

Accepted Manuscript / Manuscrito Aceptado

Title Paper/Título del artículo:

Estudio Teórico de la formación de Dímeros y Trímeros Farmacéuticos mediante cálculos DFT

Theoretical Study of Pharmaceutical Dimer and Trimer Formation via DFT Calculations

Authors/Autores: Elvir-Padilla, L.G., Diaz- Ponce, A., Olvera- González, J.E., Morales-Palacios, F.G., Villanueva-Mejía, F.

ID: e1860

DOI: <https://doi.org/10.15741/revbio.12.e1860>

Received/Fecha de recepción: December 27th 2024

Accepted /Fecha de aceptación: June 27th 2025

Available online/Fecha de publicación: August 11th 2025

Please cite this article as/Como citar este artículo: Elvir-Padilla, L.G., Diaz- Ponce, A., Olvera- González, J.E., Morales-Palacios, F.G., Villanueva-Mejía, F. (2025). Theoretical Study of Pharmaceutical Dimer and Trimer Formation via DFT Calculations. *Revista Bio Ciencias*, 12, e1860. <https://doi.org/10.15741/revbio.12.e1860>

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

Este archivo PDF es un manuscrito no editado que ha sido aceptado para publicación. Esto es parte de un servicio de Revista Bio Ciencias para proveer a los autores de una versión rápida del manuscrito. Sin embargo, el manuscrito ingresará a proceso de edición y corrección de estilo antes de publicar la versión final. Por favor note que la versión actual puede contener errores de forma.

Estudio Teórico de la formación de Dímeros y Trímeros Farmacéuticos mediante cálculos DFT

Theoretical Study of Pharmaceutical Dimer and Trimer Formation via DFT Calculations

Modelado DFT de la Agregación Farmacéutica/

DFT Modeling of Pharmaceutical Aggregation

Elvir-Padilla, L.G.¹ (<https://orcid.org/0000-0002-2357-7449>), Diaz Ponce, A.² (<https://orcid.org/0000-0002-6395-902X>), Olvera González, J.E.³ (<https://orcid.org/0000-0002-2722-7809>), Morales-Palacios, F.G.⁴ (<https://orcid.org/0000-0002-5650-2187>), Villanueva-Mejía, F.^{5*} (<https://orcid.org/0000-0003-0110-8649>)

¹TecNM / Instituto Tecnológico de Aguascalientes, Aguascalientes, 20256, Aguascalientes, México

²CONAHCYT-Centro de Investigaciones en Óptica, Unidad Aguascalientes, Aguascalientes 20200, Mexico.

³Laboratorio de Iluminación Artificial, Tecnológico Nacional de México Campus Pabellón de Arteaga, Carretera a la Estación de Rincón Km. 1, Pabellón de Arteaga, Aguascalientes 20670, Mexico

⁴Instituto de Investigación Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Ed. B-1, Ciudad Universitaria, Morelia 58030, Michoacán, México

⁵TecNM / Instituto Tecnológico de Pabellón de Arteaga, 20670, Pabellón de Arteaga, Aguascalientes, México.

*Corresponding Author:

[Francisco Villanueva-Mejía](mailto:francisco.villanueva-mejia@pabellon.tecnm.mx). Instituto Tecnológico de Pabellón de Arteaga. TecNM. Carretera a la estación de Rincón de Romos, Km. 1, 20670 Pabellón de Arteaga, Ags. México. Teléfono (443) 2300769. E-mail: francisco.villanueva-mejia@pabellon.tecnm.mx

RESUMEN

Este estudio teórico examina el impacto de la agregación molecular en la adsorción multicomponente de productos farmacéuticos. Se seleccionaron acetaminofeno, diclofenaco y naproxeno. Se realizaron cálculos de Teoría del Funcional de la Densidad para analizar la viabilidad termodinámica de la formación de dímeros y trímeros, tanto homogéneos como heterogéneos. Los análisis del potencial electrostático molecular y el descriptor dual proporcionaron información sobre los sitios reactivos y la estabilidad de estos agregados. Los resultados indican que la formación de dímeros es termodinámicamente favorable, particularmente para naproxeno. Las energías e interacciones calculadas para dímeros y trímeros ofrecen una comprensión cuantitativa del comportamiento de agregados. Este estudio teórico revela cómo la agregación molecular influye en la adsorción competitiva de fármacos, proporcionando información crucial para el diseño de estrategias más efectivas de tratamiento de aguas.

PALABRAS CLAVE:

Adsorción, productos farmacéuticos, DFT, agregados moleculares.

ABSTRACT

This study investigates the impact of molecular aggregation on the multicomponent adsorption of pharmaceuticals. Acetaminophen, diclofenac, and naproxen were selected. Density Functional Theory calculations were performed to analyze the thermodynamic feasibility of dimer and trimer formation for both homogenous and heterogeneous combinations. Molecular electrostatic potential and dual descriptor analyses provided insights into the reactive sites and the stability of these aggregates. Results indicate that dimer formation is thermodynamically favorable, particularly for NAP. The calculated interaction energies and distances for dimers and trimers offer a quantitative understanding of the aggregation behavior. This theoretical framework reveals how molecular aggregation influences the competitive adsorption of pharmaceuticals, providing crucial insights into the design of more effective water treatment strategies.

KEY WORDS:

Multicomponent adsorption, DFT, pharmaceutical compounds, molecular aggregation.

Introducción

La adsorción multicomponente de contaminantes orgánicos se caracteriza por la presencia de efectos antagónicos, en los cuáles las moléculas de dos o más adsorbatos compiten por los sitios activos en la superficie del adsorbente (Pauletto *et al.*, 2021). La identificación y análisis del impacto de esta adsorción antagónica son esenciales para diseñar y optimizar sistemas de tratamiento de agua, especialmente para fluidos reales (por ejemplo, aguas residuales industriales y subterráneas) que suelen contener diversas especies químicas disueltas. Estudios previos han demostrado que puede ocurrir una fuerte adsorción competitiva en sistemas multicomponentes que contienen contaminantes orgánicos relevantes, como colorantes y moléculas farmacéuticas (Manjunath & Kumar, 2018; Martínez-Costa *et al.*, 2018; Karami *et al.*, 2020; Medina *et al.*, 2021; Zango *et al.*, 2021; Geça *et al.*, 2022). Asimismo, en estos sistemas se ha reportado la presencia de fenómenos como la agregación molecular, los cuales afectan el desempeño del adsorbente (Scheufele *et al.*, 2016; Soto *et al.*, 2022; Vener *et al.*, 2022).

La formación de agregados moleculares orgánicos, como dímeros, trímeros e incluso tetrameros, ha sido reportada en soluciones acuosas (Scheufele *et al.*, 2016; Soto *et al.*, 2022). Este fenómeno podría tener un impacto significativo en el mecanismo de adsorción, donde las propiedades moleculares de los compuestos objetivo, como la geometría y la reactividad, juegan un papel importante (DellaGreca *et al.*, 2003; Nematollahi *et al.*, 2009; King *et al.*, 2011; Kozłowska *et al.*, 2018; Minecka *et al.*, 2018; Vener *et al.*, 2022). Además, este fenómeno puede asociarse al proceso de adsorción en capas múltiples, que puede ocurrir dependiendo tanto de la química de la superficie del adsorbente como de las propiedades moleculares del adsorbato (Zango *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2022). En el caso de sistemas multicomponentes donde dos o más adsorbatos están disueltos en la misma solución, la formación de agregados moleculares implica interacciones entre moléculas idénticas (por ejemplo, molécula A – molécula A) y moléculas diferentes (por ejemplo, molécula A – molécula B). La formación de estos agregados podría afectar significativamente la eficacia de separación, amplificando así la adsorción antagónica. Por

lo tanto, el análisis y la comprensión de la agregación molecular de compuestos orgánicos y su impacto en el proceso de adsorción multicomponente son cruciales para intensificar las estrategias de tratamiento de agua para contaminantes emergentes relevantes, como los productos farmacéuticos.

Los productos farmacéuticos se consideran contaminantes ambientales persistentes que pueden ser tóxicos para los ecosistemas y, además, presentan características bioacumulativas (Vargas-Berrones *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2021; Duarte *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2022). A pesar de su impacto, estas sustancias generalmente no están reguladas por la Ley de Control de Sustancias Tóxicas (Joseph *et al.*, 2011; Nghiem *et al.*, 2016; Peña-Guzmán *et al.*, 2019; Duarte *et al.*, 2021; Duarte *et al.*, 2022). La diversidad de compuestos farmacéuticos consumidos a nivel global incluye analgésicos, antibióticos, hormonas, y medicamentos antiinflamatorios esteroides y no esteroides (Kyzas *et al.*, 2013; Gómez-Canela *et al.*, 2019; Mlunguza *et al.*, 2019; Gómez-Avilés *et al.*, 2021). Entre estos, el diclofenaco (DFC), el acetaminofén (APAP) y el naproxeno (NAP) se emplean comúnmente para el tratamiento de enfermedades en humanos y animales. Sin embargo, la contaminación del agua causada por la excreción humana/animal de fármacos no bioasimilados, además de su manejo inadecuado, se ha asociado con impactos ambientales potenciales, incluyendo el desarrollo de resistencia bacteriana (Passerat *et al.*, 2011; Kebede *et al.*, 2019).

Un número limitado de estudios ha reportado la adsorción multicomponente de productos farmacéuticos, principalmente en sistemas binarios y ternarios (Nielsen & Bandosz, 2016; Dhiman & Sharma, 2019; Manjunath *et al.*, 2020; Gómez-Avilés *et al.*, 2021; Pauletto *et al.*, 2021; Puga *et al.*, 2022). Por ejemplo, estos estudios han analizado la eliminación simultánea de trimetoprima, sulfametoxazol y carbamazepina utilizando un adsorbente obtenido por pirólisis de desechos de pescado y lodos de depuradora (Nielsen & Bandosz, 2016); la adsorción binaria de paracetamol, diclofenaco, ofloxacina y ciprofloxacina con nanopartículas de óxido de zinc (Dhiman & Sharma, 2019); la eliminación de fluoxetina, venlafaxina y trazodona en una mezcla ternaria utilizando biocarbón en una columna de lecho empacado (Puga *et al.*, 2022); la adsorción binaria de nimesulida y paracetamol en carbón activado (Pauletto *et al.*, 2021); la adsorción binaria y ternaria de tetraciclina, metronidazol y sulfadiazina en carbón activado (Manjunath *et al.*, 2020); y la adsorción ternaria de tetraciclina, diclofenaco y acetaminofén en organo-sepiolita (Gómez-Avilés *et al.*, 2021). Estos estudios han concluido que puede ocurrir una fuerte adsorción antagónica en mezclas de diferentes productos farmacéuticos. Sin embargo, el papel de la agregación molecular de las moléculas farmacéuticas no se ha comprendido en detalle, a pesar de la evidencia disponible sobre la presencia de este fenómeno durante la adsorción de estos compuestos orgánicos (Gómez-Avilés *et al.*, 2021). Este estudio se centró en analizar el impacto y el papel de la agregación molecular de las moléculas de NAP, APAP y DFC. Para ello, se realizaron cálculos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) para analizar las interacciones atómicas y las propiedades moleculares de monómeros, dímeros y trímeros de los compuestos farmacéuticos evaluados.

Material y Métodos

Cálculos DFT para el análisis de la formación de agregados moleculares

Los cálculos moleculares, incluyendo volúmenes, dimensiones, reactividades, potencial electrostático molecular (MEP), funciones de Fukui y el descriptor dual (DD), fueron aplicados en las moléculas estructurales optimizadas con el propósito de desarrollar

estrategias efectivas para mitigar los impactos ambientales y reducir la contaminación asociada a estos compuestos. Inicialmente, las moléculas de acetaminofén, diclofenaco y naproxeno fueron modeladas utilizando el software MOLDEN como base para un análisis conformacional Ab initio, llevado a cabo mediante el método de búsqueda de conformación Monte Carlo implementado en Spartan 16 (Shao *et al.*, 2006). Este análisis es crucial debido a los múltiples grados de libertad presentes en la estructura química de estos compuestos. Se estableció un límite máximo de 1000 conformadores para su evaluación. Posteriormente, los pesos acumulativos de Boltzmann de los conformadores fueron calculados y analizados detalladamente. Los conformadores seleccionados para la optimización geométrica cumplían con un criterio de diferencia de energía inferior a 5 kcal/mol.

Las estructuras moleculares seleccionadas se optimizaron mediante cálculos DFT utilizando el paquete de software Gaussian16 (Frisch *et al.*, 2016) con el nivel teórico B3LYP y el conjunto de bases 6-311++G(d,p). Una vez optimizadas y caracterizadas las estructuras moleculares de los tres compuestos farmacéuticos, se procedió a calcular sus propiedades de reactividad. Para ello, se determinaron dos descriptores de reactividad principales, cubriendo tanto interacciones covalentes como no covalentes. El descriptor covalente, representado por el MEP, proporciona información sobre la respuesta de la densidad electrónica ante la aproximación de una carga unitaria positiva. Este descriptor fue visualizado mediante un esquema de color, donde las regiones de mayor densidad negativa se representaron en rojo y las regiones de densidad positiva en azul, facilitando así el análisis de las propiedades electrónicas y reactivas de las moléculas estudiadas, Ecuación 1. Este descriptor se define como sigue:

$$V(r) = \sum_A \frac{Z_A R_A}{|R_A - r|} - \int \frac{\rho(r')}{|r' - r|} dr' \quad (1)$$

donde Z_A es el número atómico del núcleo A , R_A es la posición del núcleo A , $|R_A - r|$ es la distancia desde el punto r y $\rho(r')$ es la densidad electrónica en cada elemento de volumen. Estos descriptores de reactividad se calcularon en un medio acuoso utilizando modelos de continuo polarizado (PCM) (Cossi *et al.*, 1996; Giles *et al.*, 1960). Por otra parte, las funciones de Fukui corresponden a la descripción de reactividad no covalente, definidas

$$f(r)_{v,N}^+ = \rho(r)_{v,N+1} - \rho(r)_{v,N} \quad (2)$$

$$f(r)_{v,N}^- = \rho(r)_{v,N} - \rho(r)_{v,N-1} \quad (3)$$

como una aproximación de diferencias finitas:

donde, $\rho(r)_{v,N}$, $\rho(r)_{v,N-1}$ y $\rho(r)_{v,N+1}$ son las densidades electrónicas del sistema con N , $N-1$, and $N+1$ electrones, respectivamente, las tres correspondientes a la geometría del estado fundamental del sistema de N electrones. La función relacionada con el cambio de densidad $f(r)$ es una respuesta a los cambios en el número de electrones N según la relación de Maxwell. La Ecuación 2 evaluó un ataque nucleofílico, que representa la respuesta del compuesto farmacéutico para estabilizar una carga entrante, y la Ecuación 3 evaluó un ataque electrofílico, que representa la respuesta del compuesto farmacéutico para estabilizar una carga saliente. De esta manera, $f^+(r)$ y $f^-(r)$ de las funciones de Fukui son útiles descriptores químicos no covalentes para los tres compuestos farmacéuticos. Una vez que se calcularon las funciones de Fukui, se determinó el Descriptor Dual (DD)

(Morell *et al.*, 2005) de los tres compuestos farmacéuticos. El DD es otro descriptor no covalente y describe la diferencia entre $f + (r)$ y $f - (r)$. Ambos descriptores de reactividad, al igual que la representación geométrica fueron visualizadas con el software VESTA (Visualization for Electronic and Structural Analysis) (Momma & Izumi, 2011)

Los resultados de los cálculos de química computacional permitieron analizar la viabilidad termodinámica de la formación de agregados moleculares de los fármacos evaluados. En este análisis, se asumió la presencia de dímeros y trímeros generados a partir de la agregación de estas moléculas orgánicas disueltas en la solución acuosa. Los cálculos preliminares indicaron que la formación de estos agregados era factible desde el punto de vista termodinámico. Estos agregados moleculares correspondieron a interacciones entre el mismo compuesto farmacéutico (por ejemplo, A - A) y diferentes moléculas farmacéuticas (por ejemplo, A - B). Los agregados moleculares que contenían la misma molécula farmacéutica se denominaron dímeros o trímeros homogéneos, mientras que aquellos compuestos por diferentes moléculas farmacéuticas se denominaron dímeros o trímeros heterogéneos. Se analizaron múltiples configuraciones iniciales para maximizar las interacciones de atracción/repulsión, seleccionándose las estructuras moleculares más estables desde el punto de vista termodinámico en función de las energías de interacción y las distancias de separación. La energía de interacción (E_{int} , kcal/mol), Ecuación 4, para evaluar la estabilidad de los dímeros ($n_{monomero} = 2$) y trímeros ($n_{monomero} = 3$) farmacéuticos se calculó con la siguiente expresión (Rodríguez-Roperó *et al.*, 2008; Villanueva-Mejía *et al.*, 2019):

$$E_{int} = E_{complejo} - \sum_{i=1}^{n_{monomero}} E_{monomero,i} \quad (4)$$

donde $E_{complejo}$ es la energía calculada para el dímero o trímero y $E_{monomero,i}$ es la energía calculada del monómero farmacéutico i que se incluyó en este agregado molecular. Los volúmenes moleculares de los fármacos y sus agregados también se estimaron utilizando la aproximación de la superficie de Connolly.

Resultados y Discusión

La Figura 1 y la Tabla 1 muestran la representación de las moléculas optimizadas de los fármacos probados, incluyendo sus MEP, DD y dimensiones moleculares. El análisis de la distribución de Boltzmann indicó que las frecuencias de los monómeros más estables y abundantes de APAP, DFC y NAP fueron de 64.5 %, 79.2 % y 69.8 %, respectivamente. Los volúmenes moleculares calculados fueron: 251 Å³ para DFC > 219 Å³ para NAP > 140 Å³ para APAP. Se identificó que la molécula de APAP presenta dos regiones de atracción de protones, correspondientes a los átomos de oxígeno del grupo hidroxilo en posición *para* y al oxígeno del grupo acetilo. Por otro lado, la zona cargada positivamente se localizó en los átomos de hidrógeno del grupo hidroxilo y en la amina secundaria (ver el MEP en la Figura 1). En el caso de la molécula de DFC, la zona de atracción de protones correspondió a los átomos de oxígeno del grupo carbonilo del grupo -COOH, y la zona de repulsión se identificó en el átomo de hidrógeno ubicado en el grupo OH del mismo grupo -COOH. Los átomos de oxígeno de los grupos -COOH y éter (-O-) fueron las zonas de atracción de protones de las moléculas de NAP, mientras que la zona de repulsión se encontró en el átomo de hidrógeno del grupo OH del grupo -COOH. Los resultados de DD también se

presentan en la Figura 1, indicando las regiones de ataques electrofílicos (color amarillo) y nucleofílicos (color azul) para estas moléculas farmacéuticas.

Los resultados de los cálculos DFT para un conjunto de dímeros y trímeros que podrían formarse por la agregación de moléculas farmacéuticas en solución acuosa se reportan en las Figuras 2 y 3, y en la Tabla 2. Los volúmenes moleculares calculados para los dímeros homogéneos fueron: 503 \AA^3 para DFC+DFC > 437 \AA^3 para NAP+NAP > 287 \AA^3 para APAP+APAP. Estos dímeros se obtuvieron de la interacción de grupos funcionales oxigenados, mostrando distancias de interacción entre 1.59 y 1.78 Å. Por ejemplo, las moléculas de APAP interactuaron para formar el dímero APAP+APAP a través del átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo y el átomo de oxígeno ubicado en el grupo acetilo, mostrando así una distancia de separación estimada de 1.74 Å. Por otro lado, los dímeros heterogéneos obtenidos de la interacción de diferentes moléculas farmacéuticas también estuvieron asociados con grupos funcionales que contienen oxígeno (por ejemplo, el grupo hidroxilo de la molécula de NAP y el grupo acetilo de la molécula de APAP para generar el agregado NAP+APAP). Los volúmenes moleculares estimados de estos dímeros heterogéneos fueron: 473 \AA^3 para DFC+NAP > 393 \AA^3 para DFC+APAP > 373 \AA^3 para NAP+APAP, mientras que las distancias de separación oscilaron entre 1.59 y 1.79 Å. En el caso de los trímeros homogéneos de farmacéuticos, los volúmenes moleculares calculados fueron: 753 \AA^3 para DFC+DFC+DFC > 690 \AA^3 para NAP+NAP+NAP > 430 \AA^3 para APAP+APAP+APAP, respectivamente. Las distancias de interacción en estos agregados moleculares oscilaron entre 1.53 y 1.85 Å, donde los grupos funcionales hidroxilo, acetilo y carboxilo de los compuestos farmacéuticos estuvieron involucrados para formar los trímeros. Los volúmenes moleculares calculados de los trímeros heterogéneos obtenidos de la agregación de diferentes moléculas farmacéuticas fueron: DFC+NAP+DFC (752 \AA^3) > NAP+NAP+DFC (723 \AA^3) > DFC+DFC+APAP (653 \AA^3) > APAP+DFC+NAP (621 \AA^3) > NAP+NAP+APAP (601 \AA^3) > APAP+APAP+DFC (542 \AA^3) > NAP+NAP+APAP (518 \AA^3). Las distancias de interacción molecular entre funcionalidades oxigenadas en estos trímeros oscilaron entre 1.51 y 1.86 Å. En general, los MEP de los trímeros farmacéuticos mostraron una zona atractiva y una zona repulsiva, como se observa en la Figura 3. Los resultados de DD también indicaron la presencia de zonas para ataques nucleofílicos y electrofílicos dependiendo del tipo de trímero formado por estos compuestos farmacéuticos.

Con base en las energías de interacción calculadas, se espera que la estabilidad termodinámica de los dímeros siga la siguiente tendencia: NAP+NAP > DFC+NAP > DFC+DFC > APAP+NAP > APAP+DFC > APAP+APAP (ver Tabla 2). En general, los valores calculados de E_{int} indicaron que la formación de todos estos dímeros es termodinámicamente factible, siendo los dímeros basados en NAP los más favorables energéticamente. En el caso de los trímeros homogéneos y heterogéneos, la estabilidad de estos agregados correspondió a: NAP+NAP+NAP > APAP+DFC+NAP > DFC+DFC+DFC > DFC+DFC+NAP > NAP+NAP+DFC > APAP+APAP+APAP > APAP+NAP+APAP > APAP+DFC+APAP > NAP+NAP+APAP > DFC+DFC+APAP. Se destacó que el trímero NAP+NAP+NAP fue la estructura más estable termodinámicamente. Estos resultados de DFT demostraron que se espera que los dímeros sean los agregados más predominantes en las soluciones multicomponentes de estos fármacos.

Aunque estudios experimentales han caracterizado las interacciones del diclofenaco y acetaminofén con aspirina (Catella-Lawson *et al.*, 2001; Schuijt *et al.*, 2009), la autoagregación de estos fármacos (formación de dímeros/trímeros) permanece inexplorada experimentalmente. Desde el enfoque computacional, si bien existen reportes de docking

molecular de antiinflamatorios no esteroideos individuales con residuos proteicos (Deb *et al.*, 2017; Dwivedi *et al.*, 2015), persiste una brecha crítica: ningún estudio ha modelado sistemáticamente las interacciones intermoleculares entre estos fármacos para evaluar su potencial de autoensamblaje. Esta omisión es particularmente relevante, ya que la formación de agregados farmacéuticos podría modificar propiedades fisicoquímicas clave como solubilidad, biodisponibilidad y perfiles de liberación, con implicaciones directas en su eficacia.

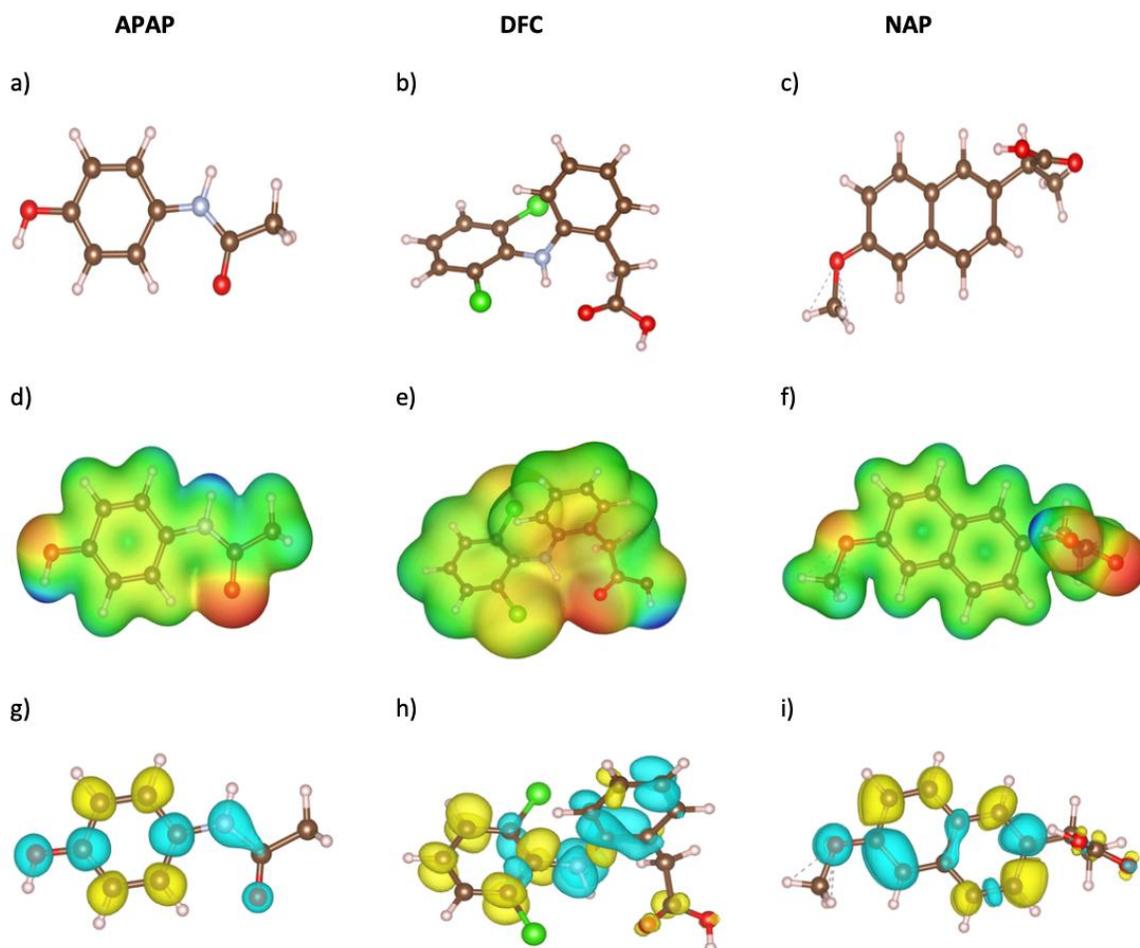


Figura 1. a), b) y c) corresponden a la representación esquemática; d), e) y f) muestran el potencial electrostático molecular (MEP en $\rho(r) = 0.015$ u.a.); y g), h) e i) representan el descriptor dual (DD) de los fármacos evaluados. Las columnas corresponden a las moléculas de APAP, DFC y NAP. Fuente: Elaboración propia, visualizada en VESTA.

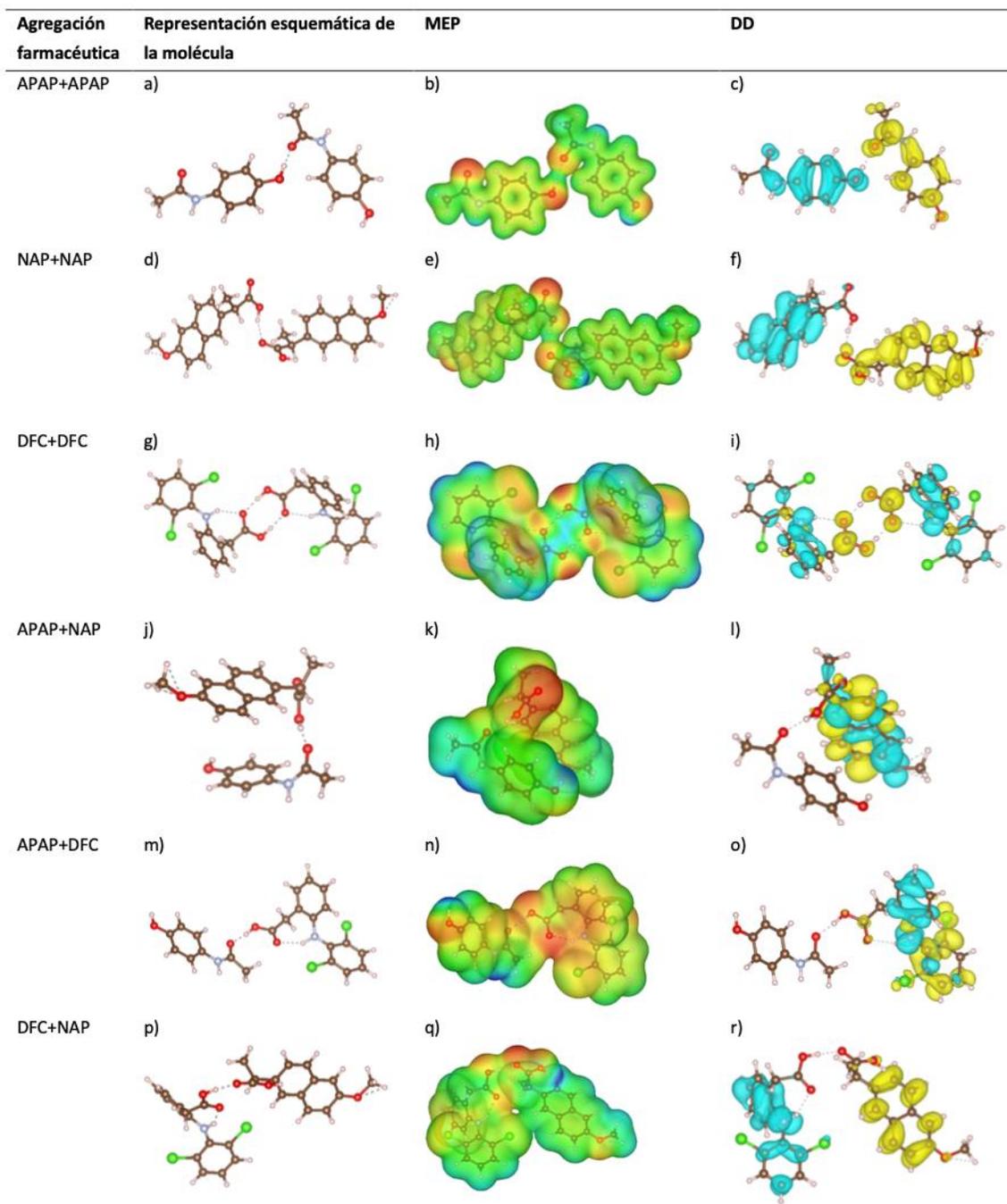
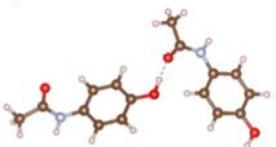
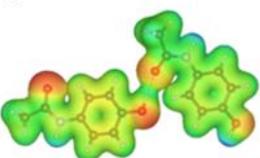
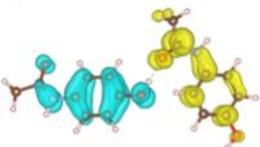
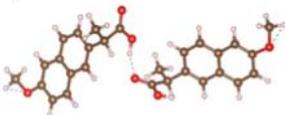
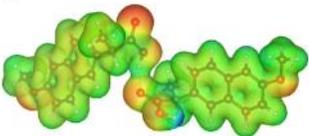
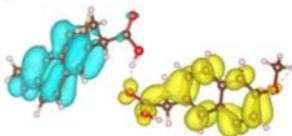
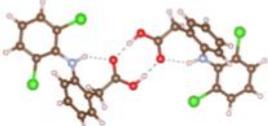
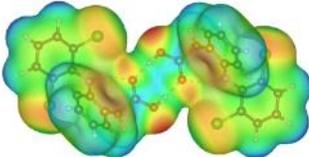
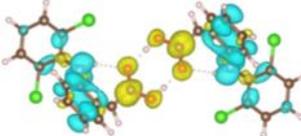
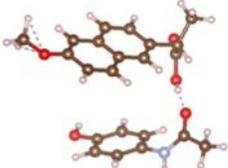
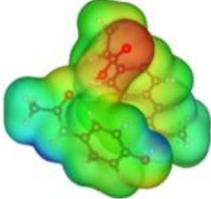
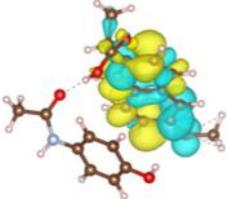
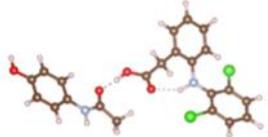
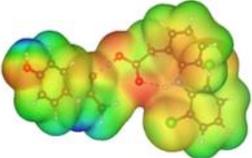
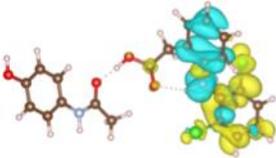
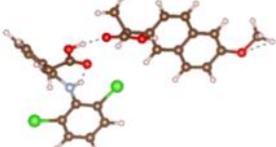
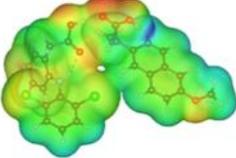
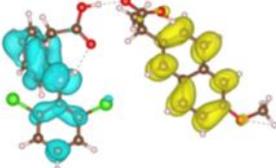


Figura 2. Representación esquemática, potencial electrostático molecular (MEP en $\rho(r) = 0.0013$ u.a.) y descriptor dual (DD) del dímero más estable de los fármacos evaluados. Fuente: Elaboración propia, visualizada en VESTA.

Agregación farmacéutica	Representación esquemática de la molécula	MEP	DD
APAP+APAP	a) 	b) 	c) 
NAP+NAP	d) 	e) 	f) 
DFC+DFC	g) 	h) 	i) 
APAP+NAP	j) 	k) 	l) 
APAP+DFC	m) 	n) 	o) 
DFC+NAP	p) 	q) 	r) 

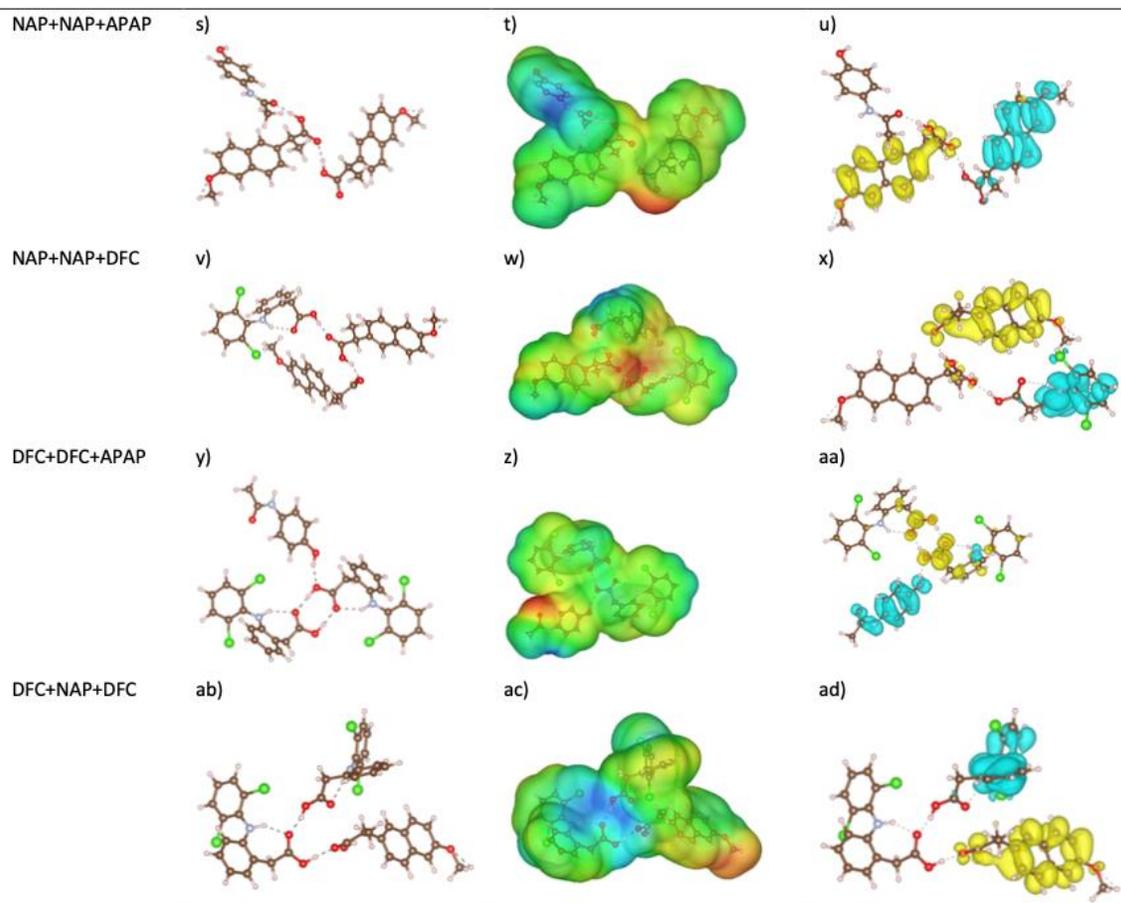


Figura 3. Representación esquemática, potencial electrostático molecular (MEP en $\rho(r) = 0.0013$ u.a.) y descriptor dual (DD) del trímero más estable de los fármacos evaluados. Fuente: Elaboración propia, visualizada en VESTA.

Tabla 1. Dimensiones moleculares de los fármacos optimizados (Å). Los datos resaltan el tamaño molecular, proporcionando información sobre la configuración geométrica de estos compuestos después de la optimización.

Compuesto farmacéutico	Dimensiones (Å)		
	X	Y	Z
APAP	8.5603	8.5603	1.7631
DFC	7.9147	9.5821	5.3785
NAP	10.2684	6.0658	4.5883

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 2. Energías de interacción y distancia de separación de los complejos moleculares de compuestos farmacéuticos. Las energías de interacción proporcionan información sobre la estabilidad y la afinidad de unión entre los compuestos, mientras que las distancias de separación resaltan la disposición espacial de las moléculas dentro de cada complejo.

Agregación farmacéutica	Energía de interacción/mol	Distancia, (Å)
APAP+APAP	-136.309	1.737
DFC+DFC	-212.634	1.592
NAP+NAP	-242.769	1.780
APAP+DFC	-173.989	1.598
DFC+NAP	-225.694	1.637
APAP+NAP	-193.326	1.793
APAP+APAP+APAP	-99.602	1.702
DFC+DFC+DFC	-117.528	1.732
NAP+NAP+NAP	-147.132	1.643
APAP+DFC+APAP	-77.048	1.764
APAP+NAP+DFC	-126.150	1.813
APAP+NAP+APAP	-78.988	1.608
DFC+NAP+DFC	-108.782	1.640
NAP+NAP+APAP	-75.671	1.591
DFC+DFC+APAP	-68.842	1.859
NAP+NAP+DFC	-107.025	1.638

Fuente: Elaboración propia.

Conclusiones

Este estudio empleó cálculos DFT para investigar la formación y estabilidad de dímeros y trímeros de tres compuestos farmacéuticos: APAP, DFC y NAP. Nuestros hallazgos revelan información relevante sobre las interacciones intermoleculares y el comportamiento de formación de agregados moleculares dentro de esta clase de fármacos.

Los cálculos DFT predicen una gama diversa de formaciones de dímeros con energías de interacción variables. Las diferencias observadas en las energías de interacción probablemente reflejan la influencia de fuerzas intermoleculares específicas, como los enlaces de hidrógeno y las interacciones de van der Waals, que son únicas para cada par molecular (APAP-APAP, APAP-DFC, APAP-NAP, DFC-DFC, DFC-NAP, NAP-NAP). Estas variaciones resaltan la complejidad de las interacciones intermoleculares. Los dímeros más energéticamente favorables son consistentes con el mapeo del potencial electrostático observado, lo que indica el papel clave de las interacciones electrostáticas en el proceso.

El análisis de las formaciones de trímeros aclara aún más las tendencias de agregación de estos fármacos. La estabilidad de los trímeros refleja los efectos acumulativos de las interacciones intermoleculares entre los dímeros constituyentes. La configuración de trímero más estable identifica las interacciones cooperativas más fuertes que ocurren dentro del sistema. Investigaciones futuras deberían explorar la relación entre estos patrones de agregación y las propiedades farmacéuticas potenciales, como la solubilidad y la biodisponibilidad.

Los mapas de potencial electrostático y el análisis del descriptor dual proporcionan una comprensión detallada de las características electrostáticas de las moléculas y sus contribuciones a las formaciones de dímeros y trímeros favorables. Esto sugiere que los enfoques de diseño molecular a medida que se centran en las interacciones electrostáticas podrían controlar potencialmente el comportamiento de agregación.

Los patrones de agregación observados podrían tener implicaciones significativas para la formulación y administración de estos compuestos farmacéuticos. Comprender las interacciones intermoleculares responsables de la agregación podría ser crucial para mejorar la solubilidad, la estabilidad y la biodisponibilidad de estos fármacos.

Contribución de los autores

Conceptualización del trabajo, L.G.E.P., F.V.M.; desarrollo de la metodología, L.G.E.P., F.G.M.P., F.V.M.; manejo de software, L.G.E.P., F.G.M.P., A.D.P.; validación de simulaciones, L.G.E.P., F.G.M.P., A.D.P.; análisis de resultados, A.D.P., J.E.O.G.; Manejo de datos, A.D.P., F.G.M.P., J.E.O.G.; escritura y preparación del manuscrito, L.G.E.P., F.G.M.P., J.E.O.G.; redacción, revisión y edición, A.D.P., F.V.M.; administrador de proyectos, L.G.E.P., F.V.M. Todos los autores de este manuscrito han leído y aceptado la versión publicada del mismo.

Agradecimientos

Francisco Villanueva-Mejía agradece al Centro Nacional de Supércomputo del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica los recursos computacionales para realizar esta investigación, bajo el número TKII-E-0524-I-230524-42/PR-62.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Referencias

- Catella-Lawson, F., Reilly, M. P., Kapoor, S. C., Cucchiara, A. J., DeMarco, S., Tournier, B., ... & FitzGerald, G. A. (2001). Catella-Lawson, F., Reilly, M. P., Kapoor, S. C., Cucchiara, A. J., DeMarco, S., Tournier, B., ... & FitzGerald, G. A. (2001). Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *New England Journal of Medicine*, 345(25), 18009-1817. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa003199>
- Cossi, M., Barone, V., Cammi, R., & Tomasi, J. (1996). Ab initio study of solvated molecules: a new implementation of the polarizable continuum model. *Chemical Physics Letters*, 255(4-6), 327-335. [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(96\)00349-1](https://doi.org/10.1016/0009-2614(96)00349-1)
- Deb, P. K., Mailabaram, R. P., Al-Jaidi, B., & Saadh, M. (2017). Molecular basis of binding interactions of NSAIDs and computer-aided drug design approaches in the pursuit of the development of cyclooxygenase-2 (COX-2) selective inhibitors. *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*, 2, 64. <http://dox.doi.org/10.5772/intechopen.68318>
- DellaGreca, M., Brigante, M., Isidori, M., Nardelli, A., Previtera, L., Rubino, M., & Temussi, F. (2003). Phototransformation and ecotoxicity of the drug Naproxen-Na. *Environmental Chemistry Letters*, 1, 237-241. <https://doi.org/10.1007/s10311-003-0045-4>
- Dhiman, N., & Sharma, N. (2019). Removal of pharmaceutical drugs from binary mixtures by use of ZnO nanoparticles: (Competitive adsorption of drugs). *Environmental technology & innovation*, 15, 100392. <https://doi.org/10.1016/j.eti.2019.100392>
- Duarte, B., Gameiro, C., Matos, A. R., Figueiredo, A., Silva, M. S., Cordeiro, C., & Cabrita, M. T. (2021). First screening of biocides, persistent organic pollutants, pharmaceutical and personal care products in Antarctic phytoplankton from Deception Island by FT-ICR-MS. *Chemosphere*, 274, 129860. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.129860>
- Duarte, E. D., Oliveira, M. G., Spaoloni, M. P., Costa, H. P., da Silva, T. L., da Silva, M. G., & Vieira, M. G. (2022). Adsorption of pharmaceutical products from aqueous solutions on functionalized carbon nanotubes by conventional and green methods: A critical review. *Journal of Cleaner Production*, 372, 133743. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2022.133743>
- Dwivedi, A.K., Gurjar, V., Kumar, S., & Singh, N. (2015). Molecular basis for nonspecificity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Drug discovery today*, 20(7), 863-873. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.03.004>
- Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., & Fox, D. J. (2016). Gaussian16 rev, Gaussian Inc., Wallingford, CT, USA, 2016.
- Gęca, M., Wiśniewska, M., & Nowicki, P. (2022). Biochars and activated carbons as adsorbents of inorganic and organic compounds from multicomponent systems—A review. *Advances in Colloid and Interface Science*, 305, 102687. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2022.102687>
- Giles, C.H., MacEwan, T.H., Nakhwa, S.N., & Smith, D. (1970). Studies in adsorption. Part XI. A system of classification of solution adsorption isotherms, and its use in diagnosis of adsorption mechanism and in measurement of specific surface areas of solids. *Journal of the Chemical Society*. 3873-3993.
- Gómez-Avilés, A., Sellaoui, L., Badawi, M., Bonilla-Petriciolet, A., Bedia, J., & Bolver, C. (2021). Simultaneous adsorption of acetaminophen, diclofenac and tetracycline by organo-sepiolite: experiments and statistical physics modelling. *Chemical engineering journal*, 404, 126601. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.126601>
- Gómez-Canela, C., Sala-Comorera, T., Pueyo, V., Barata, C., & Lacorte, S. (2019). Analysis of 44 pharmaceuticals consumed by elderly using liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 168, 55-63. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.02.016>
- Huang, C., Jin, B., Han, M., Yu, Y., Zhang, G., & Arp, H. P. H. (2021). The distribution of persistent, mobile and toxic (PMT) pharmaceuticals and personal care products monitored across Chinese water resources. *Journal of Hazardous Materials Letters*, 2, 100026. <https://doi.org/10.1016/j.hazl.2021.100026>
- Joseph, L., Heo, J., Park, Y. G., Flora, J. R., & Yoon, Y. (2011). Adsorption of bisphenol A and 17 α -ethinyl estradiol on single walled carbon nanotubes from seawater and brackish water. *Desalination*, 281, 68-74. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2011.07.044>
- Karami, A., Sabouni, R., & Ghommam, M. (2020). Experimental investigation of competitive co-adsorption of naproxen and diclofenac from water by an aluminum-based metal-organic framework. *Journal of Molecular Liquids*, 305, 112808. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.112808>
- Kebede, T. G., Dube, S., & Nindi, M. M. (2019). Biopolymer electrospun nanofibres for the adsorption of pharmaceuticals from water systems. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 7(5), 103330. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2019.103330>
- King, M. D., Buchanan, W. D., & Korter, T. M. (2011). Identification and quantification of polymorphism in the pharmaceutical compound diclofenac acid by terahertz spectroscopy and solid-state density functional theory. *Analytical chemistry*, 83(10), 3786-3792. <https://doi.org/10.1021/ac2001934>
- Kozłowska, M., Rodziejewicz, P., Utesch, T., Mroginski, M. A., & Kaczmarek-Kedziera, A. (2018). Solvation of diclofenac in water from atomistic molecular dynamics simulations—interplay between solute–solvent and solute–solvent interactions. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 20(13), 8629-8639. <https://doi.org/10.1039/C7CP08468D>
- Kyzas, G. Z., Kostoglou, M., Lazaridis, N. K., Lambropoulou, D. A., & Bikiaris, D. N. (2013). Environmental friendly technology for the removal of pharmaceutical contaminants from wastewaters using modified chitosan adsorbents. *Chemical Engineering Journal*, 222, 248-258. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2013.02.048>
- Manjunath, S. V., & Kumar, M. (2018). Evaluation of single-component and multi-component adsorption of metronidazole, phosphate and nitrate on activated carbon from Prosopis juliflora. *Chemical Engineering Journal*, 346, 525-534. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.04.013>
- Manjunath, S. V., Baghel, R. S., & Kumar, M. (2020). Antagonistic and synergistic analysis of antibiotic adsorption on Prosopis juliflora activated carbon in multicomponent systems. *Chemical Engineering Journal*, 381, 122713. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2019.122713>

- Martínez-Costa, J. I., Leyva-Ramos, R., Padilla-Ortega, E., Aragón-Piña, A., & Carrales-Alvarado, D. H. (2018). Antagonistic, synergistic and non-interactive competitive sorption of sulfamethoxazole-trimethoprim and sulfamethoxazole-cadmium (ii) on a hybrid clay nanosorbent. *Science of the Total Environment*, 640, 1241-1250. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.05.399>
- Medina, F. M. O., Aguiar, M. B., Parolo, M. E., & Avena, M. J. (2021). Insights of competitive adsorption on activated carbon of binary caffeine and diclofenac solutions. *Journal of Environmental Management*, 278, 111523. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2020.111523>
- Minecka, A., Kaminska, E., Tarnacka, M., Grudzka-Flak, I., Bartoszek, M., Wolnica, K., & Paluch, M. (2018). Impact of intermolecular interactions, dimeric structures on the glass forming ability of naproxen, and a series of its derivatives. *Molecular pharmaceutics*, 15(10), 4764-4776. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00725>
- Mlunguza, N. Y., Ncube, S., Mahlambi, P. N., Chimuka, L., & Madikizela, L. M. (2019). Adsorbents and removal strategies of non-steroidal anti-inflammatory drugs from contaminated water bodies. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 7(3), 103142. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2019.103142>
- Momma, K., & Izumi, F., (2011). VESTA 3 for three-dimensional visualization of crystal, volumetric and morphology data. *Journal of Applied Crystallography*, 44, 1272-1276. <https://doi.org/10.1107/S0021889811038970>
- Morell, C., Grand, A., & Toro-Labbé, A. (2005). New dual descriptor for chemical reactivity. *The journal of physical chemistry A*, 109(1), 205-212. <https://doi.org/10.1021/jp046577a>
- Nematollahi, D., Shayani-Jam, H., Alimoradi, M., & Niroomand, S. (2009). Electrochemical oxidation of acetaminophen in aqueous solutions: Kinetic evaluation of hydrolysis, hydroxylation and dimerization processes. *Electrochimica Acta*, 54(28), 7407-7415. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2009.07.077>
- Nghiem, L. D., & Fujioka, T. (2016). Removal of emerging contaminants for water reuse by membrane technology. *Emerging membrane technology for sustainable water treatment*, 217-247. [https://books.google.com.mx/books?hl=es&lr=&id=HbR0BgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA217&dq=Nghiem,+L.+D.,+%26+Fujioka,+T.+\(2016\).+Removal+of+emerging+contaminants+for+water+reuse+by+membrane+technology.+Emerging+membrane+technology+for+sustainable+water+treatment,+217-247.&ots=80bOrBb-2e&sig=ju-9iGi6liqNAa54hwbOJICZSCq&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.mx/books?hl=es&lr=&id=HbR0BgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA217&dq=Nghiem,+L.+D.,+%26+Fujioka,+T.+(2016).+Removal+of+emerging+contaminants+for+water+reuse+by+membrane+technology.+Emerging+membrane+technology+for+sustainable+water+treatment,+217-247.&ots=80bOrBb-2e&sig=ju-9iGi6liqNAa54hwbOJICZSCq&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false)
- Nielsen, L., & Bandosz, T. J. (2016). Analysis of the competitive adsorption of pharmaceuticals on waste derived materials. *Chemical Engineering Journal*, 287, 139-147. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2015.11.016>
- Passerat, J., Ouattara, N. K., Mouchel, J. M., Rocher, V., & Servais, P. (2011). Impact of an intense combined sewer overflow event on the microbiological water quality of the Seine River. *Water research*, 45(2), 893-903. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.09.024>
- Pauletto, P. S., Lütke, S. F., Dotto, G. L., & Salau, N. P. G. (2021). Forecasting the multicomponent adsorption of nimesulide and paracetamol through artificial neural network. *Chemical Engineering Journal*, 412, 127527. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.127527>
- Peña-Guzmán, C., Ulloa-Sánchez, S., Mora, K., Helena-Bustos, R., Lopez-Barrera, E., Alvarez, J., & Rodríguez-Pinzón, M. (2019). Emerging pollutants in the urban water cycle in Latin America: A review of the current literature. *Journal of environmental management*, 237, 408-423. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2019.02.100>
- Puga, A., Moreira, M. M., Pazos, M., Figueiredo, S. A., Sanromán, M. Á., Delerue-Matos, C., & Rosales, E. (2022). Continuous adsorption studies of pharmaceuticals in multicomponent mixtures by agroforestry biochar. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 10(1), 106977. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2021.106977>
- Rodríguez-Ropero, F., Casanovas, J., & Alemán, C. (2008). Ab initio calculations on π -stacked thiophene dimer, trimer, and tetramer: Structure, interaction energy, cooperative effects, and intermolecular electronic parameters. *Journal of computational chemistry*, 29(1), 69-78. <https://doi.org/10.1002/jcc.20763>
- Scheufele, F. B., Módenes, A. N., Borba, C. E., Ribeiro, C., Espinoza-Quifones, F. R., Bergamasco, R., & Pereira, N. C. (2016). Monolayer-multilayer adsorption phenomenological model: Kinetics, equilibrium and thermodynamics. *Chemical Engineering Journal*, 284, 1328-1341. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2015.09.085>
- Shao, Y., Molnar, L. F., Jung, Y., Kussmann, J., Ochsenfeld, C., Brown, S. T., & Head-Gordon, M. (2006). Advances in methods and algorithms in a modern quantum chemistry program package. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 8(27), 3172-3191.
- Schuijt, M. P., Huntjens-Fleuren, H. H. A., De Metz, M., & Vollaard, E. J. (2009). The interaction of ibuprofen and diclofenac with aspirin in healthy volunteers. *British journal of pharmacology*, 157(6), 931-934. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00243.x>
- Soto, R., Patel, P., Albadarin, A. B., Diniz, M. O., & Hudson, S. P. (2022). Solubility, aggregation and stability of Amphotericin B drug in pure organic solvents: Thermodynamic analysis and solid form characterization. *Journal of Molecular Liquids*, 366, 120276. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.120276>
- Vargas-Berrones, K., Bernal-Jácome, L., de León-Martínez, L. D., & Flores-Ramírez, R. (2020). Emerging pollutants (EPs) in Latin America: A critical review of under-studied EPs, case of study-Nonylphenol. *Science of the Total Environment*, 726, 138493. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138493>
- Vener, M. V., Makhrov, D. E., Voronin, A. P., & Shalafan, D. R. (2022). Molecular Dynamics Simulation of Association Processes in Aqueous Solutions of Maleate Salts of Drug-like Compounds: The Role of Counterion. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(11), 6302. <https://doi.org/10.3390/ijms23116302>
- Villanueva-Mejía, F., Navarro-Santos, P., Rodríguez-Kessler, P. L., Herrera-Bucio, R., & Rivera, J. L. (2019). Reactivity of atomically functionalized C-doped boron nitride nanoribbons and their interaction with organosulfur compounds. *Nanomaterials*, 9(3), 452. <https://doi.org/10.3390/nano9030452>
- Wang, Z., Ding, J., Razanajatovo, R. M., Huang, J., Zheng, L., Zou, H., & Liu, J. (2022). Sorption of selected pharmaceutical compounds on polyethylene microplastics: Roles of pH, aging, and competitive sorption. *Chemosphere*, 307, 135561. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.135561>

Zango, Z. U., Jumbri, K., Sambudi, N. S., Bakar, H. H. A., Garba, Z. N., Isiyaka, H. A., & Saad, B. (2021). Selective adsorption of dyes and pharmaceuticals from water by UiO metal-organic frameworks: A comprehensive review. *Polyhedron*, 210, 115515. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2021.115515>

ARTÍCULO EN PRENSA