

## SUPERFICIE DE GRAFENO AMINO -CARBOXI FUNCIONALIZADA: ESTUDIO DE LA ADSORCIÓN DE MESALAZINA

### SURFACE OF FUNCTIONALIZED AMINO-CARBOXI GRAPHENE: STUDY OF THE ADSORPTION OF MESALAZINE

Gabriel Román<sup>a,b</sup> y Sandra Simonetti<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Universidad Tecnológica Nacional (UTN), 11 de Abril 461, B8000LMI - Bahía Blanca, Argentina,  
<https://www.frbb.utn.edu.ar/frbb/index.php>

<sup>b</sup>Instituto de Física del Sur (IFISUR), Departamento de Física, Universidad Nacional del Sur (UNS),  
CONICET, Av. L. N. Alem 1253, B8000CPB - Bahía Blanca, Argentina.,  
<http://www.fisica.uns.edu.ar/articulo.php?articulo=Z6A>

**Palabras clave:** Adsorción, VASP, Grafeno, Funcionalización.

**Resumen.** Se propone el estudio de diferentes superficies de grafeno modificadas para la administración de mesalazina. La adsorción del fármaco en grafeno prístino y en grafeno funcionalizado con grupos amino y grupos amino-carboxilo se analiza en el marco de la teoría del funcional de la densidad (DFT). Se observan resultados concluyentes con respecto a la ventaja de utilizar la superficie de grafeno funcionalizada con grupos amino-carboxilo debido a su mayor estabilidad en la energía de adsorción en comparación con las energías más altas obtenidas para el grafeno prístino y funcionalizado con el grupo amino. Los principales cambios en la adsorción se pueden atribuir a la modificación en los orbitales HOMO-LUMO de la mesalazina a pH básico, y a la disminución del ancho entre las bandas de conducción y de valencia en la gráfica de Densidad de Estados (DOS) del grafeno bi-funcionalizado, que facilita las interacciones entre el fármaco y la superficie de grafeno.

**Keywords:** Adsorption, VASP, Graphene, Functionalization.

**Abstract.** The study of different modified graphene surfaces for the administration of mesalazine is proposed. Drug adsorption on pristine, amino-functionalized and amino-carboxyl functionalized graphene is analyzed within the framework of density functional theory (DFT). Conclusive results are observed regarding the advantage of using the graphene surface functionalized with amino-carboxyl groups due to its greater stability in the adsorption energy compared to pristine and amino-functionalized graphene. The main changes in adsorption can be attributed to the modification in the HOMO-LUMO orbitals of mesalazine at basic pH, and the decrease in the width between the conduction and valence bands in the Density of States (DOS) of bi-functionalized graphene, which facilitates the interactions between the drug and the graphene surface.

## 1 INTRODUCCIÓN

Existe una amplia gama de fármacos antiinflamatorios, entre ellos se encuentra el ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), de amplio uso en diversas infecciones (Gisbert et al. 2002; Velayos et al. 2005; Ford et al. 2011; Sokollik et al. 2017; Böhm, Kruis 2014). La vía de administración más utilizada es la vía oral (Kane, Bjorkman 2003), por su estructura ácida, se absorbe rápidamente en el estómago y el intestino (Viseras et al. 2008). El 5-ASA si es administrado a dosis mayores a las terapéuticas, produce efectos adversos de marcada relevancia, como también problemas de resistencia; además, muchos de los pacientes pueden sufrir recaídas con dosis normales (Mowat et al. 2011), Por eso es de vital importancia enfatizar en la eficacia del tratamiento, para facilitar la correcta administración del fármaco, generando menores efectos adversos. Un enfoque mejorado en el diseño de sistemas de administración de fármacos, es uno de los desafíos futuros a desarrollar para encontrar nuevas estrategias terapéuticas que mejoren la aceptabilidad por el paciente, disminuyendo la frecuencia de administración, pero logrando aumentar la eficiencia terapéutica. Se conocen diversos materiales porosos que pueden ser utilizados para modificar la frecuencia de administración de los medicamentos, en parte a su biocompatibilidad con los tejidos humanos y además por su bajo costo (Viseras et al. 2010; Rautureau et al. 2010; Awad et al. 2017; Yendluri et al. 2017; Lazzara et al. 2017). Diversos estudios se han realizado analizando la interacción entre fármacos y diferentes materiales arcillosos como nanoportadores (Rodrigues et al. 2014; Sainz-Diaz et al. 2010). Algunas investigaciones de origen experimental fueron realizadas analizando la interacción entre el fármaco 5-ASA y nanotubos de halloysita. (Aguzzi et al. 2013; Ghezzi et al. 2017; Spepi et al. 2016; Borrego-Sanchez 2018). Además, se investigó como mejorar las propiedades adsorptivas del material poroso funcionalizado, como, por ejemplo, el material sílice MCM-41 se lo funcionalizó con grupos amino y amino-carboxílicos (Popoya et al. 2014). Posteriormente se recubrió con alginato de sodio, mostrando que la tasa de liberación de las nanopartículas bi-funcionalizadas (amino-carboxílicas) con el fármaco adsorbido, dependerá del pH, reduciendo así, los posibles daños en la mucosa (Popoya et al. 2014). Se observó, además, en otro estudio la dependencia entre diferentes tipos de grupos funcionales y la capacidad de adsorción y liberación de la gemcitabina (Bahrami et al. 2015). Al funcionalizar al material con el grupo carboxílico, presentó una interacción más fuerte entre la gemcitabina y el material adsorbente funcionalizado. Al funcionalizar la superficie del material poroso se reduce significativamente la velocidad de liberación del medicamento, y que al funcionalizar diferentes materiales con grupos carboxílicos, se observa una liberación reducida en comparación con los materiales funcionalizados con el grupo amino (Bahrami et al. 2015). Actualmente en el área de la nanotecnología, se están desarrollando nuevas investigaciones que producirán un avance significativo en los materiales a base de carbono, además de los nanotubos y las heteroestructuras, debido a sus propiedades y características particulares (Kistanov et al. 2017; Davletshin et al. 2018; Kistanov et al. 2018; Lee et al. 2008; Yang et al. 20015; Sun et al. 2020; Bhirde et al. 2009; Heister et al. 2009; Raju, Goldberg 2008). Su gran versatilidad y bajo costo, además de su accesibilidad, hacen que los materiales porosos a base de carbono sean muy utilizados. El principal inconveniente radica en la baja solubilidad de estos materiales con sustancias orgánicas de aplicación en la ciencia de la salud (Foldvari et al. 2008; Zhao, Liu 2012; Gomez-Gualdron et al. 2010). Dado este inconveniente que dificulta técnicamente la utilización de estos materiales porosos a base de carbono, se apela a utilizar técnicas que modifican la superficie de adsorción, como lo son el dopaje o funcionalización, que activan de manera muy eficiente a la superficie del material y permite su utilización con las diferentes sustancias polares que se utilizan en la industria farmacéutica (Liu et al. 2007;

Horie et al. 2013; Mananghaya 2015; Mananghaya et al. 2017; Mananghaya et al. 2016). Al introducir grupos funcionales como por ejemplo, grupos carboxilo y/o amino, permite además de mejorar la solubilidad de materiales carbonosos como el grafeno, una gran utilidad para mejorar las uniones fisicoquímicas de diferentes moléculas como biomoléculas, compuestos inorgánicos, polímeros (Banerjee et al. 2005; Tasis et al. 2006; Byrne, Gun'ko 2010; Klinke et al. 2006). La innovación de la técnica de funcionalización, dió resultados satisfactorios en varias investigaciones, sin embargo, los resultados más prometedores fueron los que se realizaron funcionalizando con dos o más grupos funcionales (multifuncionalización), que es un área poco desarrollada hoy en día. Entre las diferentes investigaciones en la multifuncionalización, se encuentran las realizadas en los nanotubos de carbono, donde se le introdujo diferentes grupos funcionales en su superficie carbonada (Lamanna et al. 2012) Se han desarrollado diferentes metodologías para realizar la multifuncionalización de manera eficaz (Menard-Moyon et al. 2011; Holzinger et al. 2011; Wu et al. 2006; Zhao et al. 2013). Por lo tanto, es de suma importancia la investigación de la multifuncionalización en materiales porosos a base de carbono como el grafeno, funcionalizándolo con grupos carboxilo y amino en su superficie y modificando así las propiedades fisicoquímicas adsorptivas del carbono con sustancias de gran interés en la salud, pero que no se adsorberían de manera eficaz con el grafeno prístino, por lo que es un paso importante para mejorar la adsorción. Los métodos computacionales son una herramienta importante para aportar conocimiento sobre los fenómenos físicos que están involucrados cuando ocurre la adsorción en materiales carbonosos bi-funcionalizados. El presente trabajo tiene como objetivo, estudiar el fenómeno físico de la adsorción en las superficies de grafeno prístino, y funcionalizado con grupos amino y carboxilo, con la mesalazina, un fármaco de interés en la industria farmacéutica; utilizando cálculos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT).

## 2 METODOLOGÍA Y MODELO COMPUTACIONAL

Los cálculos se realizaron utilizando el programa Viena ab initio Simulation Package (VASP) (<https://www.vasp.at/>). Se aplicó la corrección de Grimme-D2 y el método de PAW (Projector-augmented wave) para las interacciones iónicas, mientras que los efectos de intercambio y correlación fueron calculados con la aproximación del gradiente generalizado (GGA), utilizando el funcional desarrollado por Perdew – Burke – Ernzerhof (PBE). La energía de corte de las ondas planas fue fijada en 400 eV. Se utilizó una malla de punto k de acuerdo al esquema propuesto por Monkhorst-Pack, equivalente a  $3 \times 3 \times 1$  para la zona de Brillouin, que permite la convergencia de 1 meV/átomo en la energía y la fuerza.

Simulamos la superficie con una celda de cinco capas de grafeno. Se consideró una convergencia rápida y razonable en cooperación práctica entre la precisión y el tiempo de cálculo. La superficie posee dimensiones de  $18 \text{ \AA} \times 18 \text{ \AA} \times 14 \text{ \AA}$  y está separada en la dirección normal por una región de vacío. Observamos que una distancia de  $30 \text{ \AA}$  es adecuada para eliminar la interacción entre celdas adyacentes. Se utilizó una celda de  $(20 \text{ \AA} \times 20 \text{ \AA} \times 20 \text{ \AA})$  para obtener la energía del fármaco mesalazina aislado. La especie se ubicó en la capa superior de la celda y la geometría se optimizó junto con las tres capas superficiales. Consideramos variadas posiciones y orientaciones iniciales para la molécula en los diferentes sitios de las superficies, para asegurarnos de haber identificado la estructura adsorbato/sustrato de menor energía. Aquí presentamos y discutimos las geometrías más estables. La visualización de los resultados y los gráficos se realizó utilizando el programa Gauss View 05 (Roy et al. 2009). Las geometrías optimizadas se utilizaron para obtener los gráficos de densidad de estados (DOS).

### 3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Estructuralmente, la mesalazina está formada por un anillo bencénico compuesto de átomos de carbono con hibridación  $sp^2$ , además contiene en su estructura los grupos funcionales amina, carboxilo e hidroxilo. Pertenece a la familia de los antiinflamatorios no esteroideos AINEs y al subgrupo de los ácidos carboxílicos y derivado salicilato. Tiene similitud estructural con la aspirina, pero contiene en su estructura, en la posición *para* al grupo carboxílico. Inicialmente se realizó una simulación de la molécula de mesalazina con la superficie de grafeno prístino y se encontró la configuración más estable. El anillo bencénico se dispone espacialmente de manera paralela a la superficie del grafeno (coplanar) y su energía de adsorción es  $-0.53$  eV, indicando una atracción muy débil por ambas estructuras. Esta misma configuración se ha obtenido con estructuras aromáticas como el benceno y otras sustancias con un anillo bencénico interactuando con el grafeno (Rocheffort, Wuest 2009; Wang et al. 2019; Kolev et al. 2019).

Las principales interacciones entre el fármaco y la superficie del grafeno prístino, son del tipo  $\pi$ - $\pi$ , marcando una débil interacción entre la mesalazina y el grafeno, experimentando lo que se conoce como una fisisorción, indicando que no se adsorbe de manera significativa. Estas interacciones se han reportado en varias estructuras porosas. Se han analizado en diferentes investigaciones las interacciones  $\pi$  -  $\pi$ , CH -  $\pi$ , con varios iones metálicos, biomoléculas y moléculas pequeñas (Deng et al. 2020; Pérez, Martín 2015; Umadevi et al. 2014a;b)

Posteriormente se examinó la adsorción de la mesalazina con la superficie del grafeno funcionalizado con el grupo funcional amino ( $-NH_2$ ). El grupo carboxílico de la molécula de mesalazina se aproxima al grupo funcional amino de la superficie funcionalizada del grafeno, pero la cercanía de estos grupos funcionales no es tan marcada, generando una interacción aún más débil. La energía de adsorción de la mesalazina con la superficie del grafeno amino-funcionalizada es  $-0.17$  eV, proporcionando un valor numérico superior al informado con la superficie de grafeno prístino, lo que sugiere que prácticamente es una interacción inestable. Este hecho puede deberse a impedimentos estructurales del tipo volumétricos, conocidos como impedimento del tipo estéricos. El grupo funcional amino a pesar de ser atraído por el grupo funcional carboxílico, es un grupo voluminoso que provoca que la estructura completa del fármaco se aleje de la superficie del grafeno, provocando que los electrones  $\pi$  del grafeno y los electrones  $\pi$  del anillo aromático de la mesalazina no logren acercarse lo suficiente como para generar la interacción entre los electrones deslocalizados.

Al realizar la bi-funcionalización a la superficie de grafeno con los grupos funcionales amino ( $-NH_2$ ) y carboxílico ( $-COOH$ ), la energía de adsorción de la mesalazina es de  $-1.09$  eV, indicando una mejoría en la adsorción en relación a los sistemas anteriores (Figura 1). En este caso, ambos grupos funcionales permiten una interacción más fuerte debido a que pueden formarse puentes de hidrógeno entre ambos grupos funcionales de la superficie bi-funcionalizada y los grupos funcionales de la molécula mesalazina. Se genera una configuración alterna entre ambos grupos funcionales, el grupo funcional amino de la molécula de mesalazina con el grupo funcional carboxílico de la superficie del grafeno, mientras que el grupo funcional carboxílico de la molécula mesalazina interactúa con el grupo funcional amino de la superficie del grafeno, esta configuración permite la formación de puentes de hidrógeno entre la mesalazina y la superficie bi-funcionalizada del grafeno. Al realizar la optimización en la simulación, se confirmó la formación de siete puentes de hidrógeno generados por los grupos funcionales amino/carboxílicos de la superficie del grafeno y los átomos de hidrógeno que están acompañados de átomos de oxígeno y nitrógeno del fármaco

mesalazina; las distancias de los enlaces puente hidrógeno varían entre 2.50 Å (valor mínimo) y 3.49 Å (valor máximo).

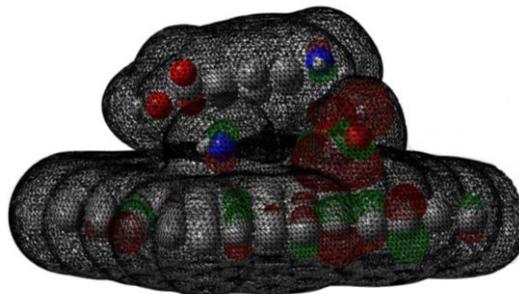


Figura 1: Densidad electrónica total de la mesalazina adsorbida en la superficie de grafeno funcionalizada con los grupos  $-\text{NH}_2$ - $\text{COOH}$ .

Se analizaron los cambios con el pH que se producen en la estructura de la mesalazina y la superficie bi-funcionalizada del grafeno. En la mesalazina neutra, el orbital HOMO se distribuye principalmente en la zona de los átomos de carbono cercanos al grupo amino, y el orbital LUMO se distribuye principalmente en la cercanía del grupo carboxilo. A pH alto, donde la concentración de protones es baja, la estructura del fármaco se desprotonada, generando un grupo carboxilato con carga negativa ( $-\text{COO}^-$ ). Al variar el pH, tanto la estructura molecular del fármaco como también la estructura bi-funcionalizada de la superficie de grafeno se generan cambios electroestáticos permanentes. En la molécula de mesalazina, al desprotonarse, los orbitales de frontera HOMO y LUMO se redistribuyen entre el grupo carboxilato y el anillo bencénico; esta alteración más amplia genera una interacción más fuerte entre la molécula del fármaco y los grupos funcionales de la superficie bi-funcionalizada del grafeno, lo que genera una energía de adsorción mucho menor que en los casos anteriores (- 1.60 eV).

Se puede observar la disposición espacial de la molécula de mesalazina al interactuar con la superficie bi-funcionalizada; disponiéndose en forma casi plana a la superficie y muy próxima a ella. Al facilitarse el acercamiento más próximo entre ambas estructuras, se promueve las interacciones del tipo  $\text{CH} - \pi$ . Además, se observa una distancia más corta entre los grupos funcionales que participan de la formación de los puentes hidrógeno, favoreciendo aún más la interacción mediada por estas interacciones entre la superficie del grafeno y la molécula del fármaco. Este acercamiento debido a la generación de cargas y reordenamiento electroestático, genera cambios importantes en la interacción molécula-superficie que resultan en una unión mucho más estable.

Al analizar los cambios originados al aumentar el pH, podemos correlacionarlos con cambios en el pH fisiológico a la hora de administrar el fármaco, es decir, al tratar ciertas enfermedades (por ejemplo, intestino inflamatorio), el pH alto de los fluidos intestinales generarían interacciones más fuertes, permitiendo así que la misma estructura fármaco-superficie actúe como dosificador, liberándose el fármaco de manera más lenta, beneficiando el tratamiento. Debido a que la velocidad de liberación sigue siendo relativamente rápida, si se comparan las energías de adsorción en el caso de la interacción molécula-superficie bi-funcionalizada a pH neutro y a pH alto, siendo esta diferencia de energía de aproximadamente 0.5 eV, más estable a pH alto. Sin embargo, esta diferencia es mucho más marcada cuando se compara la energía de adsorción en la interacción molécula-superficie bi-funcionalizada a pH alto con la energía de adsorción de la interacción molécula-superficie del grafeno prístino.

Siendo esta diferencia de aproximadamente 1.1 eV, más estable en el grafeno bifuncionalizado que en el grafeno prístino. En la literatura se encuentran resultados para la adsorción del fármaco mesalazina en la superficie de la sílice funcionalizada y sin funcionalizar (Popova et al. 2014). Al funcionalizar los materiales MCM-41-NH<sub>2</sub> y MCM-41NH<sub>2</sub>-COOH, la adsorción de la mesalazina en ambos materiales no mostró diferencias al comparar los casos, es decir, los resultados fueron independientes de su funcionalización (Popova et al. 2014). Al modificarse el recubrimiento de las partículas de sílice porosa; se observó que la tasa de liberación del fármaco mesalazina, fue levemente menor al cotejarla con la partícula de sílica no modificadas.

Es de esperarse que modificaciones en la superficie de grafeno con grupos funcionales que le permitan ganar propiedades anfóteras, como los grupos funcionales amino y carboxílico, permitan que aumente la adsorción de moléculas orgánicas con propiedades ácidas y básicas. Diferentes trabajos llegaron a la misma conclusión, al investigar la adsorción de diferentes moléculas orgánicas con materiales de sílica porosa (Yang et al. 2005a;b; Zeng et al. 2005; Tang et al. 2006; Nieto et al. 2008; Halamová et al. 2010) Además, en la literatura se encuentran investigaciones sobre la adsorción y liberación del fármaco anticancerígeno gemcitabina en diferentes muestras de SBA-15 funcionalizadas con grupos amino y carboxílico comparados con la adsorción en muestras de SBA-15 sin funcionalizar (Bahrami et al. 2015), revelándose que al funcionalizar la superficie SBA-15, se mejora la capacidad de adsorción del fármaco gemcitabina en comparación con la superficie del material SBA-15 prístino, generando una fuerte atracción entre el fármaco y el material funcionalizado. En el mismo trabajo, se reportó que la adsorción del fármaco gemcitabina en los materiales superficiales SBA-15 con modificación funcional dependía fuertemente del tipo y grupo funcional que modificó a la superficie, además la velocidad con la que se liberaba el fármaco, dependía del pH, para el caso del grupo funcional amino y para el grupo funcional carboxílico, la velocidad de liberación era más lenta. Este hecho permitió a los autores concluir que controlando las propiedades superficiales de los materiales SBA-15 con diferentes grupos funcionales, permitiría obtener sistemas de liberación de fármacos con características prometedoras para ser utilizados convenientemente por la ciencia de la salud (Bahrami et al. 2015).

Al momento de interactuar con la superficie adsorbente, en la molécula de la mesalazina se generan cambios en la densidad electrónica, debido a un reordenamiento electrónico interno que ocurrió por la presencia de la superficie adsorbente y sus diferentes ordenamientos internos electrónicos, modificando la densidad de carga de los diferentes átomos constituyente del fármaco mesalazina. Los cambios más marcados en la densidad de carga se dan en los átomos que están más cercano a la superficie del material adsorbente, es decir, los orbitales atómicos del fármaco que más se distorsionan, son los orbitales correspondiente a los átomos que más se aproximaron a la superficie. Estos cambios son despreciables en la mayoría de los sistemas molécula-superficie estudiados, pero son más influyentes y significativos al funcionalizar a la superficie del material adsorbente, aumentando la estabilidad del sistema. En los sistemas que desarrollamos en este trabajo, el fármaco en ningún caso modificó su estructura durante la adsorción, por lo que no existió reacción química entre el fármaco y la superficie del grafeno, tanto prístino como funcionalizado.

La interacción entre la molécula del fármaco mesalazina y los materiales superficiales MCM-41 modificados con grupos funcionales amino y carboxílico se estudió por la metodología ATR FT-IR (Gisbert et al, 2002). Los espectros FT-IR de las muestras MCM-41-amino-mesalazina, MCM-41-amino-carboxilo-mesalazina, y mesalazina aislada presentan gran similitud, indicando la falta de interacción entre las diferentes superficies funcionalizadas y el fármaco mesalazina. Esto se debe a que el fármaco mesalazina se localiza

regionalmente en la zona de los poros, sin poder interactuar con los grupos funcionales de las diferentes superficies. Además, se compararon los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de MCM-41-amino-mesalazina y MCM-41-amino-carboxílico-mesalazina con el espectro del fármaco mesalazina aislada (Gisbert et al, 2002) observándose que no hay ningún desplazamiento en la señal debido al grupo funcional carboxílico del fármaco mesalazina en ninguno de los espectros. Todos estos resultados indican que no hay interacción química entre la molécula del fármaco mesalazina y los grupos funcionales de la zeolita, esto mismo ocurrió con nuestros resultados en los diferentes sistemas de superficies del grafeno analizadas.

En la Figura 2 se observan los cálculos realizados para la densidad de estados (DOS) de la superficie de grafeno prístino y de las superficies de grafeno funcionalizadas con los grupos funcionales amino y amino-carboxílico. Se observan cambios significativos en la región cercana al nivel de Fermi (ver Figura 2). Los cambios más significativos en los gráficos DOS se representan en ambas superficies funcionalizadas comparadas con la superficie de grafeno prístina. Aparecen nuevos estados cercanos al nivel de Fermi, entre los valores  $-4$  y  $-2$  eV en el caso del grafeno bi-funcionalizado con los grupos amino-carboxílico. Esto significa que hubo una reducción en el gap, entre las bandas de conducción y de valencia, permitiendo una interacción más favorable entre el fármaco y la superficie. En la literatura se encuentran trabajos realizados sobre la adsorción en superficies de sílica SBA-15 funcionalizada con grupos carboxílico, aminopropilo, entre otros (Nieto et al. 2010). Además, se utilizaron tres moléculas con actividad farmacológica de interés clínico (ácido zoledrónico antirresortivo, aminoácido L-triptófano y proteína albúmina sérica bovina) para caracterizar la adsorción y liberación de estas moléculas en las superficies estudiadas. Se analizaron las interacciones entre ambas estructuras fijando los cambios que ocurrirían en la densidad de carga debido principalmente a cambios provocados por la superficie del material adsorbente, encontrándose que la superficie por medio de los diferentes grupos funcionales, establecerá el control y grado de adsorción de la molécula, y la liberación de la misma ocurrirá por mecanismos especialmente difusivos. Este hecho permitió a los autores de los diferentes sistemas analizados, el dictaminar que es posible diseñar sistemas controlados de adsorción y liberación de diferentes fármacos transformando convenientemente la superficie del material adsorbente con fines prácticos y de interés en la ciencia médica y farmacotécnica (Nieto et al. 2010). En nuestro trabajo, podemos decir que al utilizar la herramienta informática DFT para los diferentes análisis en la estructura electrónica (DOS, orbitales fronteras e intercambio de carga) de los diferentes sistemas estudiados, es de gran utilidad para poder interpretar los múltiples mecanismos fisicoquímicos que fundamentan la adsorción del gran universo de moléculas orgánicas de interés farmacológico como químico, en diversos materiales porosos como por ejemplo el grafeno y sus modificaciones estructurales y funcionales a nivel de la superficie.

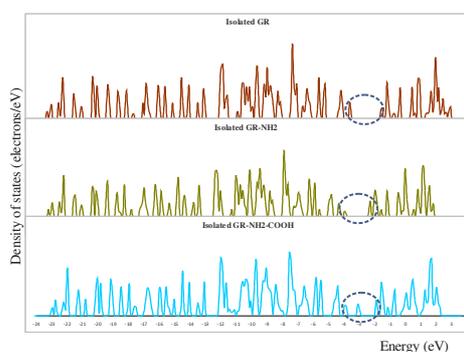


Figura 2: Densidad de estados (DOS) de las superficies de grafeno (GR) funcionalizado y no funcionalizado. Los cambios más importantes están marcados con un círculo.

## 4 CONCLUSIONES

Se presentaron diferentes modelos fisicoquímicos analizando la adsorción del fármaco mesalazina como una molécula prototipo, en superficies de grafeno prístino como modificadas superficialmente, aportando conocimiento en el diseño de nuevos materiales útiles para transportar el fármaco. Se estudió el fenómeno de adsorción utilizando la teoría DFT para la interacción entre el fármaco mesalazina y la superficie de grafeno prístino, grafeno funcionalizado con el grupo funcional amino y el grafeno bi-funcionalizado con los grupos funcionales amino-carboxilo.

Modelando una variación del pH a valores superiores a la neutralidad, se obtuvo el valor más estable de la energía de adsorción (-1.60 eV) entre el fármaco mesalazina desprotonada y la superficie del grafeno bi-funcionalizado. Al funcionalizar, se reduce el ancho de banda entre las bandas de conducción y de valencia, permitiendo una interacción más fuerte entre el fármaco mesalazina y la superficie de grafeno.

## REFERENCIAS

- Aguzzi C., Viseras C., Cerezo P., Salced I., Sánchez-Espejo R., Valenzuela C., *Colloids Surf. B Biointerfaces* 105: 75, 2013.
- Awad M.E., López-Galindo A., Setti M., El-Rahmany M.M., Viseras-Iborra C., *Int. J. Pharm.* 533:34, 2017.
- Bahrami Z., Badiei A., Ziarani G. M., *J. Nanopart Res* 17:125, 2015.
- Banerjee S., Hemraj-Benny T., Wong S.S, *Advanced Materials* 17:14, 2005.
- Bhirde A., A. Patel V., Gavard J., Zhang G., Sousa A. A., Masedunskas A., Leapman R. D., Weiger R., Gutkind J. S., Rusling J. F., *ACS Nano* 3:307, 2009.
- Böhm S.K., Kruis W., *Clin. Exp. Gastroenterol.* 7:369, 2014.
- Borrego-Sánchez A., Awad M. E., Sainz-Díaz C. I., *Minerals* 8:61, 2018.
- Byrne M.T., Gun'ko Y.K., *Advanced Materials* 22:1672, 2010.
- Davletshin A., Ustiuzhanina S., Kistanov A., Saadatmand D., Dmitriev S., Zhou K., Korznikova E., *Phys. Rev. B Condens. Matter.*, 534:63, 2018.
- Deng J.-H., Luo J., Mao Y.-L., Lai S., Gong Y.-N., Zhong D.-C., Lu T.-B., *Sci. Adv.* 6: eaax9976, 2020.
- Foldvari M., Bagonluri M., *Nanomed: Nanotechnol. Biology and Med.*, 4:183, 2008.
- Ford A.C., Kane S.V., Khan K.J., Achkar J.-P., Talley N.J., Marshall J.K., Moayyedi F.P., *Am. J. Gastroenterol.* 106:617, 2011.
- Ghezzi L., Spepi A., Agnolucci M., Cristani C., Giovannetti M., Tiné M.R., Duce C., *Appl. Clay Sci.* 160:88, 2017.
- Gisbert J.P., Gomollón F., Maté J., Pajares J.M., *Dig. Dis. Sci.* 47:471, 2002.
- Gomez-Gualdron D. A., Burgos J. C., Yu J., Balbuena P. B., *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 104:175, 2010.
- Halamová D., Badaničová M., Zelenák V., Gondová .T, Vainio U., *Appl Surf Sci* 256: 6489, 2010.
- Heister E., Neves V., Tilmaciu C., Lipert K., Beltrán V. S., Coley H. M., Silva S. R. P., McFadden J., *Carbon* 47:2152, 2009.
- Holzinger M., Baur J., Haddad R., Wang X., Cosnier S., *Chem. Comm.* 47:2450, 2011.
- Horie M., Stowe M., Tabei M., Kato H., Nakamura A., Endoh S., Morimoto Y., Fujita K.,

- Toxicol. Mech. and Methods* 23:315, 2013.  
<https://www.vasp.at/>
- Kane S.V., Bjorkman D.J., *Rev. Gastroenterol. Disord.* 3:210, 2003.
- Kistanov A., Cai Y., Zhang Y.-W., Dmitriev S., Zhou K., *J. Phys.: Condens. Matter* 29:095302, 2017.
- Kistanov A., Cai Y., Zhou K., Dmitriev S., Zhang Y.-W., *Phys. Chem. Chem. Phys.* 20: 12939, 2018.
- Klinke C., Hannon J.B., Afzali A., Avouris P., *Nano Letters* 6:906, 2006.
- Kolev S. K., Aleksandrov H. A., Atanasov V. A., Popov V. N, Milenov T. I., *J. Phys. Chem. C* 123: 21448, 2019.
- Lamanna G., Battigelli A., Ménard-Moyon C., Bianco A., *Nanotech. Rev.* 1:17, 2012.
- Lazzara G., Riela S., Fakhrullin R.F., *Theor. Deliv.* 8:633, 2017. Lee E., Balasubramanian K., Weitz R., Burghard M., Kern K., *Nature Nanotechnology*, 3 (2008) 486.
- Liu Z., Sun X., Nakayama-Ratchford N, Dai H., *ACS Nano* 1:50, 2007.
- Mananghaya M., *J. Mol. Liquids* 212:592, 2015.
- Mananghaya M., Promentilla M. A., Aviso K., Tan R., *J. Mol. Liquids* 215:780, 2016.
- Mananghaya, M. R., Santos G. N., Yu D. N., *J. Mol. Liquids* 242:1209, 2017.
- Menard-Moyon C., Fabbro C., Prato M., Bianco A., *Chem. Eur. J.* 17:3222, 2011.
- Mowat C., Cole A., Windsor A., *Gut.* 60:571, 2011.
- Nieto A., Balas F., Colilla M., Manzano M., Vallet-Regí M., *Micropor. Mesopor. Mater.* 116:4, 2008.
- Nieto A., Colilla M., Balas F., Vallet-Regí M., *Langmuir* 26:5038, 2010.
- Pérez E.M., Martín N., *Chem. Soc. Rev.* 44:642, 2015.
- Popova M., Szegedi A., Yoncheva K., Konstantinov S., Petrova G.P., Aleksandrov H.A., Vayssilov G.N., Shestakova P., *Micropor. Mesopor. Mat.* 198:247, 2014.
- Raju H. B., Goldberg J. L., *Expert Rev. Ophthalmol.*, 3:431, 2008.
- Rautureau M., Gomes C.F., Liewig N., Katouzian-Safadi M., *Clays and Health: Properties and Therapeutic Uses*; Springer International Publishing AG: Cham, Switzerland, 2017, ISBN 978-3-319-42884-0.
- Rocheffort A., Wuest J., *Langmuir* 25:210, 2009.
- Rodrigues L.A.S., Figueiras A., Veiga F., Freitas R.M., Nunes L.C.C., Filh E.C.S., Leite C.M.S., *Colloids Surf. B Biointerfaces* 103:642, 2013.
- Roy D., Todd K., John M., Gauss View, Version 5, Semichem, Inc.: Shawnee Mission, KS, USA, 2009.
- Sainz-Díaz C.I., Francisco-Márquez M., Vivier-Bunge A., *Theor. Chem. Acc.* 125:83, 2010.
- Sokollik C., Fournier N., Rizzuti D., Braegger C.P., Nydegger A., Schibli S., Spalinger J., *J Clin. Gastroenterol.* (2017).
- Spepi A., Duce C., Pedone A., Presti D., Rivera J.-G., Ierardi V., Tiné M.R., *J. Phys. Chem. C* 120: 26759, 2016.
- Sun M., Tang W., Li S., Chou J.-P., Hu A., Schwingenschlögl U., *J. Phys.: Condens. Matter* 32: 055501, 2020.
- Tang Q., Xu Y., Wu D., Sun Y., *J. Solid State Chem.* 179:1513, 2006.
- Tasis D., Tagmatarchis N., Bianco A., Prato M., *Chem. Rev.* 106:1105, 2006.
- Umadevi D., Panigrahi S., Sastry G. N., *Acc Chem Res* 47:2574 (2014a).
- Umadevi D., Sastry G. N., *Frontier in Chemistry* 2:1, 2014b.
- Velayos F.S., Terdiman J.P., Walsh J.M., *Am. J. Gastroenterol.* 100: 1345, 2005.
- Viseras C., Cerezo P., Sánchez R., Salcedo I., Aguzzi C., *Appl. Clay Sci.* 48:291, 2010.
- Viseras M.T., Aguzzi C., Cerezo P., Viseras C., Valenzuela C., *Microporous Mesoporous Mater.* 108:112, 2008.

- Wang Z., Gao Z., Feng S., Wang J., Guo X., *Ind. Eng. Chem. Res.* 58: 8072, 2019.
- Wu W., Wieckowski S., Pastorin G., Benincasa M., Klumpp C., Briand J.P., Gennaro R., Prato M., Bianco A., *Angewandte Chemie-International Edition*44:6358, 2005.
- Yang L.M., Wang Y.J., Luo G.S., Dai Y.Y., *Micropor. Mesopor. Mater.* 84:275, 2005a.
- Yang Q., Wang S., Fan P., Wang L., Di Y., Lin K., Xiao FS., *Chem. Mater.*, 17:5999, 2005b.
- Yang S., Chen C., Chen Y., Li J., Wang D., Wang X., Hu W., *Chem. Plus Chem.* 80:480, 2015.
- Yendluri R., Otto D.P., De Villiers M.M., Vinokurov V., Lvov Y.M., *Int. J. Pharm.*, 521:267, 2017.
- Zeng W., Qian X.F., Zhang Y.B., Yin J., Zhu Z.K., *Mater. Res. Bull.* 40:766, 2005 766.
- Zhao X., Liu R., *Environ. Int.* 40:244, 2012.
- Zhao Z., Yang Z., Hu Y., Li J., Fan X., *Appl. Surf. Sci.* 276:476, 2013.