

Administración y detección eficaz de fármacos por medio de dispositivos nanoestructurados tipo jaula: estudios teóricos y perspectivas[◇]

Effective drug-delivery and detection via nanostructured cage-like devices: theoretical studies and perspectives

Christian A. Celaya,* Daniel G. Araiza** y Miguel Reina***,†

ABSTRACT: Herein we present the state of the art regarding the study of nanomaterials devoted to drug delivery and detection systems. In view of the important developments on the design and synthesis of different nanomaterials, in the last decades these systems have been employed in biomedical applications, having a significant impact in this field. Specifically, the study of cage-like nanostructures formed by 24 atoms (or more) has attracted the attention of several research groups, since these materials present outstanding physicochemical properties, among other features. These systems have been repeatedly proposed as effective nanomaterials in applications devoted to the detection and delivery of a wide range of drugs. The review is focused on the most relevant theoretical findings obtained through computational methodologies, specifically by density functional theory (DFT) calculations. The study of this type of nanomaterials through DFT computational methods has been a successful strategy, since the approach has impacted positively in a better design and evaluation of several materials' properties. The above has guided the experimental synthesis of these nanomaterials to be used over real biological systems.

KEYWORDS: nanomaterials, nanocages, DFT, drug delivery, drug detection.

RESUMEN: Este artículo de revisión presenta el panorama actual del estudio de nanomateriales para aplicaciones relacionadas con la administración y detección de fármacos. Debido a los grandes avances en la fabricación y síntesis de nanomateriales, desde hace algunas décadas, estos sistemas aplicados al campo biomédico han constituido una revolución. En específico y debido a sus extraordinarias características fisicoquímicas, el estudio de pequeñas nanoestructuras con geometrías de jaulas cerradas de 24 átomos ha sido la motivación de un intenso trabajo desde la ciencia básica. Más aún, de entre las diversas potenciales áreas tecnológicas,

Recibido: 18 de febrero, 2022.

Aceptado: 13 de mayo, 2022.

Publicado: 24 de mayo, 2022.

[◇] Los autores hacen del conocimiento del lector la importancia de señalar que este trabajo ha sido realizado en su totalidad por investigadores de la UNAM, lo cual indica que México está a la vanguardia en relación con este tema de investigación de frontera.

* Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Energías Renovables. Temixco, Morelos, México.

** Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Investigaciones en Materiales. Ciudad de México, México.

*** Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química, Departamento de Química Inorgánica y Nuclear. Ciudad de México, México.

† Autor de correspondencia: mreina@quimica.unam.mx



estos sistemas han sido recurrentemente propuestos en aplicaciones relacionadas con la administración y detección de fármacos. Este trabajo de revisión se enfoca en los hallazgos teóricos más relevantes obtenidos por metodologías computacionales y más precisamente utilizando la teoría de funcionales de la densidad (TFD). El estudio de estos nanomateriales por métodos computacionales TDF ha constituido una estrategia exitosa, pues ha ayudado a mejorar el diseño de estos y a evaluar sus diversas propiedades. Estos hallazgos teóricos han guiado la síntesis y aplicación en sistemas biológicos reales.

PALABRAS CLAVE: nanomateriales, nano-jaulas, TFD, administración de fármacos, detección de fármacos.

Introducción

En los últimos años, la nanotecnología ha tenido un gran impacto en diferentes áreas de relevancia para el desarrollo de la humanidad, sobre todo en diversas ramas industriales y en medicina. En el contexto médico, el acarreo de fármacos a nano escala, formando complejos de inclusión con alguna plataforma molecular, se ha convertido en una de las áreas más activas de la medicina a nano escala o nanomedicina (Bayda *et al.*, 2020). El objetivo de utilizar estos sistemas para coadyuvar en el proceso de administración de fármacos es suministrar de manera eficiente un agente terapéutico hacia un conjunto específico de células dañadas dentro del sistema biológico (Allen y Cullis, 2004).

El transporte de fármacos empleando materiales acarreadores que posean escalas nanométricas (es decir, nanoacarreadores) de tamaños variables entre 5 y 10 nanómetros, ofrece diversas ventajas interesantes entre las que destacan la disminución de la citotoxicidad no específica, la liberación controlada de fármacos hidrofóbicos, la disminución en la degradación por enzimas o cambios de pH, o el monitoreo efectivo del fármaco, entre otros (Chamundeswari *et al.*, 2019). El éxito de estas plataformas es muy variado y está relacionado con aspectos medicinales relacionados con su eficacia o su baja toxicidad, así como económicos, dado los costos de su fabricación, reproducibilidad y escalabilidad. Pese a los distintos esfuerzos en este campo, el empleo de las plataformas moleculares ha tenido algunas desventajas significativas, por ejemplo, la baja concentración de fármaco administrado, cierta toxicidad y la incompatibilidad de las nanoestructuras acarreadoras con el sistema inmune, también conocido como inmunogenicidad (Hoang Thi *et al.*, 2020).

El proceso ideal para la administración de fármacos sigue los siguientes pasos: i) el fármaco se adhiere a la superficie de la plataforma molecular; ii) el sistema (fármaco adsorbido a la plataforma molecular) se hace llegar hacia el conjunto de células dañadas, y, iii) el fármaco se libera de forma focalizada. Los acarreadores, portadores o plataformas moleculares, entre otras características, tienen que exhibir una alta reactividad en superficie (para facilitar la adsorción o quimisorción del fármaco), así como una elevada área superficial, para proveer de suficientes sitios de adsorción. Estas dos características se pueden encontrar en materiales a escala nanométrica, pues estos sistemas

presentan una elevada relación área/volumen y, por lo tanto, son, de forma intrínseca, materiales aptos e interesantes para este tipo de aplicaciones.

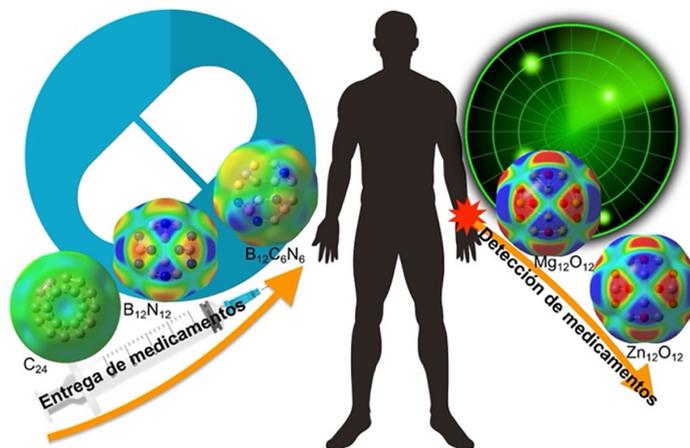
Entre las plataformas moleculares más utilizadas para acarrear agentes terapéuticos se incluyen los nanogeles, las nanopartículas metálicas, poliméricas y a base de péptidos, materiales a base de carbono, entre otros. Entre estos, las nanoestructuras a base de carbono (fulerenos, nanotubos de carbono y nanojaulas tipo fulerenos, entre otros) han sido ampliamente estudiados y se conocen sobremano sus ventajas. En ese sentido, y derivado de las investigaciones en los últimos años, las estructuras de fulerenos y sus derivados (tipo jaula) han cobrado gran interés debido a sus propiedades físicas y químicas únicas. Las nanoestructuras tipo jaula presentan propiedades de inhibición de enzimas, potencial de escisión del ADN, pueden ser utilizadas para imágenes biomédicas, para aplicaciones en terapia fotodinámica y recientemente como posibles plataformas moleculares para la administración de fármacos contra el VIH, el cáncer, la hepatitis y el tratamiento de trastornos neurodegenerativos (Gu, Zhang y Lamon, 2016; Mias, Sudor y Camon, 2008; Minzenberg y Carter, 2008; Santosh *et al.*, 2012; Bakry *et al.*, 2007; Salvador-Morales *et al.*, 2008; Chigo-Anota *et al.*, 2015; Schuster, Wilson y Schinazi, 1996; Varghese *et al.*, 2015).

Para evaluar la capacidad de una plataforma molecular y su interacción con un fármaco en particular, se requieren cuantiosos estudios experimentales, lo cual conlleva tiempo y numerosos esfuerzos a largo plazo. En este contexto, la química computacional, definida de manera general como la disciplina que comprende todos aquellos aspectos de la investigación en química que se benefician de la aplicación de las computadoras, puede resultar una alternativa interesante y precisa para ayudar a orientar los estudios experimentales generando una sinergia que permita reducir tiempos, costos, y que posibilite una comprensión profunda de los sistemas de estudio, al tiempo que incentive y guíe la síntesis y fabricación experimental de este tipo de nanoestructuras basadas en los resultados teóricos. En particular, la teoría de funcionales de la densidad (TFD), cuya variable fundamental es la densidad electrónica, ha sido sistemáticamente empleada para llevar a cabo estudios de interacción entre plataformas moleculares a base de carbono y diversos agentes terapéuticos. Muchos trabajos a nivel internacional se centran en dilucidar las propiedades electrónicas de distintas nanoestructuras de carbono y su capacidad para adsorber, transportar y liberar fármacos en algunos tipos de células específicas (Shamim *et al.*, 2022; Soliman y Aal, 2021; Onsori y Alipour, 2018).

En este trabajo se aborda la revisión bibliográfica de nanoestructuras tipo jaula como plataformas moleculares eficaces para acarrear y detectar fármacos. La revisión incluye tanto los sistemas conformados únicamente por átomos de carbono, como aquellos conformados por átomos de otros elementos químicos, ya sea como dopantes químicos (uno o dos átomos) o como constituyentes importantes de la composición de la nanoestructura.

Una de las características principales de este trabajo es que mayoritariamente se consideran nanoestructuras tipo jaula pequeñas, es decir, de 24 átomos. Se hace hincapié sobre todo en describir los sitios y energías de adsorción entre la plataforma molecular y el fármaco, con el objetivo de visualizar las interacciones a nivel atómico entre ambos componentes, así como evidenciar la razón de su efectividad (energía de adsorción). Típicamente, una energía de adsorción moderada es efectiva para utilizar el nanomaterial como acarreador, mientras que una energía de adsorción elevada (o quimisorción) permite, además, emplear al nanomaterial para la detección *in-situ* de los fármacos. Los alcances de este trabajo de revisión se visualizan en el esquema de la figura 1.

FIGURA 1. Mapas de potencial electrostático de las nanoestructuras tipo jaula descritas en este trabajo con los objetivos de acarrear y detectar fármacos en el cuerpo humano.

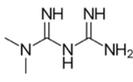
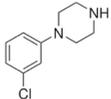
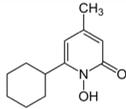
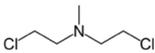
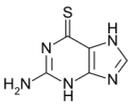
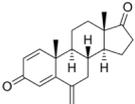
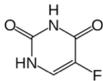
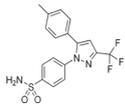
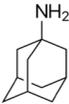
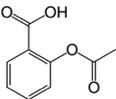
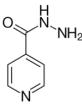
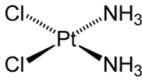
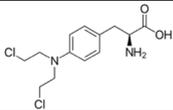
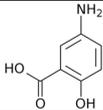
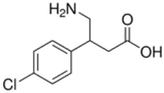
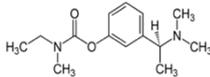
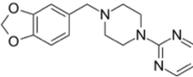
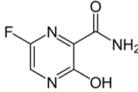
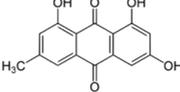


Fuente: Elaboración de los autores.

Además, en la tabla 1 se presentan las estructuras moleculares de los fármacos discutidos en este trabajo con la finalidad de que el lector pueda referirse fácilmente a ellos.

Por último, es importante señalar que, aunque el objetivo del presente trabajo es hacer hincapié en el uso efectivo de nanoestructuras tipo jaula para aplicaciones biomédicas, estos sistemas también se han empleado de manera exitosa en otros campos de la ciencia, como la detección de gases tóxicos (Farrokhpour, Jouypazadeh y Vakili Sohrforouzani, 2020), como sistemas efectivos para la degradación de contaminantes (Jouypazadeh y Farrokhpour, 2018) o como ánodos para baterías de litio (Hosseini, Rastgou y Moradi, 2017), por lo cual, su campo de aplicación va mucho más allá de las aplicaciones médicas y biomédicas que a continuación se describen.

TABLA 1. Estructuras moleculares de los fármacos mencionados en este trabajo.

			
Metformina (MF)	Clorofenilpiperazina (CPP)	Ciclopirox (CPX)	Mecloretamina (CM)
			
Tioguanina (TG)	Exemestano (EM)	5-fluorouracilo (5-FU)	Celecoxib (CXB)
			
Amantadina (AM)	Aspirina (AS)	Isoniazida (INH)	Cisplatino (CDDP)
			
Melfalán (MP)	4-aminopiridina (4-AP)	ácido 5-aminosalicílico (5-ASA)	Baclofeno (BAC)
			
Rivastigmina (RIV)	Piribedil (PIR)	Favipiravir (FP)	Emodina (ED)

Fuente: Elaboración de los autores.

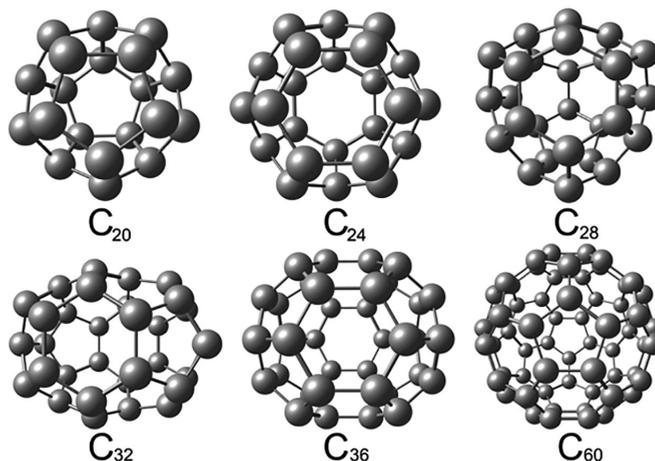
Estado del arte: estudios TFD sobre la adsorción de fármacos en nanomateriales tipo jaula

Nanoestructuras a base de carbono

En 1985, se descubrió el fullereno C_{60} (Kroto *et al.*, 1985) y, a partir de ese momento, surgió un campo de investigación muy fértil. El fullereno y sus derivados presentan biocompatibilidad y geometrías adecuadas para la adsorción de moléculas con actividad biológica, entre otras características interesantes. Por lo anterior, se ha propuesto sistemáticamente la utilización del fullereno C_{60} como un candidato ideal para la administración eficaz de fármacos. Sin embargo, y derivado del creciente interés de la comunidad científica en este tipo de materiales avanzados, en los últimos años se han estudiado nanoestructuras de carbono con un menor número de átomos (C_{24} y C_{48} , por caso). Estos nuevos sistemas, además de tener, de manera general, las mis-

mas ventajas que el fullereno C_{60} , suman una estabilidad muy significativa. En la figura 2 se presentan las nanoestructuras a base de carbono de pocos átomos, de C_{20} hasta C_{36} ; se coloca el fullereno C_{60} como referencia.

FIGURA 2. Estructuras optimizadas de fullerenos pequeños: de C_{20} a C_{60} .



Fuente: Elaboración de los autores.

Un claro ejemplo de lo anterior es la estructura del fullereno C_{24} , la cual presenta un grupo de simetría Oh . Esta nanoestructura fue detectada experimentalmente en el 2001 por ablación láser en una superficie de grafito, por el grupo de Takeo Oku (Oku *et al.*, 2001). La estructura C_{24} ha sido estudiada tanto en aplicaciones de almacenamiento de energía (Mahamiya, Shukla y Chakraborty, 2022) como en la administración de fármacos. Sin embargo, aún hay retos importantes por resolver y para ello se han implementado algunas estrategias para incorporar mejoras en su desempeño; una de ellas, relacionada con su solubilidad en agua, ha sido a través de su funcionalización por medio del dopaje con diferentes átomos (también conocidos como “decorado”).

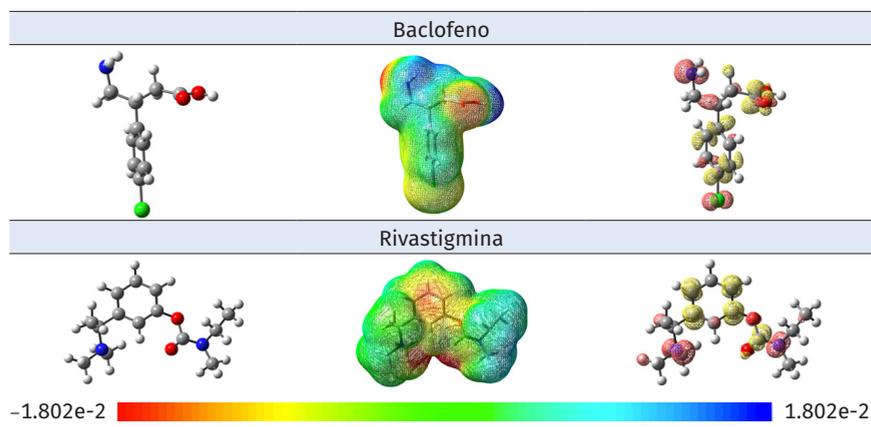
Entre los casos de estudio de nanoacarreadores a base de carbono, se encuentra un trabajo que se enfoca en la interacción de la metformina (MF) con una nanoestructura de carbono prístina C_{48} , así como con modificaciones estructurales a través del dopaje. Los resultados indicaron la afinidad que presenta este fármaco para adsorberse en este tipo de superficies ($E_{ads} = 2.10$ kJ/mol), además de que al incorporar átomos distintos al de carbono aumentó la polaridad del sistema y, en consecuencia, se puede estimar una mayor solubilidad en agua (Kamali *et al.*, 2020). Asimismo, al decorar este tipo de nanoestructuras con átomos de silicio, como el caso de SiC_{59} , se obtuvo una adsorción de la MF más eficiente, comparada con el fullereno prístino C_{60} , lo que puede mejorar el suministro controlado del fármaco. Esto

puede ser de vital importancia pues la metformina se utiliza para el tratamiento de diversas enfermedades, entre las que destaca la diabetes tipo 2.

La administración de fármacos controlados a base de clorfenilpiperazina (CPP), empleados para mejorar los niveles de atención y concentración en las personas, se puede hacer más eficiente por medio de portadores a base de nanoestructuras de carbono dopadas (Alver *et al.*, 2017). La adsorción del CCP sobre los fullerenos tipo nanocajas de AlC_{19} se determinó a través del grupo amino, presentando una fuerte interacción ($E_{\text{ads}} = -53.36$ kcal/mol). Se sugiere que estos resultados pueden ayudar a mejorar la administración de este tipo de fármacos controlados, disminuyendo el riesgo de efectos colaterales.

El baclofeno (BAC) y la rivastigmina (RIV), fármacos empleados para el tratamiento de problemas neurodegenerativos, en específico la enfermedad de Parkinson, se estudiaron bajo esta metodología, enfocándose en la interacción con nanoestructuras de carbono dopadas con nitrógeno (Reina, Celaya y Muñiz, 2021). En la figura 3, se presentan las estructuras moleculares optimizadas, así como los mapas de potencial electrostáticos y el descriptor dual que permite de forma cualitativa, pero muy certera, establecer cuáles son los sitios más propensos a ataques electrofílicos (zonas amarillas) y nucleofílicos (zonas rojas) de las moléculas y por lo tanto los sitios más probables de interacción con las nanoestructuras carbonadas. Los resultados mostraron que ambas moléculas presentan energías de adsorción negativas (entre -0.25 a -4.49 kcal/mol), lo cual sugiere la fisisorción en la superficie de las nanoestructuras NC_{35} . Lo anterior puede implicar que estas nanoestructuras en forma de jaula sirvan como vehículo para los fármacos BAC y RIV, promoviendo su liberación controlada.

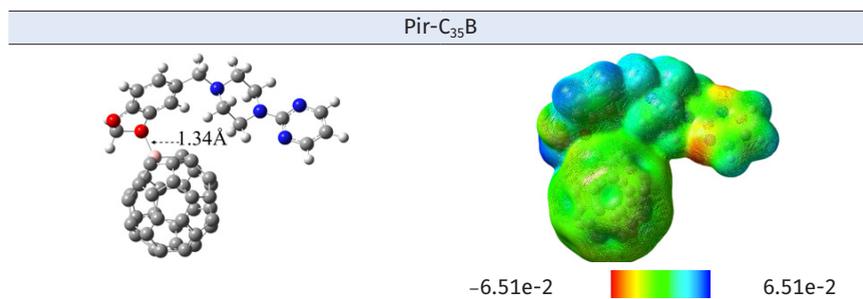
FIGURA 3. Geometrías optimizadas, así como los mapas de potencial electrostáticos y el descriptor dual para baclofeno y rivastigmina.



Fuente: Elaboración de los autores.

Por su parte, la interacción del piribedil (PIR) con nanoestructuras de carbono dopadas con boro (BC_{19} , BC_{35} y BC_{59}) ha sido estudiada teóricamente mediante TFD, mostrando energías de adsorción moderadamente altas (Reina, Celaya y Muñiz 2019). Este fármaco es empleado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, sin embargo, su uso prolongado desemboca en efectos secundarios negativos como náuseas, mareos, somnolencia, entre otros. Para paliar estas complicaciones, se propone la administración eficaz del fármaco por medio de portadores nanométricos. En ese sentido, los resultados indicaron que la interacción entre la molécula PIR y la nanoestructura BC_{35} ($E_{ads} = -2.56$ kcal/mol) es adecuada (fisorción) para que la nanojaula funcione como portador efectivo y propiciar la subsecuente liberación del fármaco. Además, se determinó que esta interacción se produce a través de los átomos de oxígeno y nitrógeno del fármaco. En la figura 4, se presentan las geometrías optimizadas para la interacción entre el sistema BC_{35} y PIR, al igual que el mapa de potencial electrostático. Dada la distribución homogénea de carga en el fullereno, se puede esperar que este no interactúe con otras biomoléculas y sea únicamente un acarreador.

FIGURA 4. Geometría optimizada y mapa de potencial electrostáticos para el sistema conjunto BC_{35} -PIR.



Fuente: Elaboración de los autores.

Por último, recientemente se ha propuesto el uso del favipiravir (FP) para el tratamiento de COVID-19. Aunque la efectividad de este medicamento antivírico para combatir esta enfermedad aún es objeto de estudio, la estrategia para hacer más eficiente su administración podría coadyuvar en su implementación efectiva contra este padecimiento. En ese sentido, el estudio TDF de la interacción en medio acuoso del FP con nanojaulas de carbono, dopadas con boro BC_{23} , indicó que la adsorción del fármaco ($E_{ads} = -21.83$ kcal/mol) se favorece a través del grupo carbonilo (Soliman y Aal, 2021). Este tipo de interacción es lo suficientemente fuerte como para que la molécula se adhiera sobre el portador, y ocurra su subsecuente liberación localizada.

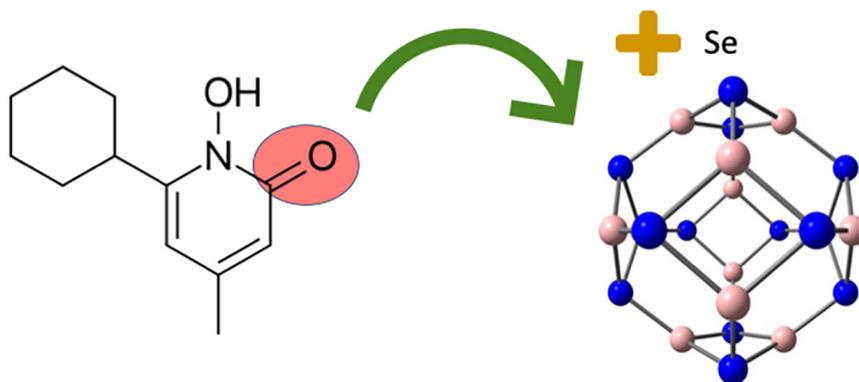
Estos son solo algunos ejemplos de cómo las nanoestructuras a base de carbono, prístinas y dopadas pueden ser materiales novedosos, interesantes y útiles para administrar de forma controlada fármacos de uso cotidiano.

Nanoestructuras a base de nitruros de boro $B_{12}N_{12}$

Además de los sistemas a base de carbono, las nanoestructuras de nitruros de boro son materiales que presentan una baja toxicidad y alta biocompatibilidad, características idóneas para su empleo en aplicaciones médicas, además de una mayor polaridad, mejorando parcialmente la problemática de estos portadores con respecto a su solubilidad (Zhi *et al.*, 2008). En este sentido, los nanocúmulos del tipo B_nN_n presentan una alta reactividad debido al carácter polar del enlace B-N. En específico, los sistemas B_nN_n con $n = 12$ pueden adoptar estructuras muy estables, que se conforman de 6 anillos tetragonales y 8 hexagonales. A esta geometría en específico también se le conoce como nanojaulas.

Las nanojaulas del tipo $B_{12}N_{12}$ se han decorado con diversos metales de transición, con el objetivo de impactar positivamente en sus propiedades para la adsorción de fármacos. En el caso del ciclopirox (CPX), medicamento utilizado recientemente para el tratamiento de diferentes tipos de cánceres, este presenta una baja solubilidad en agua (un medio polar), lo que ha traído como consecuencia problemas para su administración eficaz dentro del cuerpo (las moléculas polares se disuelven mejor en el agua). En un estudio reciente, se reportó el efecto positivo de adicionar átomos de selenio (un elemento altamente biocompatible) al sistema $B_{12}N_{12}$, con el objetivo de promover la polaridad del CPX adsorbido sobre el portador (Kaviani *et al.*, 2021). Los resultados indicaron que el CPX se absorbe por medio de su grupo carbonilo sobre los átomos de boro y selenio. En la figura 5, se presenta la estructura molecular del ciclopirox indicando el grupo en el que es más probable su adsorción a las nanoestructuras $B_{12}N_{12}$.

FIGURA 5. Estructura molecular del ciclopirox (CPX). El grupo funcional carbonilo es aquel más susceptible de ser adsorbido por la nanoestructura $B_{12}N_{12}$. La adsorción y la solubilidad en agua mejoran por dopaje con átomos de selenio.



Fuente: Elaboración de los autores.

Por otro lado, la mecloretamina (CM) es un fármaco utilizado en la quimioterapia para el tratamiento de diferentes tipos de cánceres, como el de próstata y la enfermedad de Hodgkin, entre otros. Sin embargo, su uso prolongado trae consigo efectos secundarios graves, tales como ceguera temporal y daño de la médula ósea, por citar solo los más importantes. En este contexto, controlar la dosis es esencial, por lo cual se ha propuesto su administración a través de nanotransportadores biocompatibles como las nanojaulas $B_{12}N_{12}$ (Hossain *et al.*, 2021). Los resultados del estudio indicaron, además, que al decorar las nanocajas de $B_{12}N_{12}$ con átomos de níquel, la adsorción del fármaco CM incrementa, e incluso se favorece la liberación de la molécula en medio acuoso, emulando condiciones biológicas.

Por otro lado, en un estudio TDF acerca de la interacción entre nanojaulas $B_{24}N_{24}$ con la tioguanina (TG) se determinó adsorción fuerte o quimisorción ($E_{ads} = -114.84$ kcal/mol) entre el fármaco y la nanoestructura (Khezri *et al.*, 2021). Los autores de este estudio proponen el uso de estas nanojaulas como sensores para detectar la TG. Lo anterior es de suma importancia, pues este fármaco, originalmente diseñado para el tratamiento de distintos tipos de leucemia, se ha empleado además como droga psicoactiva y su detección por medios eficientes y rentables, coadyuva en el control de esta sustancia.

Otro ejemplo es la adsorción de exemestano (EM) sobre nanoestructuras de $B_{12}N_{12}$ tipo jaula. La interacción se lleva a cabo entre el grupo carbonilo de la molécula y los átomos de boro de la jaula. En este caso, la utilización del sistema $B_{12}N_{12}$ se debe al efecto positivo en la solubilidad del fármaco en sistemas biológicos (disolventes acuosos) (Kian y Tazikeh-Lemeski, 2020). Esta interacción puede servir para transportar de manera eficiente al EM, fármaco administrado en pacientes que presentan estados avanzados de cáncer de pecho.

Por su parte, un fármaco ampliamente utilizado para el tratamiento de cánceres muy comunes como son el de pecho y colon, es el 5-fluorouracilo (5-FU), y la importancia que tiene este medicamento en la quimioterapia es fundamental. Con esta visión, focalizar la administración de este importante fármaco hacia las células cancerosas es nodal para aprovechar al máximo sus propiedades benéficas. Mediante un estudio TFD, se determinó la afinidad que tiene el 5-FU en adsorberse sobre nanojaulas $B_{12}N_{12}$ ($E_{ads} = -41.02$ kcal/mol), utilizando este sistema como un vehículo para la administración eficiente del fármaco (Javan *et al.*, 2016). Además, la interacción entre el sistema $B_{12}N_{12}$ y el celecoxib (CXB), un fármaco utilizado para combatir el dolor y la inflamación como consecuencia de la osteoartritis y la artritis reumatoide, ha dado como resultado una estrategia efectiva para mejorar la dispersión y solubilidad del fármaco en sistemas acuosos (Abdollahi *et al.*, 2018). Estos hallazgos revelaron que la adsorción del CXB se da a través de su grupo amino ($E_{ads} = -26.75$ kcal/mol). En resumen, la nanoestructura $B_{12}N_{12}$ puede ser útil como acarreador del CXB para su administración eficiente.

En este mismo sentido, el dopado de nanoestructuras $B_{12}N_{12}$ con átomos de aluminio resultó benéfico para la adsorción de la amantadina (AM) (Farmanzadeh, D. y Keyhanian, M. 2019). Este antiviral se utiliza por sus propiedades terapéuticas para tratar enfermedades como el Parkinson o la hepatitis. Sin embargo, su empleo tiene efectos secundarios como distrofia corneal, entre otros. Una estrategia para paliar los efectos adversos es intentar que la AM actúe directamente sobre las células dañadas. Esto se puede lograr a través de su adsorción sobre un transportador efectivo, como la nanojaula $AlB_{11}N_{12}$. Finalmente, los resultados TFD mostraron que la adsorción del fármaco se da entre su átomo de nitrógeno y el átomo de boro de la nanojaula ($E_{ads} = -302.57$ kJ/mol). La interacción entre la mesalazina (5-ASA) sobre cúmulos boro-nitrógeno indicó el potencial uso de este sistema como acarreador eficiente del fármaco (Zhu *et al.*, 2020). La molécula 5-ASA es un antiinflamatorio no esteroideo utilizado para el tratamiento de distintas enfermedades, entre las que destaca la enfermedad de Crohn. Al ser un antioxidante, el 5-ASA puede ser rápidamente metabolizado por el hígado, sin combatir las células dañadas. Por lo anterior, su administración a través de acarreadores puede servir para mejorar su uso terapéutico. La adsorción entre el fármaco y nanojaulas $B_{12}N_{12}$ ($E_{ads} = -24.91$ kcal/mol) es lo suficientemente fuerte como para que la molécula se adhiera, pero sin modificar su estructura, y esto se corroboró en medio acuoso, simulando ambientes biológicos. Por otro lado, la emodina (ED) es un fármaco con un alto espectro de aplicación, empleado para el tratamiento de diferentes enfermedades bacterianas y virales, y recientemente como anticancerígeno. No obstante, debido a su carácter hidrofóbico, es un reto desarrollar acarreadores eficientes para su administración en ambientes biológicos (medios acuosos). Para lo anterior, se ha propuesto la interacción de este fármaco en nanojaulas $B_{12}N_{12}$ decoradas con átomos de galio (Shamim *et al.*, 2022). Este estudio TFD determinó la existencia de una fuerte interacción, en medios acuosos, entre el cúmulo $GaB_{11}N_{12}$ y el ED ($E_{ads} = -47.05$ kcal/mol) esto a través de interacciones por puentes de hidrógeno. Además, como resultado de la adsorción del fármaco, la brecha prohibida de la nanoestructura disminuyó ayudando a generar señales eléctricas que pueden ser utilizadas para detectar al ED.

Por último, esta metodología se ha implementado con fármacos tan comunes como la aspirina (AS), un analgésico utilizado para tratar el dolor, la fiebre y la inflamación. Estudios recientes TDF demuestran que la adsorción de AS sobre nanojaulas $B_{12}N_{12}$ puede funcionar para mejorar su administración. Lo anterior con la visión de que ciertas propiedades farmacológicas de medicamentos convencionales y muy utilizados pueden mejorar aún más con el uso de acarreadores. En este estudio, se reportó una interacción entre moléculas AS en nanojaulas $B_{12}N_{12}$, ($E_{ads} = -37.7$ kcal/mol) (Vessally *et al.*, 2017); e incluso el dopado con átomos de aluminio en estos sistemas ha incrementado todavía más la adsorción, tanto en disolventes acuosos como no acuosos.

Otros sistemas diatómicos $X_{12}Y_{12}$

Además de los sistemas a base de carbono y boro-nitrógeno, se han estudiado nanoestructuras del tipo jaula constituidas por otros átomos, entre los que destacan los óxidos metálicos y los elementos del grupo 15 encabezados por el nitrógeno, para el transporte y liberación de fármacos.

Por ejemplo, la administración de isoniazida (INH), fármaco empleado para la prevención y tratamiento de la tuberculosis, puede ser mejorada mediante la adsorción sobre nanojaulas de $Mg_{12}O_{12}$. Los resultados TDF sugieren que la adsorción del INH puede ser incrementada mediante el empleo de este acarreador (Ravaei, Haghghat y Azami, 2019). En este estudio se determinó que la interacción se lleva a cabo entre los átomos de nitrógeno y oxígeno del fármaco con los átomos de magnesio de la nanojaula, presentando una energía de adsorción (E_{ads}) de -59.50 kcal/mol. El dopaje del sistema $Mg_{12}O_{12}$ con átomos de Al mejoró aún más esta interacción, actuando como un biosensor del INH, lo cual ayuda a rastrear el medicamento dentro del cuerpo e identificar si este llega de manera eficaz a los sitios clave del padecimiento. Otro ejemplo donde se han empleado óxidos metálicos como nanoestructuras tipo jaula es en la interacción del cisplatino (CDDP) sobre el sistema $Zn_{12}O_{12}$ (Onsori y Alipour, 2018). La adsorción de este fármaco se evidenció a través de sus átomos de hidrógeno y cloro sobre el enlace Zn-O del clúster, con una E_{ads} de -31.7 kcal/mol. Además, y como resultado de la adsorción, la conductividad eléctrica del ZnO aumenta, lo que ayuda a generar una señal eléctrica en presencia del fármaco. Estos resultados hacen al sistema idóneo para detectar al cisplatino dentro del cuerpo. La detección del CDDP es relevante, pues aunque el fármaco se utiliza de manera exitosa para el tratamiento de diferentes tipos de cánceres, la exposición a altas concentraciones de este complejo de platino puede causar daños secundarios en el cuerpo. En este mismo contexto, otros estudios TDF señalan que el fármaco 5-fluorouracilo (5-FU), descrito previamente sobre sistemas de nitruro de boro, puede ser también adsorbido sobre nanojaulas de $Ga_{12}N_{12}$ (Wazzan, Soliman y Halim, 2019). Los resultados computacionales revelaron que la estabilización del fármaco sobre el clúster se lleva cabo gracias a la interacción entre un hidrógeno del grupo amino de la molécula con un átomo de galio de la nanoestructura. La elevada energía de adsorción ($E_{ads} = -124.8$ kcal/mol) sugiere la quimisorción del 5-FU en el sistema $Ga_{12}N_{12}$, lo que se traduciría en un transporte eficiente del fármaco. Finalmente, la administración de la 4-aminopiridina (4-AP), fármaco utilizado para el tratamiento de numerosas enfermedades, entre las que resaltan la esclerosis múltiple o lesiones en la médula espinal, también se ha abordado dentro de esta metodología TDF. La interacción entre la 4-AP sobre diferentes nanojaulas del tipo $X_{12}Y_{12}$ ha sido recientemente estudiada y los resultados indican una fuerte adsorción sobre el sistema $B_{12}P_{12}$ ($E_{ads} = -25.14$ kcal/mol) formando incluso enlaces covalentes a través de un átomo de nitrógeno del fármaco (Padash *et*

al., 2018). Asimismo, la brecha prohibida de la nanoestructura disminuyó al adsorber al 4-AP, lo cual sugiere que el acarreador puede cumplir una doble función como sensor.

Nanoestructuras a base de sistemas triatómicos $X_h Y_k Z_l$

Por otro lado, la investigación empleando TFD se ha expandido hacia sistemas triatómicos ($X_h Y_k Z_l$) con al menos 24 átomos totales (hasta casos de 60 átomos), los cuales adoptan nanoestructuras tipo jaula, y son, a su vez, empleados como transportadores eficientes de fármacos. Es importante hacer la precisión de que en este tipo de sistemas no se debe acuñar el término dopaje pues hay más de un átomo distinto a los otros dos mayoritarios, como los sistemas $B_{12}C_6N_6$, $B_6C_{12}N_6$, $B_6C_6N_{12}$ y $C_{30}B_{15}N_{15}$, que a continuación se describen para la adsorción de algunos fármacos.

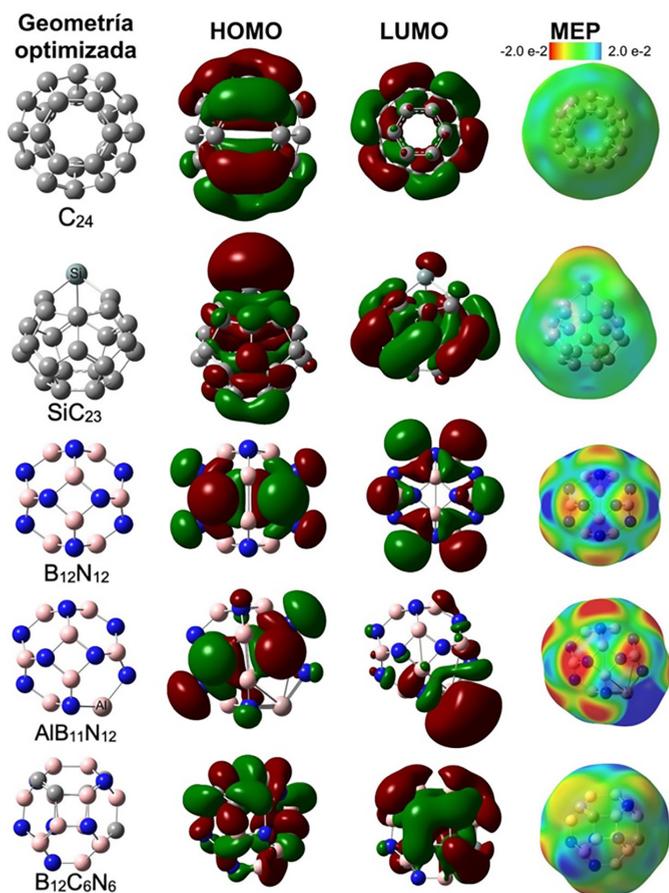
El melfalán (MF) es un medicamento utilizado en la quimioterapia para combatir diferentes tipos de cánceres. Una manera de combatir la toxicidad inherente de este fármaco es mediante su administración a través de acarreadores altamente biocompatibles. En este marco, el uso de sistemas de nitruro de boro dopados con átomos de carbono, como los sistemas $B_{12}C_6N_6$, $B_6C_{12}N_6$ y $B_6C_6N_{12}$, generó la quimisorción del fármaco a través de su átomo de oxígeno (Celaya *et al.*, 2021). Los resultados del estudio indicaron que estas nanoestructuras tipo jaula pueden actuar como vehículos eficientes para la administración del melfalán.

Anteriormente se mencionó que la isoniazida (INH) ha sido utilizada para el tratamiento de la tuberculosis, sin embargo, este fármaco también presenta una alta eficacia como medicamento contra el cáncer. Lo anterior se logra cuando el compuesto se dosifica a través de un sistema de suministro basado en nanomateriales, ayudando a mejorar la eficiencia en el tratamiento, así como reduciendo la toxicidad del fármaco. En este sentido, se han empleado nanoestructuras triatómicas del tipo $C_{30}B_{15}N_{15}$ como acarreadores del INH (Hazrati, Bagheri y Bodaghi, 2017). La molécula tiene una mayor tendencia a unirse a átomos de boro de la nanocaja a través de su grupo amino ($E_{ads} = -21.91$ kcal/mol). La ventaja de este sistema es que presenta buena eficiencia sin necesidad de dopar la nanocaja con otros metales de transición.

La figura 6 presenta los diagramas HOMO-LUMO, así como los mapas de potencial electrostático para algunas de las diversas nanoestructuras mencionadas en este trabajo. El lector podrá comprobar que la distribución de densidad de carga puede variar significativamente entre un sistema y otro, sin que por ello esté variando el número total de átomos. De igual forma, se puede comprobar que los sitios preferentes para llevar a cabo la interacción (fisorción o quimisorción) con los distintos fármacos puede variar significativamente. Estos sistemas, ya sea conformados únicamente por átomos de carbono, o por átomos de carbono, silicio, nitrógeno, boro y aluminio en proporciones distintas, pueden proveer una reactividad muy diferente, y por lo

tanto se puede plantear en sistemas conjuntos prácticamente *ad hoc* al o los problemas que se estén buscando resolver, ya sea como acarreadores, sensores, o para mejorar la absorción en medios fisiológicos.

FIGURA 6. Geometrías optimizadas, mapas de las isosuperficies HOMO, LUMO y MEP, para las nanoestructuras tipo jaula.



Fuente: Elaboración de los autores.

Conclusiones

De manera general, en este trabajo se evidenció la importancia que tiene el estudio teórico de nanomateriales por metodologías computacionales, específicamente utilizando la teoría de funcionales de la densidad (TDF), para mejorar la administración de una gran variedad de fármacos empleados para el

tratamiento de diferentes enfermedades y padecimientos. Tal como se aprecia en la presente revisión, la diversidad de los compuestos moleculares que pueden suministrarse o bien detectarse con este tipo de nanoestructuras abre un nuevo panorama en la nanotecnología biomédica. En específico, se planteó como estrategia novedosa y eficiente el uso de pequeñas nanoestructuras tipo jaula (menores a 60 átomos) constituidas de átomos de carbono y nitruros de boro, entre otros sistemas. La descripción de los hallazgos teóricos TDF más recientes empezó con los sistemas más convencionales a base de carbono tipo nanojaulas C_n . Además, con el objetivo de mejorar la interacción de estos portadores en medios acuosos, se describió detalladamente el uso de nanoestructuras a base de nitruros de boro $B_{12}N_{12}$ y sus derivados. Por su parte, se evidenció que la mayoría de las nanojaulas a base de óxidos metálicos funcionan, además, como sistemas eficaces para la detección de fármacos. Por último, se propuso el empleo de sistemas novedosos triatómicos, por caso, $B_6C_{12}N_6$, para mejorar la administración de diferentes fármacos, al tiempo que se reduce la toxicidad de estos.

Referencias

- Abdolahi, Nafiseh, Mehrdad Aghaei, Alireza Soltani, Zivar Azmoodeh, Hanzaleh Balakheyli y Fatemeh Heidari. (2018). Adsorption of celecoxib on $B_{12}N_{12}$ fullerene: spectroscopic and DFT/TD-DFT study. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 204(nov.): 348-53. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2018.06.077>
- Allen, Theresa M. y Pieter R. Cullis. (2004). Drug delivery systems: entering the mainstream. *Science*, 303(5665): 1818-22. <https://doi.org/10.1126/science.1095833>
- Alver, Özgür, Metin Bilge, Necip Atar, Cemal Parlak y Mustafa Şenyel. (2017). Interaction mechanisms and structural properties of MC_{19} (M = Si and Al) fullerenes with chlorophenylpiperazine isomers. *Journal of Molecular Liquids*, 231(abr.): 202-5. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.01.100>
- Bakry, Rania, Rainer M. Vallant, Muhammad Najam-ul-Haq, Matthias Rainer, Zoltan Szabo, Christian W. Huck y Günther K. Bonn. (2007). Medicinal applications of fullerenes. *International Journal of Nanomedicine*, 2(4): 639-49.
- Bayda, Sammer, Adeel, Muhammad, Tuccinardi, Tiziano, Cordani, Marco y Rizzolio, Flavio. (2020). The history of nanoscience and nanotechnology: from chemical-physical applications to nanomedicine. *Molecules*, 25: 112-127.
- Chamundeeswari, Munusamy, Jeslin, John y Verma, Madan Lal. (2019). Nanocarriers for drug delivery applications. *Environmental Chemistry Letters*, 17: 849-865.
- Celaya, Christian A., Luis Felipe Hernández-Ayala, Fernando Buendía Zamudio, Jorge A. Vargas y Miguel Reina. (2021). Adsorption of melphalan anticancer drug on C_{24} , $B_{12}N_{12}$, $B_{12}C_6N_6$, $B_6C_{12}N_{12}$ and $B_6C_6N_{12}$ nanocages: a comparative DFT study. *Journal of Molecular Liquids*, 329(mayo): 115528. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.115528>
- Chigo-Anota, E., A. Escobedo-Morales, H. Hernández-Cocolezzi y J. G. López y López. (2015). Nitric oxide adsorption on non-stoichiometric boron nitride

- fullerene: structural stability, physicochemistry and drug delivery perspectives. *Physica E: Low-Dimensional Systems and Nanostructures*, 74(nov.): 538-43. <https://doi.org/10.1016/j.physe.2015.08.008>
- Farmanzadeh, D y Keyhanian, M, 2019. Computational assessment on the interaction of amantadine drug with $B_{12}N_{12}$ and $Zn_{12}O_{12}$ nanocages and improvement in adsorption behaviors by impurity Al doping. *Theoretical Chemistry Accounts* 138(1): 1-10. <https://doi.org/10.1007/s00214-018-2400-3>
- Farrookhpour, Hossein, Hamidreza Jouypazadeh y Shirin Vakili Sohroforouzani. (2020). Interaction of different types of nanocages ($Al_{12}N_{12}$, $Al_{12}P_{12}$, $B_{12}N_{12}$, $Be_{12}O_{12}$, $Mg_{12}O_{12}$, $Si_{12}C_{12}$ and C_{12}) with HCN and ClCN: DFT, TD-DFT, QTAIM, and NBO calculations. *Molecular Physics* 118 (4): 1626506. <https://doi.org/10.1080/00268976.2019.1626506>
- Gu, Min, Qiming Zhang y Simone Lamon. (2016). Nanomaterials for optical data storage. *Nature Reviews Materials*, 1(12). <https://doi.org/10.1038/natrevmats.2016.70>
- Hazrati, Mehrnoosh Khodam, Zargham Bagheri y Ali Bodaghi. (2017). Application of $C_{30}B_{15}N_{15}$ heterofullerene in the isoniazid drug delivery: DFT studies. *Physica E: Low-Dimensional Systems and Nanostructures*, 89(ene.): 72-76. <https://doi.org/10.1016/j.physe.2017.02.009>
- Hoang Thi, Thai Thanh, Emily H Pilkington, Dai Hai Nguyen, Jung Seok Lee, Ki Dong Park y Nghia P. Truong. (2020). The importance of poly(ethylene glycol) alternatives for overcoming PEG immunogenicity in drug delivery and bioconjugation. *Polymers*, 12(2): 298. <https://doi.org/10.3390/polym12020298>
- Hossain, Md Rakib, Md Mehade Hasan, Maliha Nishat, Noor-E-Ashrafi, Farid Ahmed, Tahmina Ferdous y Md Abul Hossain. (2021). DFT and QTAIM investigations of the adsorption of chlormethine anticancer drug on the exterior surface of pristine and transition metal functionalized boron nitride fullerene. *Journal of Molecular Liquids*, 323(febr.): 114627. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114627>
- Hosseini, Javad, Abdollah Rastgou y Reza Moradi. (2017). F-encapsulated $B_{12}N_{12}$ fullerene as an anode for li-ion batteries: a theoretical study. *Journal of Molecular Liquids*, 225(ene.): 913-18. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.11.025>
- Javan, Masoud Bezi, Alireza Soltani, Zivar Azmoodeh, Nafiseh Abdolahi y Niloofar Gholami. (2016). A DFT study on the interaction between 5-fluorouracil and $B_{12}N_{12}$ nanocluster. *RSC Advances*, 6(106): 104513-21. <https://doi.org/10.1039/C6RA18196A>
- Jouypazadeh, Hamidreza y Hossein Farrookhpour. (2018). DFT and TD-DFT study of the adsorption and detection of sulfur mustard chemical warfare agent by the C_{24} , $C_{12}Si_{12}$, $Al_{12}N_{12}$, $Al_{12}P_{12}$, $Be_{12}O_{12}$, $B_{12}N_{12}$ and $Mg_{12}O_{12}$ nanocages. *Journal of Molecular Structure*, 1164(jul.): 227-38. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.03.051>
- Kamali, Farid, Gholamreza Ebrahimzadeh Rajaei, Sahar Mohajeri, Ali Shamel y Mohammad Khodadadi-Moghaddam. (2020). Adsorption behavior of metformin drug on the C_{60} and C_{48} nanoclusters: a comparative DFT study. *Monatshefte Für*

- Chemie – Chemical Monthly*, 151(5): 711-20. <https://doi.org/10.1007/s00706-020-02597-3>
- Kaviani, Sadegh, Siyamak Shahab, Masoome Sheikhi, Vladimir Potkin y Hongwei Zhou. (2021). A DFT study of se-decorated $B_{12}N_{12}$ nanocluster as a possible drug delivery system for ciclopirox. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1201(marzo): 113246. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2021.113246>
- Khezri, Behrooz, Maryam Maskanati, Nahal Ghanemnia, Masoumeh Shabani Gokeh, Sina Rezaei y Lan Chang. (2021). Efficient detection of thioguanine drug using boron nitride nanocage: DFT outlook of solvent effect and AIM analysis. *Inorganic Chemistry Communications*, 134(oct.): 109015. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2021.109015>
- Kian, Mahboobeh y Elham Tazikheh-Lemeski. (2020). B12Y12 (Y: N, P) fullerene-like cages for exemestane-delivery; molecular modeling investigation. *Journal of Molecular Structure*, 1217(oct.): 128455. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128455>
- Kroto, H. W., J. R. Heath, S. C. O'Brien, R. F. Curl y R. E. Smalley. (1985). C60: Buckminsterfullerene. *Nature*, 318(6042): 162-63. <https://doi.org/10.1038/318162a0>
- Mahamiya, Vikram, Alok Shukla y Brahmananda Chakraborty. (2022). Scandium decorated C_{24} fullerene as high capacity reversible hydrogen storage material: insights from density functional theory simulations. *Applied Surface Science*, 573(oct. 2021): 151389. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2021.151389>
- Mias, Solon, Jan Sudor y Henri Camon. (2008). PNIPAM: a thermo-activated nanomaterial for use in optical devices. *Microsystem Technologies*, 14(6): 747-51. <https://doi.org/10.1007/s00542-007-0457-3>
- Minzenberg, Michael J. y Cameron S. Carter. (2008). Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology*, 33(7): 1477-1502. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301534>
- Oku, Takeo, Masaki Kuno, Hidehiko Kitahara y Ichihito Narita. (2001). Formation, atomic structures and properties of boron nitride and carbon nanocage fullerene materials. *International Journal of Inorganic Materials*, 3(7): 597-612. [https://doi.org/10.1016/S1466-6049\(01\)00169-6](https://doi.org/10.1016/S1466-6049(01)00169-6)
- Onsori, Saeid y Elham Alipour. (2018). A theoretical investigation on the adsorption of platinum drug on a ZnO nanocluster: solvent and density functional effect. *Journal of Molecular Liquids*, 256: 558-64. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.02.041>
- Padash, R., A. Sobhani-Nasab, M. Rahimi-Nasrabadi, M. Mirmotahari, H. Ehrlich, A. S. Rad y M. Peyravi. (2018). Is it possible to use $X_{12}Y_{12}$ (X = Al, B and Y = N, P) nanocages for drug-delivery systems? a DFT study on the adsorption property of 4-aminopyridine drug. *Applied Physics A: Materials Science and Processing*, 124(9): 1-11. <https://doi.org/10.1007/s00339-018-1965-y>
- Ravaei, Isa, Mojtaba Haghghat y S.M. Azami. (2019). A DFT, AIM and NBO study of isoniazid drug delivery by MgO nanocage. *Applied Surface Science* 469, (oct. 2018): 103-12. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2018.11.005>
- Reina, Miguel, Christian A. Celaya y Jesús Muñoz. (2021). C_{36} and $C_{35}E$ (E = N and B) fullerenes as potential nanovehicles for neuroprotective drugs: a comparative DFT

- study. *ChemistrySelect*, 6(19): 4844-58. <https://doi.org/10.1002/slct.202101227>
- Reina, Miguel, Christian A. Celaya y Jesús Muñoz. (2019). C_N and $C_{N-1}B$ fullerenes as potential nanovehicles for piribedil neuroprotective drug ($N = 20, 36$ and 60). *Chemistry Select*, 4(47): 13916-25. <https://doi.org/10.1002/slct.201904211>
- Salvador-Morales, Carolina, Elena V. Basiuk, Vladimir A. Basiuk, Malcolm L. H. Green y Robert B. Sim. (2008). Effects of covalent functionalization on the biocompatibility characteristics of multi-walled carbon nanotubes. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 8(5): 2347-56. <https://doi.org/10.1166/jnn.2008.090>
- Santosh, Mogurampelly, Swati Panigrahi, Dhananjay Bhattacharyya, A. K. Sood y Prabal K. Maiti. (2012). Unzipping and binding of small interfering RNA with single walled carbon nanotube: a platform for small interfering RNA delivery. *The Journal of Chemical Physics*, 136(6): 065106. <https://doi.org/10.1063/1.3682780>
- Schuster, David I., Stephen R. Wilson y Raymond F. Schinazi. (1996). Anti-human immunodeficiency virus activity and cytotoxicity of derivatized buckminsterfullerenes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 6(11): 1253-56. [https://doi.org/10.1016/0960-894X\(96\)00210-7](https://doi.org/10.1016/0960-894X(96)00210-7)
- Shamim, Siraj Ud Daula, Md Helal Miah, Md Rakib Hossain, Md Mehade Hasan, Md Kamal Hossain, Md Abul Hossain y Farid Ahmed. (2022). Theoretical investigation of emodin conjugated doped $B_{12}N_{12}$ nanocage by means of DFT, QTAIM and PCM analysis. *Physica E: Low-Dimensional Systems and Nanostructures*, 136(oct. 2021): 115027. <https://doi.org/10.1016/j.physe.2021.115027>
- Soliman, Kamal A. y S. Abdel Aal. (2021). Theoretical investigation of favipiravir antiviral drug based on fullerene and boron nitride nanocages. *Diamond and Related Materials*, 117(mayo):108458. <https://doi.org/10.1016/j.diamond.2021.108458>
- Varghese, Seba S., Sunil Lonkar, K.K. Singh, Sundaram Swaminathan y Ahmed Abdala. (2015). Recent advances in graphene based gas sensors. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 218(oct.): 160-83. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2015.04.062>
- Vessally, Esmail, Mehdi D. Esrafil, Roghaye Nurazar, Parisa Nematollahi y Ahmadreza Bekhradnia. (2017). A DFT study on electronic and optical properties of aspirin-functionalized $B_{12}N_{12}$ fullerene-like nanocluster. *Structural Chemistry*, 28(3): 735-748. <https://doi.org/10.1007/s11224-016-0858-y>
- Wazzan, Nuha, Kamal A. Soliman y W. S. Abdel Halim. (2019). Theoretical study of gallium nitride nanocage as a carrier for 5-fluorouracil anticancer drug. *Journal of Molecular Modeling*, 25(9): 265. <https://doi.org/10.1007/s00894-019-4147-8>
- Zhi, C. Y., Y. Bando, C. C. Tang, Q. Huang y D. Golberg. (2008). Boron nitride nanotubes: functionalization and composites. *Journal of Materials Chemistry*, 18(33): 3900. <https://doi.org/10.1039/b804575e>
- Zhu, Hang, Chengfei Zhao, Qihong Cai, Xianming Fu y Fatima Rashid Sheykhahmad. (2020). Adsorption behavior of 5-aminosalicylic acid drug on the $B_{12}N_{12}$, $AlB_{11}N_{12}$ and $GaB_{11}N_{12}$ nanoclusters: a comparative DFT study. *Inorganic Chemistry Communications*, 114(nov., 2019): 107808. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2020.107808>