción del paracetamol en la silica a pH=3 y 25 °C en presencia de NaCl.

El efecto de la modificación de la fuerza iónica es significativo. Cuanto mayor es la fuerza iónica, mayor es la cantidad de paracetamol adsorbido. La capacidad de adsorción se redujo de 95 a 73 mg g⁻¹ (23%) al cambiar la fuerza iónica de 1 M a 0.5 M y se redujo a 38 mg g⁻¹ (60% menos) al reducir la fuerza iónica a 0.01 M.

El aumento de la adsorción del paracetamol en la sílica con un aumento de la fuerza iónica también podría deberse a la disminución de la solubilidad del fármaco en solución salina, comúnmente denominada como efecto salino. Los iones Na⁺ y Cl⁻ de la disociación de NaCl en agua están fuertemente solvatados por las moléculas de agua, formando grandes esferas de hidratación. Estas moléculas de agua tendrán movilidad restringida y serán menos capaces de interactuar con las moléculas de paracetamol. Por lo tanto, la solubilidad del paracetamol en la solución disminuye y se favorece su difusión hacia la superficie adsorbente.

Al pH de trabajo, la sílica es neutra y los grupos silanol pueden interactuar con el paracetamol por medio de enlaces hidrógeno o formando un complejo donadoraceptor de electrones. No hay atracciones electrostáticas que favorezcan la adsorción. Al aumentar la fuerza iónica hubo un aumento de la capacidad de adsorción de la sílica debido al efecto salino.

7.4.1.2 Efecto del pH

Es bien sabido que el pH afecta el estado de ionización de un electrolito débil (este es el caso del paracetamol, con pKa ~ 9). La Fig. 2 muestra las isotermas de adsorción del paracetamol a diferentes valores de pH utilizando la sílica como adsorbente. En estos experimentos, la temperatura se mantuvo a 25 ° C y la fuerza iónica se mantuvo constante mediante la adición de una solución de NaCl 1 M.



Fig. 2. Isotermas de adsorción del paracetamol en la sílica a distintos valores de pH.

Los electrolitos débiles, como el paracetamol, pueden existir en forma ionizada (básica) y no ionizada (ácida) dependiendo del pH de la solución. El valor de pKa del paracetamol es 9.3, por lo que se puede concluir que a pH=3 prevalece la forma ácida, mientras que a pH=11 predomina la forma básica. A pH=7, ambas formas coexisten en solución y pueden interactuar con la superficie del adsorbente. La interacción entre

cada forma y la superficie del adsorbente puede favorecer o desfavorecer el proceso de adsorción dependiendo de la magnitud de las fuerzas de atracción o repulsión.

La isoterma de adsorción a pH=3 adaptada con los modelos de Freundlich y Langmuir se muestra en la Fig. 3. Los parámetros característicos se presentan en la Tabla 3.



Fig. 3. Isoterma de adsorción del paracetamol desde una solución acuosa a pH=3. Curvas representativas del ajuste de los datos para las ecuaciones de Freundlich y Langmuir.

Tabla 3. Resultados de la aplicación de las ecuaciones de Freundlich y Langmuir a la isoterma de adsorción del paracetamol a pH=3 y 25°C.

Adsorbente	Freundlich	Langmuir
SILICA	K _F 21.33	q _m 106.4 mg g⁻¹
	n 2.63	K _L 0.115
	R ² 0.984	R ² 0.999

En todos los casos, el valor de q_m y el coeficiente R^2 muestran que el modelo de Langmuir es el que mejor se ajusta a los datos experimentales. El modelo de adsorción de Langmuir describe la adsorción en monocapa del adsorbato sobre una superficie adsorbente homogénea.

7.4.2 Cinética de la adsorción de paracetamol

Para cuantificar la cinética de adsorción del paracetamol en la sílica, se aplicaron dos modelos cinéticos. Como se señaló anteriormente, cada curva cinética se ensayó por triplicado. El análisis se llevó a cabo a 25 °C y utilizando el pH y la fuerza iónica con mayor capacidad de adsorción (pH=3 y fuerza iónica 1M). La cinética de adsorción del paracetamol en el adsorbente con los ajustes correspondientes a los tres modelos cinéticos (modelo de pseudo primer orden, modelo de pseudo segundo orden y modelo de Elovich) se puede encontrar en el material complementario, al final de este capítulo. La Tabla 4 muestra los parámetros obtenidos en los ajustes con su respectivo coeficiente de correlación.

MODELO CINÉTICO	SILICA
	$k_1 0.0028 \text{ min}^{-1}$
pseudo-primer orden	$q_{\rm e}$ 53 mg g ⁻¹
	R ² 0.871
	<i>k</i> ₂ 8.6 10-5
pseudo-segundo orden	q_{e} 80.7 mg g ⁻¹
	R ² 0.992
	α 1.71 mg g ⁻¹ min ⁻¹
Elovich	$\beta 0.67 \text{ g mg}^{-1}$
	R ² 0.969

Tabla 4. Parámetros del modelo cinético para la adsorción del paracetamol en la sílica.

Para los modelos cinéticos de pseudo-primer orden y Elovich, los datos experimentales se desvían de la linealidad (ver también material complementario). Por lo tanto, el modelo de pseudo primer orden y el modelo de Elovich no son aplicables para el sistema actual. Por el contrario, el coeficiente de correlación y el valor q_e que

se determinaron a partir del modelo de pseudo-segundo orden están en buen acuerdo con los datos experimentales. Esto indicaría que el paso limitante en el proceso de adsorción sería la transferencia de masa desde la solución a la superficie del adsorbente.

7.4.3 Estudio computacional

La estructura química optimizada del paracetamol adsorbido en la sílica se muestra en la Fig. 4.



Fig. 4. Vista lateral del paracetamol adsorbido en la sílica (se indica la carga atómica) y densidad total de carga para la molécula de paracetamol aislada.

El mapa de energía potencial electrostática muestra las distribuciones de carga en el paracetamol aislado y permite visualizar las regiones con diferente carga en la molécula. Se observa una gran densidad negativa alrededor de los grupos –C=O y –C- OH del paracetamol. Estas dos áreas se diferencian de las regiones ligeramente positivas restantes de la molécula. La adsorción del compuesto farmacéutico de la fase acuosa se debe principalmente a las interacciones entre los grupos funcionales del fármaco y los grupos hidroxilo en la superficie del adsorbente. Por otro lado, el efecto del pH sobre las interacciones adsorbato-adsorbente y la distribución de carga en estos grupos tienen efectos significativos sobre la capacidad de adsorción. El conocimiento adicional sobre las distribuciones de carga puede ser útil para explicar cómo interactúa la molécula con la superficie del adsorbente. Para ello se considera la distribución de la densidad electrónica inicial en la molécula y se compara con su estructura electrónica después de la adsorción (ver Fig. 5 y Tabla 5).



Fig. 5. Orbitales HOMO y LUMO de las especies (a) neutra y (b) desprotonada, de la molécula paracetamol.

	Carga parcial		
Átomos del paracetamol	Paracetamol aislado	Paracetamol en silica	
С	-0.2269	-0.2757	
С	0.2131	0.3148	
С	-0.2236	-0.2340	
С	-0.2216	-0.2311	
С	0.2114	0.3783	
С	-0.2468	-0.2827	
С	0.4830	0.8571	
С	-0.7297	-0.6793	
Н	0.2605	0.2395	
Н	0.1994	0.2275	
Н	0.2256	0.2680	
Н	0.2018	0.3811	
Н	0.3190	0.3354	
Н	0.2519	0.2375	
Н	0.2521	0.2583	
Н	0.2721	0.2493	
Н	0.3586	0.3682	
Ν	-0.6580	-1.0352	
0	-0.5423	0.6312	
0	-0.3997	-0.7336	

Tabla 5. Carga parcial en los átomos del paracetamol aislado y adsorbido en la sílica.

Como podemos observar, en general los cambios son de pequeña magnitud, y esto concuerda con un proceso de adsorción de tipo físico. Por otro lado, los cambios más notorios se producen en los átomos de los grupos NH, -C=O y C-OH de la molécula de paracetamol (en negrita, Tabla 5). La formación de un complejo aceptordonador de electrones es posible entre los grupos con pares de electrones libres como los oxígenos del silanol en la sílica, y los átomos electronegativos como el nitrógeno y el oxígeno en la molécula paracetamol. A pH bajo y neutro, la molécula paracetamol existe como especie neutra. La molécula neutra presenta baja densidad electrónica y se puede atribuir principalmente al grupo carbonilo (ver Figura 5(a)). A valores de pH superiores a 10, predomina la forma aniónica del paracetamol. Las regiones con alta densidad electrónica se ubican en el grupo carbonilo y, además, en los grupos amino y metilo (ver Fig. 5 (b)). La interacción de las especies ionizada y no ionizada con la superficie sólida puede favorecer o desfavorecer el proceso de adsorción cuando prevalecen las fuerzas de atracción o repulsión, respectivamente, es decir, la disminución/aumento de la capacidad de adsorción puede estar relacionado con el mismo/diferente signo en la carga de las especies interactuantes. Cuando la adsorción ocurre a pH bajo/neutro, el adsorbente (cargado positivo / neutro) puede atraer las cargas electrónicas de la molécula paracetamol (neutra) ubicada en los grupos –NH, – C=O y C-OH. Las cargas del paracetamol pueden ser débilmente atraídas por los grupos superficiales de silanol a través de la adsorción física. La Fig. 6 muestra la densidad de estados de la molécula paracetamol adsorbida en la sílica.

En esos gráficos podemos observar regiones donde los estados de la molécula y de la superficie tienen la posibilidad de solaparse. Las energías de adsorción del paracetamol en la sílica es de -1.85 eV, confirmando la naturaleza física de la interacción molécula-superficie. La molécula paracetamol tiene dos grupos aceptores y donantes de protones que favorecen la formación de enlaces hidrógeno con la superficie de la sílica.

117



Fig. 6. Densidad de Estados (DOS) para (a) paracetamol-sílica, (b) paracetamol aislado, (c) sílica aislada.

Los contactos más cercanos entre los átomos de oxígeno del paracetamol y los átomos de hidrógeno de la sílica (distancias O–H) son 2.44 Å y 2.81 Å, respectivamente. Por otro lado, el contacto más cercano entre el átomo de nitrógeno del paracetamol y el átomo de hidrógeno de la sílica (distancia N–H) es de 2.94 Å. A un pH más alto, las interacciones entre la molécula y la sílica son mínimas debido a la repulsión entre el paracetamol con carga negativa y los silanoles desprotonados. En tal caso, la fisisorción es menos significativa en magnitud (-1.26 eV). Como se indicó anteriormente, el proceso de adsorción del paracetamol está estrictamente influenciado por las interacciones electrostáticas entre el adsorbente y el adsorbato. Por lo tanto, los cambios de pH en el medio pueden cambiar la estructura del adsorbato y las propiedades fisicoquímicas del adsorbente. En resumen, los mecanismos de adsorción del paracetamol sobre la sílica corresponden a interacciones donador-aceptor de electrones y formación de enlaces hidrógeno.

7.5. CONCLUSIONES

Se analizó el efecto de la fuerza iónica y el pH sobre la capacidad de adsorción de la sílica, concluyendo que la capacidad de adsorción del adsorbente esta fuertemente influenciada por el pH y la fuerza iónica en la solución, obteniendo los mejores resultados en condiciones ácidas (pH=3) y la fuerza iónica 1M. Los cambios se deben a la alteración de la química de la molécula y la superficie de acuerdo con el pH de la solución acuosa. Los cálculos DFT mostraron una buena correlación con los resultados experimentales, proporcionando detalles atomísticos a través del modelado molecular. Las cargas del paracetamol pueden ser débilmente atraídas por los grupos superficiales de silanol de la sílica a través de la adsorción física. La adsorción sigue una cinética de pseudo segundo orden, y los datos de equilibrio pueden ajustarse utilizando el modelo de Langmuir para el adsorbente analizado. Los experimentos de adsorción sobre la sílica mostraron que sus capacidades son adecuadas para adsorber el paracetamol presente en el agua.

7.6. REFERENCIAS

- D. J. Lapworth, N. Baran, M. E. Stuart, R. S. Ward, A review. Environmental Pollution.163 (2012) 287.
- [2] G. Buttiglieri, and Knepper. In Handbook of Environmental Chemistry, 5 Part S/2 (2008) 1.
- [3] A. Gogoi, P. Mazumder, V. Tyagi, G.G. Tushara Chaminda, A.K. An, M. Kumar, A Review. Groundwater for Sustainable Development. 6 (2018) 169.
- [4] J. Wang, S. Wang, A review. Journal of Environmental Management. 182 (2016)620.
- [5] G.F.Birch, D.S. Drage, K.Thompson,G. Eaglesham, J.F.Mueller, Marine Pollution Bulletin. 97(1-2) (2015) 56.
- [6] R.L. Oulton, T. Kohn, D.M.Cwiertny, J. Environ. Monit. 12(11) (2010) 1956.

- [7] D.W. Kolpin, E.T. Furlong, M.T.Meyer, E.M.Thurman, S.D. Zaugg, L.B. Barber, Buxton, Environmental Science & Technology. 36 (6) (2002) 1202.
- [8] S. Wu, L. Zhang, J. Chen, Appl. Microbiol. Biotechnol. 96 (2012) 875.
- [9] V.F. Garry, M.E.Harkins, L.L Erickson, L.K Long-Simpson, S.E Holland, B.L. Burroughs, Environ. Health Perspect. 110 (2002) 441.
- [10] R.H. Chen, L.Y. Chai, Y.Y. Wang, H. Liu, Y. D. Shu, J. Zhao, Trans. Nonferr. Met. Soc. China. 22 (2012) 983.
- [11] P.R. Gogate, A.B. Pandit, A Review. Adv. Environ. Res. 8 (2004) 501.
- [12] L. R. Rad, I. Haririan, F. Divsar, Acta A Mol. Biomol. Spectrosc. 136 (2015) 423.
- [13] A. Bhattacharya, Sep. Purif. Rev. 35 (2006) 1.
- [14] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R.
 Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, *et al.* Gaussian 09, Revision C.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, USA, (2010).

Material Complementario



Cinética de adsorción del paracetamol sobre la sílica a pH=3 y fuerza iónica 1 M, a 25°C.

Modelos Cinéticos

Modelo cinético linealizado de pseudo primer orden para la adsorción de paracetamol en la sílica.







Modelo cinético linealizado de Elovich para la adsorción de paracetamol en la sílica.



VIII CONCLUSIONES

A lo largo de esta tesis, se estudiaron aspectos fundamentales en la comprensión del comportamiento de adsorción de distintas drogas (ampyra, nedaplatino, ampicilina, 5-fluorouracilo y paracetamol) de uso masivo en la población en la sílica, particularmente en los planos cristalográficos característicos de la βcristobalita, se comparó con otro material poroso como el grafeno y se desarrolló un estudio complementario experimental en colaboración.

Reunimos a continuación las conclusiones más importantes:

- En general, las drogas se adsorben espontáneamente sobre las superficies de la sílica.
- Las interacciones que se producen son del tipo física salvo en la adsorción del nedaplatino donde se observan energías de adsorción más bajas (más negativas) e interacciones más fuertes.
- Las interacciones ocurren principalmente entre la droga y los grupos silanol vecinos de la sílica hidroxilada.
- La formación de interacciones de enlace hidrógeno tiene una influencia importante en la adsorción.
- La adsorción en la superficie (100) se observa energéticamente más favorecida que en la superficie (111) de acuerdo con la mayor densidad de hidroxilos.
- La superficie de la sílica no favorece la degradación del fármaco permitiendo la unión química sin ningún impacto en la estructura de la droga.

- La funcionalización de la superficie (001) con el grupo trimetilsilano (TMS) produce una superficie compacta y más cerrada con gran impedimento estérico que reduce la posibilidad de que la molécula (nedaplatino) se localice adecuadamente en la superficie desfavoreciendo la adsorción.
- La estabilidad de la droga (ampicilina) en la superficie (111) se ve favorecida cuando la superficie se funcionaliza con el grupo amino debido a la generación de una fuerte interacción electrostática entre los grupos funcionales de la superficie y de la molécula.
- Las interacciones generadas entre la molécula (ampicilina) y la superficie amino-funcionalizada contribuyen con nuevos estados en la zona de la DOS cercana al nivel de Fermi que favorece la estabilidad de la molécula.
- Los cambios en la adsorción con los cambios en el pH se atribuyen principalmente a la modificación de la distribución del HOMO-LUMO de la molécula (ampyra, ampicilina) para las distintas especies (neutra, protonada, desprotonada).
- La dehidratación de la superficie (001) favorece la adsorción de la droga nedaplatino mediante la generación de interacciones más fuertes N–O, O–O y la disociación parcial de hidrógeno.
- De la comparación de la superficie (111) de la sílica con la superficie de grafeno se observa en ambas una adsorción de la droga (5-FU) originada por interacciones débiles del tipo de Van der Waals, y en adición, la formación de enlaces hidrógeno en la superficie de la sílica que justifican la menor energía de adsorción y el mayor reordenamiento de carga electrónica en la molécula.
- Del estudio teórico-experimental puede concluirse que la capacidad de adsorción del paracetamol en la sílica esta fuertemente influenciada por el pH y la fuerza iónica en la solución, obteniendo los valores óptimos en condiciones ácidas (pH=3) y la fuerza iónica 1M. Los cálculos DFT mostraron una buena

correlación con los resultados experimentales, proporcionando detalles atomísticos a través del modelado molecular. La adsorción sigue una cinética de pseudo segundo orden, y los datos de equilibrio pueden ajustarse utilizando el modelo de Langmuir. Los resultados mostraron que las capacidades de adsorción del paracetamol en la sílica son satisfactorias.

Las diferencias en la fuerza de adsorción podrían utilizarse en futuros estudios para controlar la liberación del fármaco, de acuerdo con la optimización de la dosificación y el tiempo de entrega, desarrollando sistemas de liberación basados en material de sílica para la entrega farmacológica controlada de los medicamentos.

IX PUBLICACIONES

8.1 Publicaciones en revistas internacionales

- Surface modification vs sorption strength: Study of nedaplatin drug supported on silica
 E. Noseda Grau, G. Román, A. Díaz Compañy, G. Brizuela, A. Juan, S. Simonetti
 Applied Surface Science 465 (2019) 693.
- Relevance of silica surface morphology in ampyra adsorption. Insights from quantum chemical calculations
 E. Noseda Grau, G. Román, A. Díaz Compañy, G. Brizuela, A. Juan, S. Simonetti
 RSC Advances 9 (2019) 4415.
- 3. Comparative DFT study of 5-Fluorouracil adsorption on silica and graphene as promise protective catheter coatings for venous administration

S. Simonetti, E. Noseda Grau, G. Roman, S. Ulacco Micro and Nanosystems 12 (2020) 1.

- Advances on adsorption of amino-functionalized silica nanocarrier for the delivery of therapeutic ampicillin as drug model
 E. Noseda Grau, G. Román, A. Díaz Compañy, A. Juan, S. Simonetti Inorganic Chemistry Communications 123 (2021) 108346.
- Removal of paracetamol from aqueous solution by activated carbon and silica. Experimental and computational study

 A. Spaltro, M. Pila, D. Colasurdo, E. Noseda Grau, G. Roman, S. Simonetti, D.L.Ruiz
 Journal of Contaminant Hydrology 236 (2021) 103739.

8.2 Publicaciones en congresos internacionales

 Theoretical study of nedaplatin drug supported on silica
 E. Noseda Grau, G. Roman, A. Diaz Compañy, S. Simonetti International Conference On Phosphorus, Boron And Silicon 2018, Barcelona, España, 10-12 de diciembre de 2018.

2. Density functional theory based-study of nedaplatin adsorption on β -cristobalite (001) surface

E. Noseda Grau, G. Román, A. Juan, S. Simonetti AMN9 – 9th International Conference on Advanced Materials and Nanotechnology, Nueva Zelanda, 10-14 de febrero de 2019.

3. DFT study of 5-Fluorouracil drug transported on activated carbon carrier G. Román, E. Noseda Grau, A. Díaz Compañy, G. Brizuela, A. Juan, S. Simonetti Advanced Materials 2019 – Advanced Materials and Engineering Meeting, San

Francisco, United States, 18-20 de febrero de 2019.

4. DFT Study of nedaplatin drug supported on silica surfaces E. Noseda Grau, G. Román, A. Díaz Compañy, G. Brizuela, A. Juan, S.

Simonetti International ConferenceonApplied Surface Science, 17-20 de junio de 2019, Pisa, Italia.

8.3 Publicaciones en congresos nacionales

1. La modificación superficial vs. la fuerza de sorción: estudio de la droga nedaplatino soportada en sílica

E. Noseda Grau, G. Román, A. Díaz Compañy, G. Brizuela, A. Juan, S. Simonetti

VIII Encuentro de Física y Química de Superficies, San Luis, Argentina, 24-26 de octubre de 2018.

2. Estudio computacional del efecto de la modificación superficial de la sílica en la adsorción de la droga nedaplatino

A. Díaz Compañy, E. Noseda Grau, G. Román, G. Brizuela, A. Juan, S. Simonetti

IX Jornadas Abiertas de Física, Bahía Blanca, Argentina, 20-22 de noviembre de 2018.

3. Adsorción de la droga ampyra sobre sílica: Importancia de la densidad de los grupos silanol en la superficie

E. Noseda Grau, G. Román, A. Díaz Compañy, S. Simonetti 104^a Reunión de la Asociación Física Argentina, Santa Fe, Argentina, 30 de septiembre al 3 de octubre de 2019.

4. Estudio DFT de la adsorción de la droga 5-fluorouracilo en superficies de sílica y grafeno

G. Roman, E. Noseda Grau, S. Ulacco, S. Simonetti 104^a Reunión de la Asociación Física Argentina, Santa Fe, Argentina, 30 de septiembre al 3 de octubre de 2019.