BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

"DISEÑO COMPUTACIONAL DE UN NANOTUBO DE CARBONO COMO TRANSPORTADOR DE FÁRMACOS"

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

Licenciada en Biotecnología

PRESENTA:
Karime Soto Carranza

DIRECTORES DE TESIS:
Dra. María Eugenia Castro Sánchez
Dr. Francisco Javier Meléndez Bustamante

Puebla, Puebla, Mayo 2026

La presente investigación se realizó en el Laboratorio de Bioinorgánica Aplicada del Centro de Química del Instituto de Ciencias y el Laboratorio de Química Teórica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, donde se desarrollan las líneas de generación y aplicación de conocimiento (LGAC): Estudio teórico-computacional de la relación estructura-propiedad, reactividad química y caracterización espectroscópica de sistemas moleculares y cristalinos con aplicaciones en el diseño de fármacos y en el diseño de nuevos materiales.

Durante la elaboración de esta investigación se participó en los siguientes proyectos:

Beca otorgada por la VIEP-BUAP en el programa Haciendo Ciencia Otoño 2024 con el proyecto titulado: "Estudio teórico de las interacciones no covalentes en nanotransportadores de fármacos" que se llevó a cabo del 17 de septiembre al 08 de noviembre de 2024.

El trabajo se presentó en los siguientes congresos internacionales y nacionales:

Conmemoración de los 10 años de creación de la Lic. En Biotecnología 2023: K. Soto-Carranza, N. A. Caballero, M. E. Castro, F. J. Meléndez. *"Diseño computacional de un nanotubo de carbono como transportador de fármacos"*, Puebla, Puebla, del 23 al 25 de octubre de 2023.

XXIX Verano de la investigación Científica y Tecnológica del Pacifico 2024: K. Soto-Carranza, M. E. Castro. *"Diseño computacional de un nanotubo de carbono (NTC) como transportador de fármacos anti-malaria"* modalidad virtual del 25 al 27 de septiembre 2024.

LatinXChem 2024 con la presentación del poster: K. Soto-Carranza, R. Flores-Larrañaga, M. E. Castro, F. J. Meléndez. *"Estudio teórico de un nanotubo de carbono como transportador de fármacos antimaláricos"* modalidad virtual el 14 y 15 de octubre de2024.

XXII Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica, con la presentación del cartel: K. Soto-Carranza, R. Flores-Larrañaga, M. E. Castro, F. J. Meléndez. "*Diseño computacional de un nanotubo de carbono como transportador de fármacos*", Chihuahua, Chihuahua, 7–9 de noviembre de 2024.

XXIII Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica, con la presentación del cartel: K. Soto-Carranza, R. Flores-Larrañaga, M. E. Castro, F. J. Meléndez. *"Influencia del disolvente en la interacción entre nanotubos y fármacos antimaláricos"*, Guanajuato, Guanajuato, del 13-15 de noviembre de 2024.

Al Laboratorio de Química Teórica de la Facultad de Ciencias Químicas y al Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México (LNS-BUAP) por las facilidades otorgadas para realizar esta investigación.

Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México

A la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado (VIEP) por la beca otorgada a través del programa Haciendo Ciencia Otoño 2024 y al Proyecto VIEP (100517029-VIEP2025): Investigación computacional de polifenoles en interacción con las placas beta-amiloide.

Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado

Al Cuerpo Académico BUAP-CA-263 "Investigación experimental y computacional de nuevos materiales y sistemas biomoleculares" (PRODEP-SEP).

SEP
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA

prodep
TIPO SUPERIOR

Agradecimientos

Este trabajo es el reflejo de un camino lleno de aprendizajes, retos y momentos que no me habría sido posible transitar sin el apoyo de quienes me acompañaron en cada etapa.

A mi familia, por ser mi fuerza y mi refugio. Gracias por su amor incondicional, por su confianza en mí incluso en los momentos en que yo misma dudaba, y por recordarme siempre que cada esfuerzo vale la pena. A mi madre por no dejarme caer en la autocomplacencia, a mi padre por ser mi red de seguridad y a mi hermana. Este logro es también suyo.

A mis directores de tesis Dra. María Eugenia Castro Sánchez y el Dr. Francisco Meléndez Bustamante por su paciencia, dedicación y guía durante el desarrollo de esta investigación. Sin su apoyo, sus consejos y enseñanzas no habría completado este trabajo, no solo enriquecieron mi trabajo académico, sino también mi manera de entender la ciencia y el compromiso con ella.

Agradezco a todo el laboratorio de química teórica por hacerme una integrante más, especialmente a Rafa, Fer, Migue, Yami, por todo su apoyo, a Elena, Mari, Jenny, Alfonso, Luis por los buenos momentos que compartimos dentro y fuera del laboratorio.

A mis amigos, quienes con su compañía, apoyo y palabras de aliento me ayudaron a mantenerme motivada y a encontrar luz incluso en los días más complicados. Gracias por estar ahí, celebrando cada pequeño avance conmigo.

A mis compañeros de la Licenciatura, Lupita, Luis, Jesús, Alexis por compartir experiencias, conocimientos y esfuerzos que hicieron más llevadero este proceso.

Y, por último, agradezco a mí misma por no rendirme, por seguir adelante a pesar de las dificultades y por creer que los sueños, con esfuerzo y dedicación, pueden convertirse en realidad.

Índice

Agradecimientos III

Índice de Tablas VIII

1. Introducción 1

2. Antecedentes 3

    2.1. Malaria 3

        2.1.1. Historia 3

        2.1.2. Etiología 5

    2.2. Tratamiento farmacológico 9

        2.2.1. Cicloguanil 10

        2.2.2. Hidroxicloroquina 11

        2.2.3. Mefloquina 13

        2.2.4. Primaquina 14

        2.2.5. Proguanil 16

        2.2.6. Quinina 18

    2.3. Sistemas de Transporte de Fármacos (Nanotubos) 19

        2.3.1. Estudios experimentales 21

        2.3.2. Estudios teóricos computacionales 22

3. Marco Teórico 25

    3.1. Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) 25

    3.2. Conjunto de funciones de base 28

    3.3. Orbitales moleculares frontera y reactividad química global 30

3.4. Energía de interacción y energía de enlace 32
3.4.2 Energía de enlace 33
3.4.3 Método *Counterpoise* y corrección BSSE 33
3.5 Metodología ONIOM 34
3.6 Interacciones no-covalentes 36
4. Justificación, hipótesis y objetivos 40
4.1 Justificación 40
4.2 Hipótesis 41
4.3 Objetivos 41
5. Metodología 42
5.1. Construcción y optimización del nanotubo 42
5.2. Optimización de los compuestos antimaláricos 42
5.3. Optimización de los compuestos nanotubo-antimalárico 43
5.4. Análisis de las interacciones no-covalentes 44
6. Resultados y discusión 45
6.1. Características del nanotubo optimizado 45
6.2. Características de los antimaláricos optimizados 51
6.3. Formación de los complejos NTC-antimalárico (ONIOM y BSSE) 59
6.4. Interacciones no-covalentes de los complejos NTC-antimalárico 68
7. Conclusiones 77
8. Referencias 79

Índice de figuras

Figura 1. Primeras preparaciones de quinina [8]. 4
Figura 2. Trofozoítos maduros de Plasmodium vivax [14] 6
Figura 3.Ciclo de vida de la malaria. Tomado de [18]. 8
Figura 4. Representación 2D de cicloguanil [28]. 11
Figura 5. Representación 2D de hidroxicloroquina [31]. 12
Figura 6. Representación 2D de mefloquina[36]. 13
Figura 7. Representación 2D de primaquina [42]. 15
Figura 8. Representación 2D de proguanil [48]. 16
Figura 9. Representación 2D de quinina [51]. 18
Figura 10. Resumen de las propiedades de los NTC y sus aplicaciones [57]. 20
Figura 11. Representación del análisis NCI mediante el gradiente reducido de densidad (RDG) en función de sign(λ_2)ρ. Traducido y adaptado de [113] 38
Figura 12. Estructura inicial del nanotubo de carbono 45
Figura 13. Estructura del Nanotubo de Carbono 46
Figura 14. Mapa de potencial electroestático del nanotubo de carbono 47
Figura 15. Estructuras moleculares optimizadas de los fármacos antimaláricos: a) cicloguanil, b) hidroxicloroquina, c) mefloquina, d) primaquina, e) proguanil, f) quinina en el nivel de teoría M06-2X/6-311+G(d,p). 52
Figura 16. Orbitales moleculares frontera HOMO y LUMO de los fármacos antimaláricos calculados en el nivel de teoría M06-2X/6-311+G(d,p). 55
Figura 17. Mapas de potencial electroestático. Estructura de a) cicloguanil, b) hidroxicloroquina, c) mefloquina, d) primaquina, e) proguanil y f) quinina. 59
Figura 18. Geometrías iniciales de los complejos nanotubo de carbono-antimalárico. Estructura de NTC con a) cicloguanil, b) hidroxicloroquina, c) mefloquina, d) primaquina, e) proguanil y f) quinina. 60

Figura 19. Geometrías de finales de los complejos nanotubo de carbono-antimalárico con la metodología ONIOM, al nivel de teoría M06-2X/6-311+G(d,p) en la capa alta y .M06-2X/3-21G en la capa baja. Estructura de a) cicloguanil, b) hidroxicloroquina, c) mefloquina, d) primaquina, e) proguanil y f) quinina. 62
Figura 20. Mapas del potencial electroestático de los complejos obtenidos en el nivel de teoría M06-2X/3-21G. 67
Figura 21. Mapas de potencial electroestático de a) NTC puro y b) NTC en complejo. 68
Figura 22. Superficies NCI-RDG del complejo nanotubo- cicloguanil. Estructura a) vista transversal frontal completa, b) vista de la superficie NCI con acercamiento c) vista longitudinal y d) mapa RDG. 69
Figura 23. Superficies NCI-RDG del complejo nanotubo-hidroxicloroquina. Estructura a) vista transversal frontal completa, b) vista de la superficie NCI con acercamiento, c) vista longitudinal y d) diagrama de dispersión RDG. 71
Figura 24. Superficies NCI-RDG del complejo nanotubo-mefloquina. Estructura a) vista transversal frontal completa, b) superficie NCI con acercamiento, c) vista longitudinal y d) diagrama de dispersión RDG. 72
Figura 25. Superficies NCI-RDG del complejo nanotubo- primaquina. Estructura a) vista transversal frontal completa, b) superficie NCI con acercamiento, c) vista longitudinal y d) mapa RDG. 74
Figura 26. Superficies NCI-RDG del complejo nanotubo- proguanil. Estructura a) vista transversal frontal completa, b) superficie NCI con acercamiento, c) vista longitudinal y d) mapa RDG. 75
Figura 27. Superficies NCI-RDG del complejo nanotubo-cicloguanil. Estructura a) vista transversal frontal completa, b) superficie NCI con acercamiento, c) vista longitudinal y d) mapa RDG. 76

Índice de Tablas

Tabla 1. Comparación de energías de NTC reportados. 48

Tabla 2. Índices de reactividad global del NTC (en eV) obtenidos en el nivel de teoría M06-2X/3-21G. 50

Tabla 3. Energías absolutas de los fármacos (u.a.). 52

Tabla 4. Índices de reactividad global los fármacos (en eV) obtenidos en el nivel de teoría M06-2X/6-311+G(d,p). 56

Tabla 5. Energía de los modelos bajo, alto y la energía extrapolada de ONIOM 63

Tabla 6. Energía de interacción ΔE_{int}, ΔE(raw) y ΔE corregida con BSSE (en kcal/mol) 65

1. Introducción

La búsqueda de estrategias terapéuticas más eficaces y selectivas ha impulsado el desarrollo de nuevas tecnologías en el campo de la medicina, entre ellas los sistemas de transporte de fármacos basados en nanotecnología. En este contexto, los nanotubos de carbono (NTC), han emergido como estructuras altamente versátiles, gracias a sus propiedades fisicoquímicas únicas, como su elevada superficie específica, resistencia mecánica y capacidad de ser funcionalizados químicamente. Estas características los convierten en candidatos ideales para actuar como vehículos nanométricos en la administración dirigida de compuestos terapéuticos.

Uno de los retos persistentes en la salud global es el tratamiento de la malaria, una enfermedad infecciosa que sigue afectando a millones de personas, especialmente en regiones tropicales y subtropicales. Aunque existen múltiples fármacos antimaláricos —como la quinina, proguanil o mefloquina—, su eficacia puede verse limitada por problemas como la baja solubilidad, escasa biodisponibilidad o efectos secundarios derivados de su distribución sistémica no dirigida. En este contexto, el desarrollo de sistemas que permitan transportar y liberar de forma controlada estos medicamentos se vuelve especialmente relevante.

La química computacional se ha consolidado como una herramienta fundamental para el estudio y diseño de nuevos compuestos y materiales con aplicaciones médicas. Esta disciplina emplea diversos métodos teóricos y herramientas de cómputo para predecir las propiedades moleculares de los sistemas químicos, basándose en principios de la fisicoquímica, la química cuántica y la física molecular. Además, permite estudiar fenómenos moleculares que serían difíciles o costosos de analizar experimentalmente, lo que la convierte en una herramienta útil para el diseño de fármacos y nanomateriales.

En particular, los cálculos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) han demostrado ser altamente confiables para predecir propiedades estructurales y electrónicas de moléculas orgánicas. Asimismo, el análisis de interacciones no-covalentes y el uso de métodos híbridos como ONIOM, permiten abordar con mayor precisión sistemas complejos como los formados por un nanotubo funcionalizado y un fármaco.

En este trabajo de tesis, se presenta el diseño computacional de un nanotubo de carbono como sistema transportador de fármacos antimaláricos, evaluando su capacidad de formar complejos estables mediante simulaciones teóricas. El estudio se centra en analizar la afinidad de diferentes fármacos hacia el nanotubo y caracterizar las interacciones no-covalentes involucradas, con el propósito de contribuir al desarrollo de estrategias terapéuticas más eficaces, dirigidas y seguras en el tratamiento de la malaria.

La tesis está estructurada de la siguiente manera:

- En el Capítulo 1, se presenta esta introducción al problema de estudio.
- El Capítulo 2 ofrece un panorama de la malaria, sus tratamientos actuales y el uso de nanotubos como sistemas de transporte.
- En el Capítulo 3 se expone el marco teórico relacionado con los métodos computacionales utilizados.
- El Capítulo 4 incluye la justificación, hipótesis y objetivos de la investigación.
- El Capítulo 5 describe la metodología computacional empleada para diseñar y analizar los sistemas.
- En el Capítulo 6 se presentan y discuten los resultados obtenidos.
- El Capítulo 7 expone las conclusiones y posibles líneas de investigación futura.
- Finalmente, se enlistan las referencias utilizadas.

2. Antecedentes

2.1. Malaria

2.1.1. Historia

Se cree que la malaria ha existido desde los inicios de la humanidad, los antiguos registros chinos del 2700 a.C. así como en Egipto con el papiro de Ebers de 1570 a.C. contienen las primeras menciones de la enfermedad y atribuían los síntomas a habilidades sobrenaturales o dioses vengativos [1]. En el cuarto siglo A.C Hipócrates clasificó las fiebres causadas por esta enfermedad y atribuyó la causa a los "humos peligrosos" de la Tierra, que eran transportados por el aire, debido a ello se le reconoce como el primer malariólogo [2]. Los historiadores señalan que, si se superponen los países con una alta incidencia de malaria con un mapa mundial de conflictos armados o distribuciones de poblaciones de refugiados, se corresponderían muy estrechamente, algo que todavía se mantiene en cierto grado hoy en día. En la antigüedad afectó a varias figuras históricas como Alejandro Magno. Contribuyó en la debilitación de ejércitos tanto invasores como propios, como en el caso de Roma, afectó a las cruzadas y campañas de Genghis Kan. Durante la revolución americana debilitó a las tropas británicas, en algunos conflictos la malaria fue responsable de más muertes que las causadas por combate [3]. En términos de diagnóstico y tratamiento no se hicieron descubrimientos sobresalientes hasta el siglo XVII, donde se reconoce el efecto de la corteza de los árboles del género *Cinchona*. Posteriormente en el siglo XVIII se acuña el término "mal-aria" en los textos ingleses de medicina [4]. El 6 de noviembre de 1880, el oficial militar francés Alphonse Laveran descubrió el parásito en la sangre fresca de pacientes febriles y nombró al organismo infeccioso *Oscilliaria malariae* que posteriormente sería renombrado como *Plasmodium,* lo que fue un gran avance para el diagnóstico de la enfermedad [5]. Aunque se le prestó poca atención a este descubrimiento, acreedor de un Nobel en 1907, los siguientes malariólogos aportaron

a las causas y tratamientos de la enfermedad en los años siguientes como E. Marchiafava y A. Celli, que determinaron correctamente que el parásito se encontraba dentro de los eritrocitos aunque Laveran planteaba que estaban adheridos a la membrana, C. Golgi demostró que el ciclo del parásito estaba relacionado a los síntomas presentes en el huésped y otros investigadores fueron capaces de describir e identificar a las especies de Plasmodium [6]. Estos descubrimientos, junto con la síntesis de derivados de la quinina como se observa en la Figura 1 y el descubrimiento del insecticida DDT (diclorodifeniltricloroetano) en 1939, dieron impulso a las primeras campañas de eliminación de la malaria, en particular en Europa [7].



Figura 1. Primeras preparaciones de quinina [8].

En 1955, se presentó una propuesta para la erradicación mundial de la malaria a la Asamblea Mundial de la Salud, y el programa erradicó la malaria en el sur de Europa y redujo drásticamente el número de casos en las zonas subtropicales de Asia. Sin embargo, el programa terminó en 1969, lo que llevó a un importante repunte de los casos que alcanzó un pico de aproximadamente 2 millones de muertes por año a principios de la década de 2000. En 2006, se inició un segundo esfuerzo de erradicación de la malaria con un importante apoyo y financiación internacional. Este programa en curso ha sido un claro éxito, reduciendo la mortalidad por malaria en más de la mitad para 2015 con respecto a los niveles de principios de la década de 2000. También ha

habido un progreso notable en el desarrollo de vacunas; sin embargo, estamos lejos de una vacuna que proporcione protección completa y de por vida [9].

2.1.2. Etiología

La malaria es una enfermedad infecciosa potencialmente mortal provocada por parásitos del género *Plasmodium*, los cuales son transmitidos a los humanos por la picadura de mosquitos hembra del género *Anopheles*. El desarrollo clínico de la enfermedad resulta de una compleja interacción entre la biología del parásito y las respuestas fisiopatológicas del organismo humano.

Los parásitos *Plasmodium* tienen un origen evolutivo relacionado con protozoarios fotosintéticos conocidos como dinoflagelados. Hasta la fecha, se han identificado alrededor de 200 especies de *Plasmodium*, de las cuales al menos 13 pueden infectar al ser humano. Sin embargo, solo cinco de estas especies se reconocen como causas frecuentes y bien documentadas de malaria en humanos: *P. falciparum, P. vivax, P. malariae, P. ovale* (con sus dos subespecies *P. ovale curtisi* y *P. ovale wallikeri*) y *P. knowlesi* [10].

Una de las principales características patológicas de *P. falciparum* es su capacidad para modificar la superficie del eritrocito infectado, haciéndolo más adherente. Esta citoadherencia provoca el secuestro de los glóbulos rojos infectados en la microvasculatura de órganos vitales como el cerebro, los riñones y los pulmones, lo cual está directamente relacionado con las complicaciones graves y la alta mortalidad asociada a esta especie. Además, la fase sintomática de la infección comienza justo cuando se rompe el primer esquizonte, liberando nuevos parásitos al torrente sanguíneo [10-12].

P. vivax es una especie encontrada en todo el planeta, presenta el tamaño de esquizonte más grande siendo de 10 µm, conteniendo entre 2-24 merozoítos y un ciclo

sexual de 10 días, en contraste *P. ovale* se encuentra principalmente en África tropical, presenta esquizontes de un tamaño medio de 7 µm y un ciclo sexual de 16 días.

Tanto *P. vivax* como *P. ovale*, forman hipnozoítos latentes que permanecen dentro de los hepatocitos durante periodos de varios meses, e incluso hasta 4 años, antes de desarrollarse y multiplicarse para iniciar un nuevo episodio de infección eritrocítica. La cabeza de los merozoítos se orienta y se une a la membrana de los eritrocitos deformando la superficie de la célula huésped. Luego, a través de la reorganización inducida por el parásito del citoesqueleto del eritrocito, el parásito ingresa al eritrocito para experimentar la segunda reproducción asexual como se observa en la Figura 2. Este ciclo eritrocítico es de 48h y por eso se les clasifica a estas especies en la malaria de la "fiebre terciaria" [9, 11].

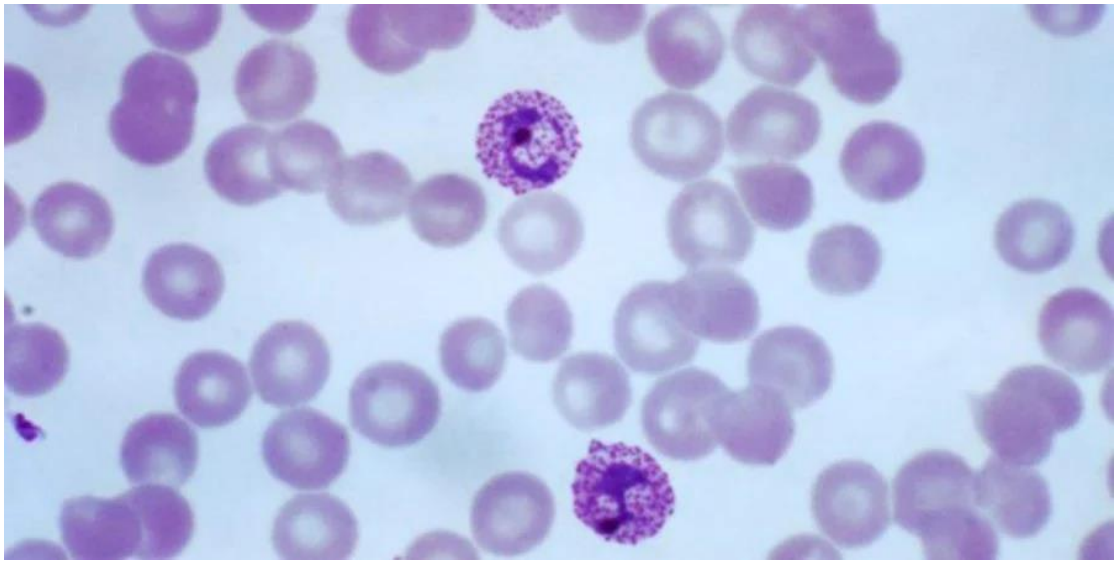


Figura 2. Trofozoítos maduros de *Plasmodium vivax* [14]

P. malarie tiene presencia mundial, es la especie que presenta un periodo de incubación más tardío siendo de 18 a 24 días, al igual que su ciclo sexual de 25-28 días. Este largo ciclo de vida y bajo nivel de infección conducen a una respuesta inmune más robusta, por lo tanto, a menudo se considera que causa una malaria crónica que puede durar décadas. Es la forma más benigna de infección, tiene como particularidad un

ciclo cuartano de fiebre. En el frotis de sangre periférica, el parásito muestra la forma clásica y diagnóstica de "banda", así como un esquizonte con pocos merozoítos y un glóbulo pigmentario central (de color dorado) conocido como forma de "margarita" [11, 14, 15].

P. knowlesi infecta principalmente a los macacos de cola larga en el sudeste asiático, pero los humanos que viven cerca del huésped primate pueden infectarse y pueden desarrollar una enfermedad grave con alta parasitemia. Aunque poco frecuente, se producen complicaciones mortales, debido a que igual que *P. falciparium* infecta eritrocitos en cualquier edad. Tiene un ciclo de reproducción de 24 horas, por lo que una infección puede escalar rápidamente de leve a grave [9 ,14, 16]

El ciclo de vida de *Plasmodium* es complejo y abarca dos fases principales: una sexual en el mosquito vector y una asexual en el humano, su huésped.

En la Figura 3, en 1 se observa que, durante una alimentación con sangre, un mosquito *Anopheles* hembra infectado con malaria inocula esporozoítos en el huésped humano. En 2, los esporozoítos infectan las células del hígado, en 3 maduran en esquizontes, en 4 se rompen y liberan merozoítos. En (A) Después de esta replicación inicial en el hígado (esquizogonia exoeritrocítica), (B) los parásitos experimentan una multiplicación asexual en los eritrocitos (esquizogonia eritrocítica). En 5, los merozoítos infectan a los glóbulos rojos. En 6, los trofozoítos en la etapa anular maduran hasta convertirse en esquizontes, que se rompen liberando merozoítos. En 7, algunos parásitos se diferencian en etapas sexuales eritrocíticas (gametocitos). En 8, los parásitos en la etapa sanguínea son responsables de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Los gametocitos, masculinos (microgametocitos) y femeninos (macrogametocitos), son ingeridos por un mosquito *Anopheles* de la sangre. En (C), la multiplicación de los parásitos en el mosquito se conoce como ciclo esporogónico. En 9, mientras están en el estómago del mosquito, los microgametos penetran en los macrogametos

generando cigotos. En 10, los cigotos a su vez se vuelven móviles y alargados (oocinetos). En 11, los occinetos invaden la pared del intestino medio del mosquito donde se desarrollan en ooquistes. En 12, los ooquistes crecen, se rompen y liberan esporozoítos, que se abren camino hacia las glándulas salivales del mosquito. La inoculación de los esporozoítos en un nuevo huésped humano perpetúa el ciclo de vida de la malaria [18].

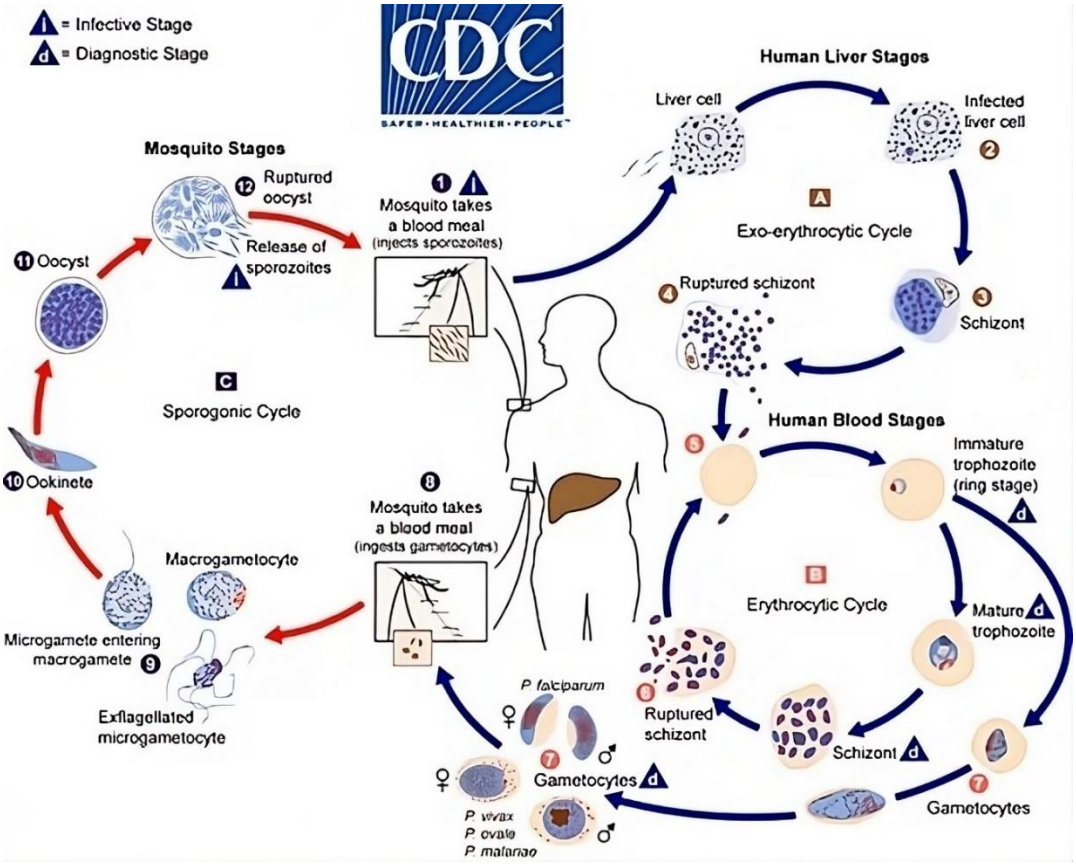


Figura 3.Ciclo de vida de la malaria. Tomado de [18].

La transmisión de la malaria está influenciada por diversos factores, que explican su distribución geográfica y los patrones epidemiológicos. Los mosquitos hembra del género *Anopheles* son los vectores exclusivos de la malaria debido a que tienen una longevidad suficiente para permitir el desarrollo completo del parásito y se alimentan

preferentemente de humanos. Entre las especies más relevantes se encuentran *Anopheles gambiae* y *Anopheles funestus* en África [19].

La malaria representa una amenaza significativa para la salud pública a nivel mundial, especialmente en países en desarrollo. La enfermedad afecta desproporcionadamente a niños menores de cinco años y a mujeres embarazadas, quienes son más susceptibles a las complicaciones graves, como anemia severa, bajo peso al nacer y mortalidad materna. Los esfuerzos internacionales para combatir la malaria incluyen programas de control a los vectores, distribución de medicamentos antipalúdicos, desarrollo de vacunas y mejora de las infraestructuras de salud en áreas endémicas. Sin embargo, el surgimiento de resistencia a los medicamentos, por ejemplo *P. falciparum* ha desarrollado resistencia a varios medicamentos antipalúdicos, incluyendo la cloroquina y, más recientemente, a algunos derivados de la artemisinina, que son el pilar del tratamiento actual [20].

2.2. Tratamiento farmacológico

El tratamiento de la malaria se basa en la eliminación del parásito en el torrente sanguíneo para aliviar los síntomas y prevenir complicaciones graves. En el caso de la malaria no complicada, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el uso de terapias combinadas basadas en artemisinina (ACT, por sus siglas en inglés), tales como artémeter-lumefantrina y dihidroartemisina-piperaquina. Estas combinaciones han demostrado ser altamente eficaces al atacar diferentes fases del ciclo de vida del parásito, reduciendo la probabilidad de resistencia [20, 21]. Aunque un aspecto crucial en el tratamiento de la malaria es la diferenciación entre las especies de *Plasmodium*. En particular, *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale* tienen una fase latente hepática en forma de hipnozoítos, lo que puede generar recaídas.

La prevención de la malaria también involucra el uso de fármacos en poblaciones de alto riesgo y en viajeros a zonas endémicas. Sin embargo, la creciente resistencia a los

antimaláricos representa un desafío importante. En varias regiones del sudeste asiático y África, se han identificado cepas resistentes a la artemisinina, lo que subraya la necesidad de continuar con la investigación y desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas [22].

2.2.1. Cicloguanil

El cicloguanil es un metabolito activo del proguanil (Figura 4). Es un fármaco que no se ha administrado directamente, su distribución se da de manera indirecta a través de la administración de proguanil, que es transformado en el hígado mediante la acción del citocromo P450. La eficiencia de esta conversión puede variar significativamente entre individuos, dependiendo de factores genéticos. En personas con polimorfismos que afectan esta enzima, los niveles de cicloguanil pueden ser insuficientes para ejercer un efecto terapéutico adecuado, lo que representa una limitación clínica importante [23]. Actualmente, el cicloguanil no se administra directamente, pero se están realizando investigaciones para utilizarlo en combinación con otros medicamentos, ya que sigue surgiendo resistencia a los medicamentos antipalúdicos existentes [24].

El cicloguanil inhibe la acción de la dihidrofolato-reductasa (DHFR) del *Plasmodium* lo que impide la síntesis de ADN y la replicación celular debido a que esta enzima es esencial para la síntesis y regeneración de tetrahidrofolato, cofactor necesario para la síntesis de ácidos nucleicos [25]. Posiblemente actúe contra las formas pre-eritrocíticas del parásito; es un esquizonticida sanguíneo de acción lenta. También tiene actividad esporonticida, convirtiendo los gametocitos en no infectivos para el mosquito vector. Es efectivo contra las formas sanguíneas asexuadas del parásito, tiene una alta eficacia contra *P. falciparum*, incluida cepas resistentes a cloroquina, pero no elimina hipnozoítos [26] y en años recientes se ha descubierto cierta resistencia a algunas cepas de *Plasmodium falciparum* por la mutación de DHFR en varios sitios de la enzima, sin

embargo, sigue siendo un fármaco de relevancia debido a su alta eficacia y buena tolerancia [27].

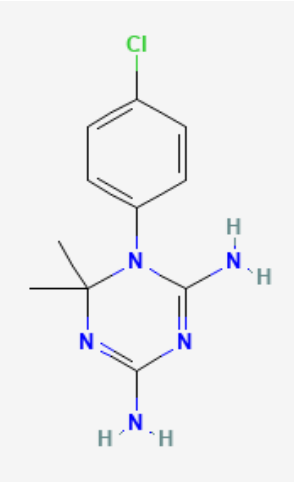


Figura 4. Representación 2D de cicloguanil [28].

2.2.2. Hidroxicloroquina

La hidroxicloroquina es un análogo hidroxilado de cloroquina (Figura 5) con actividad antimalárica y antiinflamatoria, su mecanismo de acción exacto no se ha esclarecido por completo en la lucha contra la malaria. La hipótesis más relevante acerca de su acción antipalúdica se vincula con la interrupción del proceso de eliminación de toxinas en los parásitos del género *Plasmodium*. Este compuesto entra en las células en su forma protonada, se acumula en los endosomas, lisosomas y vesículas del aparato de Golgi de los parásitos y obstaculiza su capacidad para digerir la hemoglobina, creando así un entorno nocivo [29]. Otra hipótesis propone que la hidroxicloroquina, al igual que la cloroquina, podría interactuar o unirse al ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN) del parásito, provocando la interrupción del proceso de replicación y transcripción. Esto conduciría a la inhibición del crecimiento y la reproducción o la inducción de la apoptosis de las células del parásito [30].

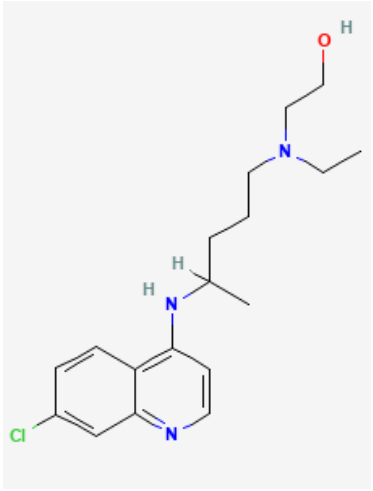


Figura 5. Representación 2D de hidroxicloroquina [31].

Aunque comparte un perfil farmacológico similar al de la cloroquina, la hidroxicloroquina presenta un mejor perfil de tolerancia y menor toxicidad ocular, lo cual ha favorecido su uso prolongado en enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide [32]. Sin embargo, su aplicación en el contexto palúdico ha disminuido considerablemente debido a la amplia propagación de cepas resistentes de *P. falciparum*, especialmente en África, Asia y algunas regiones de América Latina. No obstante, sigue siendo una opción válida para el tratamiento de *P. vivax* y otras especies sensibles, particularmente en regiones donde no se ha documentado resistencia.

En términos de profilaxis, la hidroxicloroquina se ha utilizado con éxito en viajeros que se dirigen a zonas con baja transmisión y con cepas sensibles. Su administración es por vía oral, con dosis semanales, lo cual representa una ventaja en términos de adherencia. Sin embargo, su uso está contraindicado en zonas endémicas con resistencia conocida a 4-aminoquinolinas [21].

Entre los efectos adversos más comunes se incluyen alteraciones gastrointestinales leves, cefalea y prurito. En tratamientos prolongados o en pacientes susceptibles, se debe vigilar el riesgo de retinopatía, aunque este riesgo es considerablemente menor

que con la cloroquina. Por lo tanto, para su uso prolongado, se recomiendan evaluaciones oftalmológicas periódicas [29, 33]

En la actualidad, la hidroxicloroquina mantiene su relevancia en la malaria para cepas sensibles y en contextos donde la resistencia no es un problema clínico.

2.2.3. Mefloquina

La mefloquina es un es un antipalúdico y antiparasitario del tipo 4-quinolinmetanol que actúa como esquizonticida sanguíneo y está estructuralmente relacionado con la quinina (Figura 6). Desde su desarrollo, se indica tanto para la profilaxis como para el tratamiento de la malaria, a pesar de que su mecanismo de acción no se comprende completamente. Su principal acción es sobre las formas asexuadas intraeritrocíticas del parásito *Plasmodium spp.*, especialmente *P. falciparum* y *P. vivax*. La evidencia sugiere que interfiere con la detoxificación del grupo hemo dentro del parásito, un proceso esencial durante la digestión de la hemoglobina por el *Plasmodium* [34, 35].

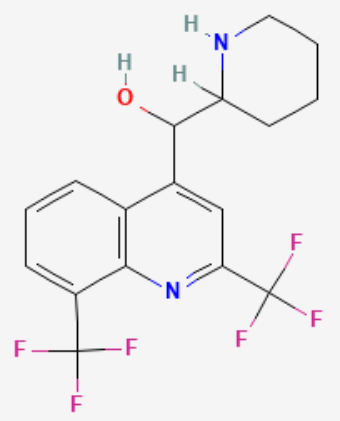


Figura 6. Representación 2D de mefloquina[36].

Durante la infección, el parásito degrada la hemoglobina y libera grupos hemo libres, que son tóxicos. En condiciones normales, estos grupos se polimerizan en hemozoína, un pigmento no tóxico. La mefloquina parece inhibir esta polimerización, promoviendo la acumulación de hemo libre o generando complejos tóxicos, lo que produce estrés

oxidativo y daño a las membranas celulares del parásito, resultando en su muerte [37]. Adicionalmente, estudios más recientes sugieren que la mefloquina podría afectar la función de proteínas de transporte en la membrana del parásito, como PfMDR1, contribuyendo a su citotoxicidad y también al desarrollo de resistencia en ciertas cepas [38].

La mefloquina se utiliza tanto en el tratamiento como en la profilaxis de la malaria por *P. falciparum*, especialmente en zonas donde se ha documentado resistencia a otros fármacos como cloroquina y sulfadoxina-pirimetamina. En el tratamiento de la malaria no complicada, suele combinarse con un derivado de artemisinina, como la artesunato-mefloquina, en esquemas de terapia combinada con acción rápida y sostenida. Para la profilaxis en viajeros, se administra en una dosis semanal, comenzando al menos dos semanas antes del viaje, continuando durante la estancia en la zona endémica y prolongándose hasta cuatro semanas después de la salida [39]. En 2013, tanto la FDA en EE. UU., como la EMA en Europa emitieron advertencias reforzadas sobre la mefloquina debido a sus posibles efectos adversos neuropsiquiátricos como ansiedad, insomnio, pesadillas, depresión, psicosis o convulsiones. Por eso está contraindicada en personas con antecedentes de trastornos psiquiátricos o epilepsia [34, 40].

Otros efectos adversos incluyen náuseas, vértigo, cefalea y alteraciones visuales. También se ha informado de reacciones cardiovasculares como bradicardia o prolongación del intervalo QT, por lo que se recomienda precaución en pacientes con afecciones cardíacas [34]. A pesar de estas limitaciones, la mefloquina sigue siendo una opción válida en contextos donde las alternativas son escasas o cuando se requiere una profilaxis eficaz con una frecuencia de administración cómoda.

2.2.4. Primaquina

La primaquina es un antipalúdico de la clase de las 8-aminoquinolinas (Figura 7), utilizado principalmente para el tratamiento radical de especies de *Plasmodium* que

presentan fases hepáticas latentes. Su mecanismo de acción no se conoce completamente, pero se ha propuesto que actúa a través de la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la interferencia con funciones mitocondriales del parásito. Estas acciones causan daño oxidativo a las membranas celulares, comprometiendo la supervivencia del parásito en sus formas hepáticas y gametocíticas [41].

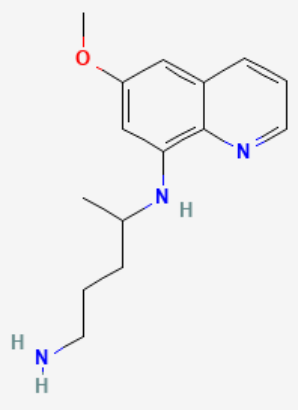


Figura 7. Representación 2D de primaquina [42].

La primaquina es el único fármaco actualmente aprobado que es eficaz contra los hipnozoítos de *P. vivax* y *P. ovale*, responsables de recaídas, semanas o meses después de la infección inicial. También tiene actividad gametocítica contra *P. falciparum*, lo que la convierte en una herramienta útil para interrumpir la transmisión de la enfermedad [21].

En términos clínicos, la primaquina se administra como parte del tratamiento radical en infecciones por *P. vivax* o *P. ovale*, generalmente durante 14 días a dosis de 0.25–0.5 mg/kg/día, combinada con un esquizonticida sanguíneo como la cloroquina o un esquema basado en artemisinina. Para eliminar gametocitos de *P. falciparum*, se recomienda una dosis única baja (0.25 mg/kg) como complemento a las terapias de primera línea.

Sin embargo, su uso está limitado por su potencial hemolítico en personas con deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), una condición

genética común en regiones endémicas. Por ello, la OMS recomienda realizar una prueba de G6PD antes de iniciar el tratamiento con primaquina, o considerar esquemas alternativos si no es posible hacerlo.

También está contraindicada durante el embarazo y la lactancia, salvo en situaciones muy específicas y bajo supervisión médica. A pesar de estas limitaciones, la primaquina continúa siendo una herramienta esencial en la eliminación de la malaria [38-40].

2.2.5. **Proguanil**

El proguanil es un fármaco antipalúdico sintético que pertenece al grupo de las biguanidas (Figura 8) y su principal valor terapéutico radica en su uso como agente profiláctico y en combinaciones terapéuticas para el tratamiento de la malaria no complicada. Actúa como un profármaco que requiere su conversión hepática a cicloguanil, su metabolito activo, mediante la acción del sistema del citocromo P450, específicamente, la enzima P450 2C19 [23]. Esta conversión, aunque no es una reacción muy efectiva, permite que el cicloguanil ejerza su efecto antipalúdico al inhibir la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) del parásito *Plasmodium spp*. De este modo, se impide la regeneración del tetrahidrofolato, un compuesto esencial para la síntesis de ADN, ARN y proteínas durante la multiplicación eritrocítica del parásito [46, 47].

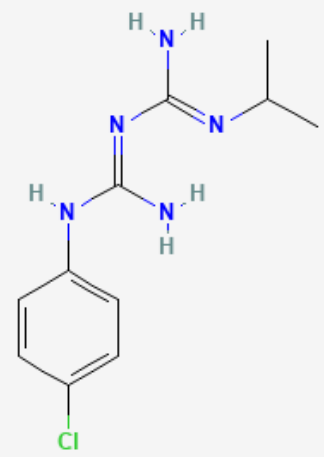


Figura 8. Representación 2D de proguanil [48].

En la práctica clínica, el proguanil raramente se utiliza solo, debido a su efectividad limitada. Su mayor valor se manifiesta cuando se combina con atovacuona, lo que origina la fórmula conocida como Malarone. Esta acción dual disminuye considerablemente la posibilidad de que surja resistencia, lo que convierte esta combinación en una opción muy eficaz contra *Plasmodium falciparum*, incluso en áreas donde existen problemas de resistencia a varios medicamentos [49].

Su uso principal es la profilaxis contra la malaria en personas que viajan a regiones endémicas, especialmente donde hay cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina y mefloquina. En este caso, el proguanil combinado con atovacuona se toma una vez al día, comenzando uno o dos días antes del viaje, continuando durante la permanencia en la zona de riesgo y prolongándose hasta siete días después de abandonar el área endémica. También se utiliza para tratar la malaria no complicada provocada por *P. falciparum*, generalmente por tres días, con una efectividad similar a la de los tratamientos que utilizan derivados de artemisinina [21].

A pesar de su buen perfil de seguridad, el proguanil tiene algunas consideraciones clínicas importantes. No actúa sobre las formas latentes del parásito en el hígado (hipnozoítos), por lo que no previene recaídas de malaria por *P. vivax o P. ovale*. En estos casos, debe usarse junto con un medicamento hipnozoiticida como la primaquina. Además, su efectividad puede verse afectada en pacientes con variaciones genéticas que impactan la enzima CYP2C19, ya que éstos metabolizan el proguanil de manera ineficiente, lo que reduce la producción de cicloguanil. También se debe evitar en pacientes con severa insuficiencia renal, debido a que el fármaco se elimina a través de los riñones [25]. En general, el proguanil es una opción terapéutica segura y bien tolerada, tanto para el tratamiento como para la prevención de la malaria, especialmente en contextos donde la resistencia a medicamentos antipalúdicos es un desafío clínico significativo.

2.2.6. Quinina

La quinina es un alcaloide natural derivado de la corteza del árbol Cinchona (Figura 9) y uno de los fármacos más antiguos empleados en el tratamiento de la malaria. Su mecanismo de acción, aunque no completamente comprendido, se ha vinculado con su capacidad para interferir en la digestión de hemoglobina dentro del parásito *Plasmodium spp*., específicamente durante su fase asexuada eritrocítica. Durante la fase intraeritrocítica de su ciclo de vida, las especies de *Plasmodium* degradan la hemoglobina para obtener aminoácidos, liberando así hematina libre, que resulta tóxica para el parásito. Para mitigar esta toxicidad, el parásito convierte el hemo libre en una forma no tóxica llamada hemozoína. La quinina se acumula en la vacuola digestiva del parásito, donde interfiere en la polimerización del grupo hemo en hemozoína, un proceso que normalmente neutraliza la toxicidad del hemo libre liberado durante la digestión de la hemoglobina. La interrupción de este proceso conduce a una acumulación de productos tóxicos que dañan las membranas del parásito, induciendo su muerte. Además, estos compuestos también podrían afectar la función de las membranas del parásito e inhibir la síntesis de ácidos nucleicos [50].

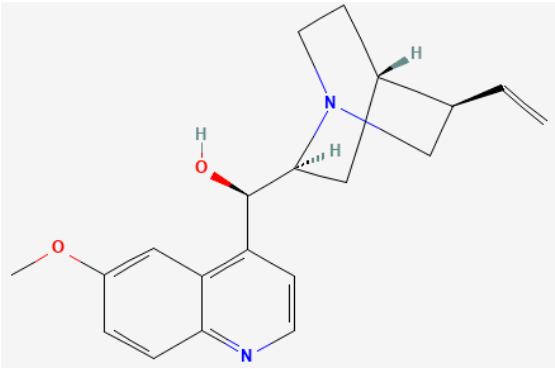


Figura 9. Representación 2D de quinina [51].

Tradicionalmente, la quinina fue el tratamiento de elección para la malaria grave por *Plasmodium falciparum* y aunque hoy en día ha sido desplazada en gran medida por el artesunato intravenoso, continúa siendo una alternativa válida en contextos donde

dicho medicamento no está disponible. La quinina puede administrarse tanto por vía intravenosa como por vía oral. En casos de malaria severa, se recomienda una dosis de carga seguida por infusiones cada ocho horas, mientras que en la malaria no complicada actúa en la fase esquizonticida sanguínea de *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale y P. malariae*, y en la fase gametocitocida de *P. vivax y P. malariae* y puede utilizarse por vía oral combinada con antibióticos como doxiciclina o clindamicina [21, 52, 53].

El uso clínico de la quinina requiere precaución debido a su perfil de efectos adversos. Uno de los efectos más característicos es el denominado "cinchonismo", que puede incluir síntomas como acúfenos, vértigo, náuseas, visión borrosa y cefálea. En algunos casos, puede producirse hipoglucemia severa, especialmente en mujeres embarazadas, ya que la quinina estimula la secreción de insulina. Además, puede prolongar el intervalo QT en el electrocardiograma, lo que incrementa el riesgo de arritmias cardiacas, especialmente si se administra junto con otros medicamentos que afectan la conducción eléctrica del corazón. Por esta razón, es recomendable el monitoreo cardiaco durante la administración intravenosa, así como una vigilancia rigurosa de los niveles de glucosa [21, 54].

2.3. Sistemas de Transporte de Fármacos (Nanotubos)

Desde su descubrimiento, los nanotubos de carbono (NTC) han despertado un creciente interés en múltiples disciplinas, especialmente en el ámbito biomédico, debido a sus singulares propiedades fisicoquímicas (Figura 10) [55]. Entre sus aplicaciones más prometedoras se encuentra el desarrollo de sistemas de transporte de fármacos, un enfoque que ha evolucionado notablemente en la última década. Los NTC presentan una alta área superficial y gran resistencia mecánica, lo que facilita la conjugación química o física de diversas moléculas, además de ser estructuras ligeras, fácilmente escalables y con un proceso de manufactura accesible [56].

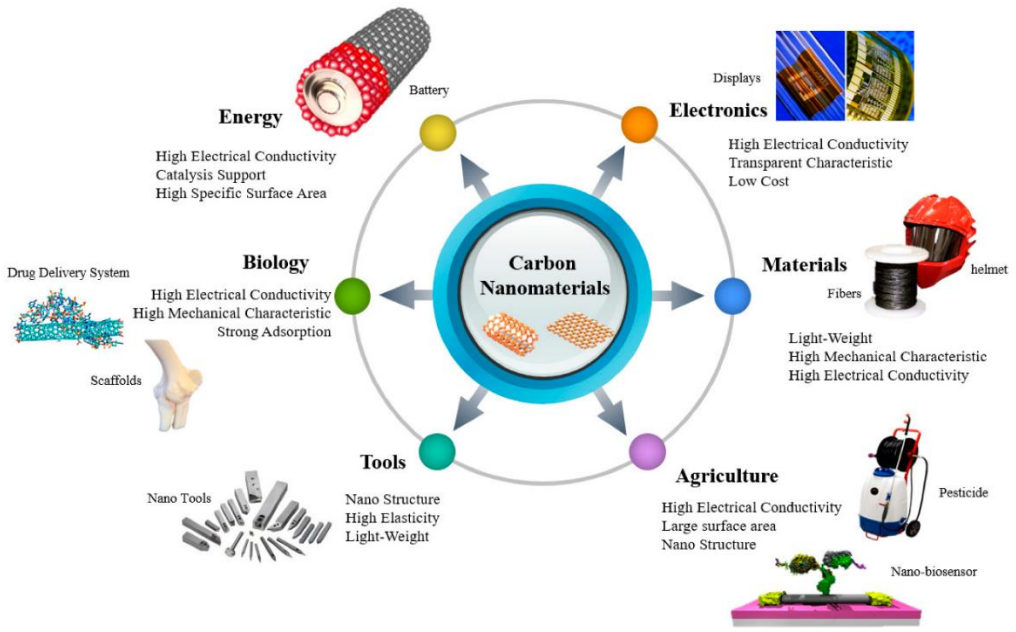


Figura 10. Resumen de las propiedades de los NTC y sus aplicaciones [57].

La posibilidad de funcionalizar su superficie permite modificar sus propiedades químicas y físicas, mejorando su dispersión y compatibilidad en sistemas biológicos [58]. Su morfología cilíndrica hueca posibilita el encapsulamiento de agentes terapéuticos, protegiéndolos frente a la degradación prematura y permitiendo una liberación controlada en el sitio de acción. Los sistemas de liberación basados en nanomateriales, como los NTC, presentan ventajas significativas, incluyendo el aumento en la solubilidad del fármaco y una mejor distribución biodisponible, ya sea mediante el efecto de permeabilidad y retención mejorada (EPR) o mediante mecanismos de direccionamiento activo [59, 60].

En el contexto del tratamiento de la malaria, los nanotubos de carbono representan una plataforma innovadora con gran potencial, especialmente frente a los desafíos relacionados con la resistencia farmacológica y la baja biodisponibilidad de los agentes antipalúdicos convencionales. Los nanotransportadores pueden reducir la probabilidad de generar resistencia en el parásito, además de permitir el uso de dosis más bajas, disminuyendo así los efectos adversos asociados [61].

El papel de los nanotubos de carbono como sistemas de transporte de fármacos antipalúdicos, es altamente relevante, destacando sus ventajas estructurales y funcionales, así como su potencial para mejorar la eficacia terapéutica y reducir los efectos secundarios asociados.

2.3.1. Estudios experimentales

En diversos ensayos *in vitro*, se ha demostrado que los NTC pueden internalizarse eficientemente en células mediante mecanismos como endocitosis pasiva o activa, dependiendo de su funcionalización y tamaño [62]. La adsorción o conjugación covalente de fármacos a la superficie del nanotubo ha mostrado mejorar la solubilidad y estabilidad de compuestos poco solubles en agua, lo que resulta especialmente relevante en el caso de muchos antipalúdicos, como la mefloquina o la cloroquina, que presentan problemas de biodisponibilidad [63].

Otras investigaciones experimentales han explorado el uso de nanomateriales de carbono funcionalizados, incluyendo nanotubos de carbono de una pared, para modular el transporte paracelular y la actividad de la bomba de flujo de la glicoproteína P, mejorando así la absorción y la biodisponibilidad de los fármacos [64].

En relación con fármacos antimaláricos, aunque la literatura aún es limitada, algunos autores han reportado el uso de otras nanoestructuras como liposomas, micro/nanoemulsiones, nanopartículas poliméricas, nanocápsulas, entre otros, como alternativas para mejorar las propiedades farmacológicas de los antimaláricos actuales y permitir terapias más seguras y eficaces, aunque sigue siendo un campo en desarrollo [65].

En cuanto a aplicaciones específicas para el tratamiento de la malaria, los estudios experimentales aún son escasos, aunque algunos reportes han explorado la formulación de antipalúdicos en sistemas nanotecnológicos. Por ejemplo, Baruah y col.

en 2017 realizaron una revisión sobre los sistemas basados en nanotecnología en la que exponen diversos transportadores efectivos en el tratamiento de la malaria, como liposomas, nanopartículas lipídicas sólidas, transportadores lipídicos nanoestructurados, nanoemulsiones, nanopartículas poliméricas y nanocápsulas, la mayoría de los cuales fueron estudiados en modelos animales con buenos resultados [53].

También, se ha demostrado que el uso de derivados pegilados en la superficie de nanotransportadores, como las micelas, prolonga el tiempo de circulación sanguínea y mejora los parámetros farmacocinéticos [67], una estrategia que podría trasladarse eficazmente a sistemas basados en nanotubos de carbono para la administración de fármacos antipalúdicos.

En el contexto experimental, estudios *in vitro* han demostrado el potencial de las nanopartículas poliméricas y nanopartículas lipídicas sólidas para internalizarse en eritrocitos infectados con malaria y administrar antipalúdicos encapsulados, inhibiendo así el crecimiento del parásito [68].

En conjunto, los estudios experimentales proporcionan una validación crítica a las predicciones realizadas por métodos teóricos, permitiendo verificar la eficacia real de los sistemas propuestos. Aunque aún se requieren más investigaciones dirigidas específicamente a fármacos antimaláricos, los resultados existentes respaldan el potencial de los nanotubos de carbono como plataformas versátiles para la administración terapéutica en enfermedades infecciosas como la malaria.

2.3.2. Estudios teóricos computacionales

El desarrollo de sistemas de transporte molecular basados en NTC ha sido ampliamente respaldado por estudios teóricos, los cuales han permitido comprender, desde un nivel molecular, los mecanismos de interacción entre los NTC y diversas especies químicas,

incluyendo fármacos, biomoléculas y agentes terapéuticos. Debido a su alta área superficial, capacidad de funcionalización química y estabilidad estructural, los NTC han sido propuestos como vehículos eficientes para la administración controlada de fármacos [59, 69].

Los estudios computacionales, especialmente aquellos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT), han demostrado ser herramientas eficaces para analizar las propiedades electrónicas y energéticas de los complejos formados entre NTC y moléculas huésped. A través de cálculos de energía de adsorción, energía de interacción, análisis de distribución de carga y estudios del potencial electrostático molecular, es posible predecir la afinidad entre el nanotubo y un fármaco [70, 71].

En investigaciones previas, se ha reportado que las interacciones entre NTC y moléculas pequeñas, como fármacos, están dominadas por fuerzas de tipo no-covalente, particularmente el apilamiento π-π, las interacciones de van der Waals y, en menor medida, los enlaces de puente de hidrógeno, cuando están presentes grupos funcionales adecuados [70, 72, 73]. Estas interacciones no solo determinan la estabilidad del complejo, sino también la posible liberación del fármaco bajo condiciones fisiológicas específicas, como cambios en el pH, la temperatura o la presencia de otras biomoléculas.

Diversos estudios han explorado la interacción entre NTC y compuestos con actividad biológica., Veclani y col. en 2020, reportaron datos experimentales comparados con resultados teóricos y simulaciones computacionales, especialmente mediante la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) y simulaciones de Dinámica Molecular (MD), en tres clases de compuestos: moléculas orgánicas simples, antimicrobianos y anticancerígenos. Concluyeron que existe una buena correlación entre los datos experimentales y teóricos, siempre que se elijan los modelos y métodos adecuados [70].

Otros autores, como Kamel y col. en 2020, estudiaron los mecanismos de interacción entre nanotubos de carbono funcionalizados (f-NTC) con un grupo carboxilo y un cloruro de acilo con flutamide, un fármaco anticancerígeno. Estos autores analizaron geometrías moleculares, energías de enlace y características de densidad electrónica en solución acuosa. Sus resultados muestran que el fármaco puede unirse a los f-NTC mediante interacciones π–π y puentes de hidrógeno, y que las modificaciones químicas mejoran la afinidad de unión [74].

Por otra parte, estudios basados en simulaciones de dinámica molecular también han sido aplicados para investigar la encapsulación de fármacos dentro de nanotubos o su adsorción superficial. Estos enfoques complementan los métodos mecano-cuánticos, al permitir el análisis del comportamiento dinámico del sistema a escala temporal, proporcionando información sobre la estabilidad conformacional, la difusión del fármaco y la posible liberación espontánea o inducida [75, 76].

3. Marco Teórico

La química computacional abarca una amplia gama de enfoques teóricos y técnicas computacionales para resolver problemas químicos, desde la elucidación de la estructura molecular hasta la predicción de mecanismos de reacción [77]. Esta disciplina aprovecha los principios fundamentales de la mecánica cuántica, la física clásica y la mecánica estadística para modelar y simular fenómenos químicos, proporcionando información a menudo inaccesible mediante métodos experimentales [78]. La mecánica cuántica se basa en la resolución de la ecuación de Schrödinger, que describe el comportamiento de los electrones en átomos y moléculas (Ecuación 3.1):

$$\hat{H}\,\psi = E\psi \tag{3.1}$$

donde ψ es la función de onda, E la energía del sistema y H es conocido como el operador hamiltoniano exacto para un sistema de muchas partículas [79, 80].

3.1. Teoría del Funcional de la Densidad (DFT)

La ecuación de Schrödinger permite predecir el comportamiento de sistemas químicos, sin embargo, para moléculas polielectrónicas su resolución exacta no es posible debido al crecimiento exponencial de la complejidad computacional, lo que obliga a recurrir a aproximaciones.

Uno de los enfoques clásicos es el método de Hartree-Fock (HF), formulado en la década de 1920, que aproxima la función de onda de un sistema de N electrones como un determinante de Slater compuesto por N orbitales monoelectrónicos:

$$\psi^{HF} = \frac{1}{\sqrt{N!}}\begin{vmatrix} \psi_1(1) & \psi_2(1) & \dots & \psi_N(1) \\ \psi_1(2) & \psi_2(2) & \dots & \psi_N(2) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \psi_1(N) & \psi_2(N) & \cdots & \psi_N(1) \end{vmatrix} \tag{3.2}$$

donde las ψ_i son funciones de onda de un solo electrón. El método Hartree-Fock es útil para describir cualitativa y semi-cuantitativamente sistemas para los cuales la aproximación monoconfiguracional es un buen punto de partida [81].

La Teoría del Funcional de la Densidad (DFT, por sus siglas en inglés) es una de las herramientas más empleadas en la química computacional actual para el estudio de sistemas moleculares y materiales de gran tamaño. Su principal ventaja radica en el equilibrio entre precisión y costo computacional, lo que la convierte en una alternativa viable frente a métodos *ab initio* más costosos como la teoría de perturbaciones o el cálculo de interacción de configuraciones (CI) o clusters acoplados (CC) [82].

La DFT se basa en los teoremas de Hohenberg y Kohn (1964) [83], los cuales establecen que:

1. Para cualquier sistema con un número fijo de electrones, la energía potencial es una función única de la densidad electrónica de una partícula (ρ_0), para el estado electrónico fundamental(E_0).

$$E_0 = E_0[\rho] \tag{3.3}$$

2. La energía de una distribución electrónica puede describirse como un funcional de la densidad electrónica y este funcional es un mínimo para la densidad del estado fundamental.

De acuerdo con estos postulados, la energía total de un sistema de muchos electrones puede expresarse como:

$$\mathrm{E_0[\rho_0] = E}_{en}\mathrm{[\rho_0] + V_{nn} + J[\rho_0] + (T[\rho_0] + E_{xc}[\rho_0])} \tag{3.4}$$

donde E_{en}es la interacción electrón-núcleo, V_{nm}es la repulsión intermolecular, $J[\rho_0]$es la repulsión electrostática clásica electrón-electrón (energía de Coulomb), $\mathrm{T[\rho_0]}$ es la energía cinética de los electrones, $E_{xc}[\rho_0]$ contempla las interacciones de intercambio-correlación [84].

En la práctica, la DFT se resuelve mediante el método Kohn-Sham (KS) [85] en el que propusieron que la densidad del sistema interactuante original puede ser descompuesta en un sistema no-interactuante más los términos de cuerpos agrupados en un funcional de la densidad de intercambio-correlación.

La aproximación de Kohn-Sham se basa en dos suposiciones:

1. La densidad exacta del estado fundamental puede ser representada por la densidad del estado fundamental de un sistema auxiliar de partículas no interactuantes donde existe al menos un potencial $V(r)$ (no-interactuantes V representables).
2. El Hamiltoniano auxiliar se elige para un operador cinético usual y un potencial efectivo local $V_{eff}^{\sigma}(r)$ que actúa en un electrón de spin σ en un punto $\boldsymbol{r}$.

Reformulando la expresión de Hohenberg-Kohn para el funcional de energía para el estado fundamental, la energía total del sistema queda expresada como un funcional de densidad de carga como:

$$E_{KS} = T_s[P] + \int dr\, V_{ext}(r)\rho(r) + E_{Hartree}[\rho] + E_{II} + E_{xc}[\rho] \tag{3.5}$$

donde $V_{ext}(r)$ es el potencial externo debido a los núcleos y otros campos externos y E_{II} es la interacción entre los núcleos. Todos los efectos de intercambio y correlación de los cuerpos se agrupan en la energía de intercambio-correlación E_{xc}.

La precisión de un cálculo DFT depende de la aproximación utilizada para calcular E_{xc}. Los funcionales se clasifican en locales y no locales. Entre los locales se encuentran la Aproximación de la Densidad Local (LDA/LSDA), la Aproximación de Gradiente Generalizado (GGA) y los meta-GGA, que incluyen parámetros dependientes del gradiente o del Laplaciano de la densidad. Los funcionales no locales abarcan a los funcionales híbridos GGA y meta-GGA, que incorporan una fracción exacta de

intercambio Hartree-Fock, mejorando significativamente la descripción de enlaces químicos, energías de disociación y barreras de reacción [86].

El desarrollo de funcionales híbridos empíricos, como la familia M05, M06 y M08 diseñados por el grupo de Truhlar, representa un gran avance al optimizar parámetros a partir de conjuntos de datos químicos extensos. En particular, el funcional híbrido M06-2X se ha consolidado como una de las opciones más fiables para describir interacciones no-covalentes en sistemas con correlación media a larga distancia [87].

3.2. Conjunto de funciones de base

Los conjuntos de funciones base constituyen un elemento esencial en los cálculos de química computacional, ya que permiten representar de manera aproximada las funciones de onda electrónicas y, en consecuencia, describir los orbitales moleculares de un sistema. En términos generales, un conjunto de funciones de base corresponde a una representación matemática que confina a los electrones en regiones específicas del espacio, de manera que conjuntos más extensos imponen menos restricciones y conducen a aproximaciones más precisas, aunque con un mayor consumo de recursos computacionales [88].

En la práctica, los cálculos suelen realizarse empleando orbitales atómicos centrados en los núcleos moleculares, bajo el enfoque de combinación lineal de orbitales atómicos (LCAO). La función de onda del sistema se expresa como una combinación lineal de funciones base, cuyos coeficientes describen la contribución de cada orbital atómico en la construcción de los orbitales moleculares [89]. Inicialmente, se consideró que los orbitales atómicos hidrogenoides, denominados orbitales de tipo Slater (STO), podían emplearse como funciones base, dado que presentan la forma de las soluciones de la ecuación de Schrödinger para átomos similares al hidrógeno y decaen exponencialmente lejos del núcleo. No obstante, el cálculo de integrales con STO

resulta complicado, y además estos orbitales no reproducen adecuadamente las interacciones electrón-electrón en átomos multielectrónicos. Como alternativa, Boys en 1950 propuso aproximar a los STO mediante combinaciones lineales de orbitales gaussianos (GTO), lo que facilitó enormemente el tratamiento computacional [90].

En los cálculos moleculares modernos, los electrones de valencia son los que intervienen principalmente en la formación de enlaces, por lo que se acostumbra emplear conjuntos de base que representan los orbitales de valencia con más de una función. Estos se conocen como conjuntos de valencia desdoblada o *split-valence* y se clasifican en doble, triple o cuádruple *zeta* (ζ), dependiendo del número de funciones utilizadas para describir cada orbital [91]. Un ejemplo ampliamente utilizado son las bases de Pople, cuya notación X-YZg específica el número de gaussianas primitivas y la partición de los orbitales de valencia. Así, conjuntos como 6-31G o 6-311G se emplean de manera rutinaria en cálculos de propiedades moleculares.

Con el fin de mejorar la flexibilidad en la descripción de los orbitales, es común incluir funciones de polarización, las cuales permiten representar orbitales de mayor momento angular que los ocupados en el estado fundamental. Estas funciones son indispensables para modelar enlaces químicos, generalmente polarizados, ya que introducen asimetría en la distribución electrónica alrededor de los núcleos [92]. Asimismo, en sistemas con electrones poco ligados o distribuciones electrónicas extensas —como aniones, estados excitados o interacciones no-covalentes— resulta fundamental emplear funciones difusas. Dichas funciones presentan exponentes gaussianos pequeños que permiten extender la densidad electrónica lejos del núcleo. Existen dos enfoques comunes para añadirlas: la adición de funciones difusas estándar (conjuntos "+" o "++") y la incorporación sistemática de funciones difusas en todas las simetrías presentes en la base [89, 93, 94].

3.3. Orbitales moleculares frontera y reactividad química global

La reactividad química se define como la tendencia de una molécula a experimentar transformaciones químicas o a interactuar con otras especies moleculares. Esta propiedad está intrínsecamente relacionada con la distribución electrónica de la molécula y con principios fundamentales de la mecánica cuántica, los cuales permiten comprender el comportamiento de los electrones en sistemas moleculares [95]. Desde la perspectiva de la mecánica cuántica, los electrones se distribuyen en orbitales moleculares que determinan la estabilidad y la capacidad de interacción de una molécula. La configuración electrónica influye directamente en la reactividad, ya que define los sitios activos y la facilidad con la que una molécula puede participar en procesos de transferencia electrónica [96].

En este marco, se han desarrollado y aplicado diversos descriptores de reactividad con el propósito de estudiar la actividad química y la selectividad de los sitios reactivos dentro de una molécula. Los parámetros de reactividad química, tanto globales como locales, calculados mediante DFT, constituyen herramientas valiosas para interpretar el comportamiento de las moléculas en procesos orgánicos. En particular, los índices de reactividad global —como el potencial químico (μ), la electronegatividad (χ), la dureza (η), la blandura (s) y el índice de electrofilicidad (ω)— permiten estimar la factibilidad de diferentes interacciones intra e intermoleculares.

En 1984, Parr [97] definió el potencial químico electrónico μ como el cambio en la energía del sistema respecto al número de electrones N en un potencial externo fijo v(r), creado por los núcleos. Este potencial químico está relacionado con la capacidad del sistema para intercambiar densidad electrónica con el entorno en su estado fundamental. La expresión aproximada usando diferencias finitas es:

$$\mu \approx -\frac{I + A}{2} \tag{3.6}$$

donde I y A son el potencial de ionización y la afinidad electrónica de un átomo o molécula, respectivamente.

La teoría de los orbitales frontera constituye uno de los enfoques más empleados para analizar la reactividad molecular, ya que describe este comportamiento en función de los orbitales HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) y el LUMO (Lowest Occupied Molecular Orbital). El orbital HOMO, asociado con la donación de electrones, representa la máxima energía ocupada (nucleófilo), mientras que el orbital LUMO, relacionado con la aceptación de electrones, corresponde al orbital vacío de menor energía (electrófilo). La diferencia energética HOMO–LUMO, conocida como energía gap, se utiliza como indicador de la estabilidad cinética: una brecha reducida implica mayor reactividad y una amplia, mayor estabilidad.

En el marco de la DFT y a partir del teorema de Koopmans junto con el formalismo de Kohn–Sham, estas energías pueden aproximarse directamente mediante los orbitales frontera, donde la energía de ionización se relaciona con $-E_{HOMO}$ y la afinidad electrónica con $-E_{LUMO}$. Por lo tanto, el potencial químico electrónico μ se puede expresar como:

$$\mu \approx \frac{E_{HOMO} - E_{LUMO}}{2} \tag{3.7}$$

La electronegatividad de Mulliken, χ, negativo del potencial químico electrónico, mide la resistencia a la pérdida de densidad electrónica:

$$\chi = -\mu \approx \frac{I + A}{2} = \frac{E_{LUMO} - E_{HOMO}}{2} \tag{3.8}$$

La dureza química, η, se puede considerar como la resistencia de una molécula a intercambiar densidad electrónica con el entorno. La cual se obtiene con la siguiente expresión simple:

$$\eta \approx \frac{E_{LUMO} - E_{HOMO}}{2} \tag{3.9}$$

Por otro lado, la blandura química, S, se introdujo como el inverso de la dureza química η:

$$S = \frac{1}{\eta} \tag{3.10}$$

En 1999, Parr y col. [98] definieron el índice de electrofilicidad, ω, que mide la estabilización energética de una molécula cuando adquiere una cantidad adicional de densidad electrónica, ΔN, del entorno. El índice de electrofilicidad ω se expresa como:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \tag{3.11}$$

3.4. Energía de interacción y energía de enlace

En sistemas anfitrión–huésped (*guest-host*), como los formados por nanotubos de carbono y moléculas de interés biológico, la energía de interacción es determinante para interpretar la fuerza y el carácter de la asociación, así como su relevancia en aplicaciones biomédicas.

3.4.1 Energía de interacción

La energía de interacción se define como la diferencia entre la energía total del complejo molecular optimizado y la suma de las energías de las moléculas aisladas que lo conforman, obtenidas de cálculos puntuales (*single point*, sp), se expresa como:

$$\Delta E_{int} = E_{complejo(opt)} - \sum_i E_{monómero\ i(sp)} \tag{3.12}$$

donde $E_{\text{_complejo (opt)}}$ corresponde a la energía total del sistema optimizado y $E_{\text{_monómero i (sp)}}$ a la energía de cada componente en su estado aislado. Las energías de los monómeros (*sp*) corresponden a las energías de los fragmentos en las geometrías que

estos adoptan en el sistema completo, sin optimización adicional. El signo y magnitud de esta energía brindan información directa sobre la estabilidad del sistema: valores negativos indican una interacción favorable y, por tanto, la formación de un complejo estable, mientras que valores positivos sugieren que la asociación no es energéticamente viable [99].

3.4.2 Energía de enlace

Cuando los fragmentos se optimizan de manera independiente, la energía de enlace se expresa como:

$$\Delta E_{enlace} = E_{complejo(opt)} - \sum_{i} E_{monómero\ i(opt)} \tag{3.13}$$

donde $E_{complejo\ (opt)}$ es la energía del sistema completo optimizada, mientras que $E_{monomero\ i\ (opt)}$ representan las energías de los monómeros optimizados de manera individual.

3.4.3 Método *Counterpoise* y corrección BSSE

En cálculos de interacciones moleculares es frecuente que aparezca el denominado error por superposición de bases (BSSE, *Basis Set Superposition Error*), el cual se origina cuando dos moléculas o fragmentos que forman un complejo comparten sus funciones de base durante el cálculo. Este fenómeno conduce a una sobreestimación de la estabilidad del complejo, ya que cada monómero aprovecha el conjunto de bases de todo el dímero, en lugar de su propio conjunto de bases. Como consecuencia, las energías de interacción calculadas sin corrección tienden a ser más negativas de lo que realmente son [100].

Para corregir este efecto, Boys y Bernardi [101] propusieron el método *counterpoise*, el cual consiste en calcular la energía de cada fragmento utilizando no solo su propio conjunto de funciones de base, sino también las funciones de base "fantasma" (*ghost basis*) del otro fragmento. De esta manera, se elimina el sesgo introducido por la superposición de bases en el complejo, mediante la siguiente aproximación:

$$\Delta E_{CP} = [E(A)_a - E(A)_{ab}] + [E(B)_b - E(B)_{ab}] \quad (3.14)$$

donde $E(A)_a$ es la energía del fragmento A con su conjunto de bases (a), $E(A)_{ab}$ es la energía del fragmento A en la geometría del complejo (ab) con el conjunto de bases completo, incluyendo las funciones "fantasma" del fragmento B. $E(B)_b$ y $E(B)_{ab}$ son los análogos para el fragmento B [102].

La diferencia entre la energía sin corregir y la corregida corresponde al valor del BSSE, cuya magnitud depende del tamaño y calidad del conjunto de funciones de base utilizado. En general, bases más extensas y con funciones difusas tienden a reducir el error.

En el contexto de este trabajo, la corrección BSSE mediante el método counterpoise resulta de gran importancia, ya que los complejos nanotubo–fármaco presentan una gran cantidad de interacciones no-covalentes (π–π, van der Waals, dispersión, puentes de hidrógeno), que son sensibles a la elección de la base. La aplicación de este procedimiento asegura que las energías de interacción reportadas reflejen con mayor fidelidad la estabilidad real del sistema, evitando sobreestimaciones derivadas de los métodos computacionales utilizados.

3.5 Metodología ONIOM

El método ONIOM (*Our own N-layered Integrated molecular Orbital and Molecular mechanics*) es una técnica computacional híbrida que permite abordar el estudio de sistemas moleculares grandes y complejos a través de una combinación inteligente de

diferentes niveles de teoría química [103]. Esta metodología divide el sistema molecular en capas o regiones diferenciadas, cada una tratada con un método computacional específico de distinta precisión y costo computacional. La región más crítica o activa se calcula con un método de alta precisión, generalmente basado en la química cuántica *ab initio* o métodos basados en DFT, mientras que las partes menos activas o circundantes se modelan usando métodos menos costosos, basados en mecánica molecular o en métodos semiempíricos. Esto permite conservar un equilibrio entre precisión y eficiencia computacional, haciendo posible cálculos que serían muy costosos computacionalmente si se aplicara un método altamente preciso al sistema completo [104].

En cuanto al cálculo de la energía total del sistema, el método ONIOM se fundamenta en una fórmula que combina los resultados de los diferentes niveles teóricos aplicados a las diferentes regiones del sistema. Para un modelo de dos capas, la energía ONIOM se obtiene sumando la energía obtenida con el método de baja precisión para el sistema real completo, añadiendo la energía calculada con el método de alta precisión para la región modelo, y restando la energía calculada con el método de baja precisión para la misma región modelo.

$$E_{ONIOM} = E_{low}(real) + E_{high}(modelo) - E_{low}(modelo) \quad (3.15)$$

Esto corrige los errores introducidos por el método más económico en la región crítica, proporcionando así una estimación precisa de la energía total sin necesidad de calcular todo el sistema con el método más costoso [105].

Una de las aplicaciones más relevantes de ONIOM se encuentra en el estudio de complejos moleculares de tipo *guest–host*. En estos sistemas, una molécula huésped (*guest*), como un fármaco, se encuentra encapsulada o interactuando dentro de una molécula anfitriona (*host*), como un nanotubo de carbono. En tales casos, la región de interés corresponde al fármaco y a las zonas de contacto directo con el nanotubo, que

se describen con DFT, mientras que el resto del complejo se representa con métodos menos costosos. Esta estrategia permite analizar fenómenos como la estabilidad del encapsulamiento, las energías de interacción y la naturaleza de las fuerzas no covalentes, factores clave para entender la viabilidad de los complejos huésped–anfitrión en aplicaciones biomédicas [103, 106].

Además de la estabilidad estructural, ONIOM posibilita el estudio de la reactividad química de complejos, ya que el tratamiento de la región activa con métodos cuánticos permite calcular parámetros como energías de unión, barreras de activación, orbitales frontera (HOMO y LUMO), potencial electrostático molecular (MEP) y perfiles de reacción. Así, es posible no solo determinar si el complejo nanotubo–fármaco es estable, sino también evaluar su propensión a participar en interacciones adicionales, lo cual resulta esencial en el diseño de sistemas de transporte de fármacos [103].

El método ONIOM también se caracteriza por su flexibilidad: puede emplearse con dos o más capas, adaptándose a sistemas tan diversos como biomoléculas, materiales cristalinos, catalizadores heterogéneos y complejos supramoleculares [107]. Su correcta aplicación depende de una selección cuidadosa de las regiones y de los métodos de cálculo asignados, pues una elección inadecuada puede introducir errores significativos. Sin embargo, cuando se diseña de manera apropiada, ONIOM logra una disminución de errores que reduce la desviación respecto a cálculos de alta precisión, alcanzando resultados comparables con un costo computacional mucho menor [103, 105].

3.6 Interacciones no-covalentes

Las interacciones no-covalentes desempeñan un papel central en la organización molecular, la estabilidad supramolecular y el reconocimiento químico. Aunque son de menor intensidad que los enlaces covalentes, su carácter cooperativo y su naturaleza

reversible las hacen indispensables en sistemas biológicos y en procesos de encapsulamiento molecular [108].

Entre las interacciones más relevantes se encuentran las fuerzas de van der Waals, originadas por fluctuaciones en la distribución electrónica y presentes en cualquier asociación molecular; los puentes de hidrógeno, que implican una interacción direccional entre un átomo electronegativo y un protón unido covalentemente a otro heteroátomo; y las interacciones π–π, propias de sistemas aromáticos, que resultan particularmente importantes en el caso de los nanotubos de carbono, debido a la abundancia de electrones deslocalizados en sus paredes. Asimismo, pueden intervenir interacciones iónicas o dipolares dependiendo de la naturaleza de los fármacos estudiados [109, 110].

Desde el punto de vista computacional, estas interacciones pueden caracterizarse a través de distancias interatómicas, valores de energía de interacción y análisis de la densidad electrónica. Herramientas como el análisis de interacciones no-covalentes (Non-Covalent Interactions, NCI) y (Reduced Density Gradient, RDG), o la teoría de átomos en moléculas (Atoms in Molecules, AIM) permiten identificar cualitativamente las regiones de interacción y cuantificar su fortaleza relativa [111, 112].

El análisis NCI se basa en el uso del RDG y la función $\text{sign}(\lambda_2)\rho$, la cual permite distinguir diferentes tipos de interacciones mediante una escala de color. Como se muestra en la Figura 11, los valores negativos de $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ se asocian con interacciones atractivas, mientras que valores cercanos a cero corresponden a interacciones de van der Waals y valores positivos indican repulsión estérica.

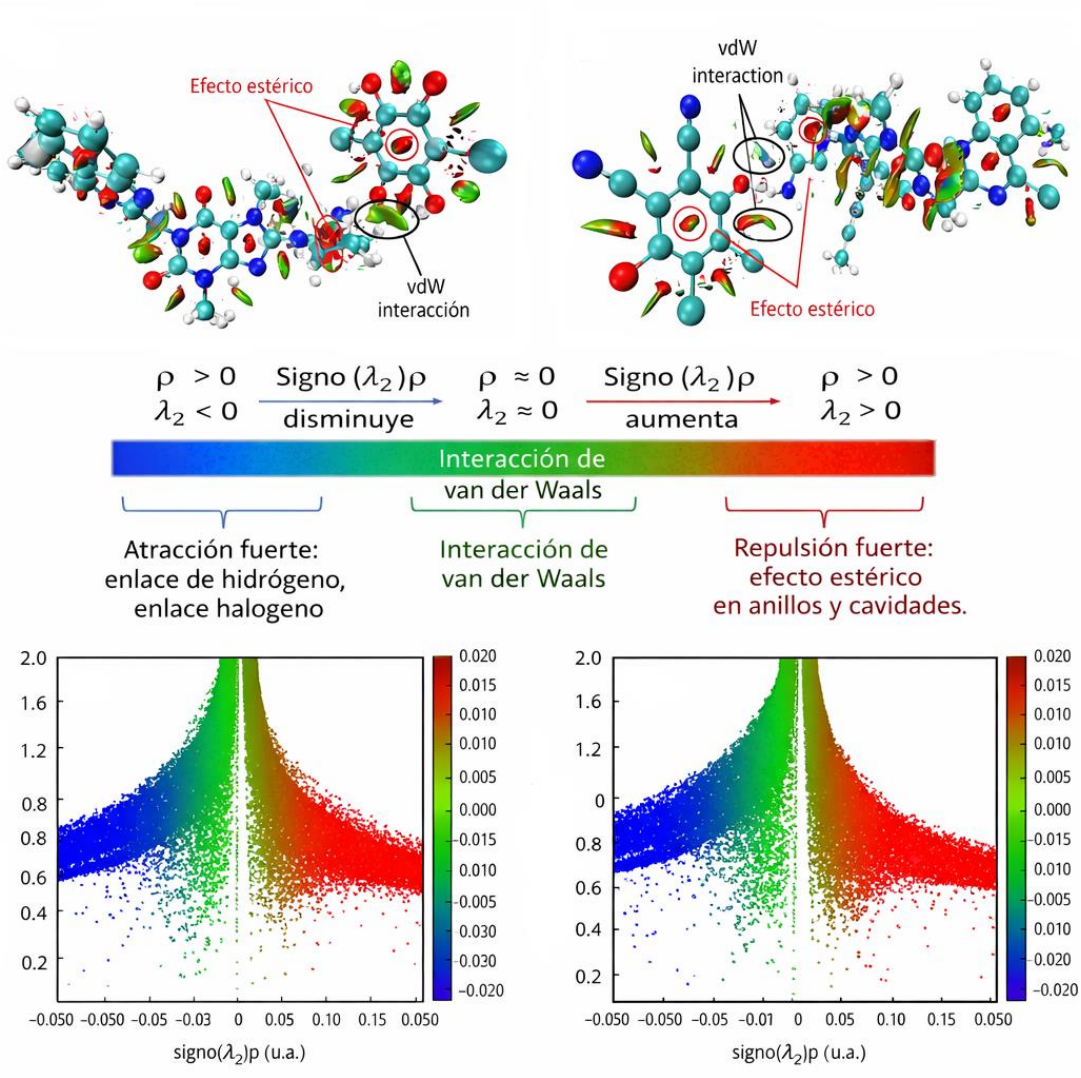


Figura 11. Representación del análisis NCI mediante el gradiente reducido de densidad (RDG) en función de sign(λ_2)ρ. Traducido y adaptado de [113].

En los complejos formados por nanotubos y moléculas antipalúdicas, las interacciones no-covalentes son las responsables de mantener la estabilidad sin alterar la integridad estructural de los fármacos. En particular, las interacciones π–π entre los anillos aromáticos de los compuestos y la superficie conjugada de los nanotubos favorecen la adsorción, mientras que las fuerzas de van der Waals complementan este efecto mediante la estabilización del arreglo espacial [55].

En conjunto, el estudio de las energías de interacción y de las interacciones no-covalentes ofrece una visión integral sobre la estabilidad y la naturaleza de los complejos nanotubo–fármaco. Estas propiedades permiten no sólo evaluar la afinidad molecular, sino también comprender su potencial en aplicaciones de transporte y liberación controlada de compuestos bioactivos [114].

4. Justificación, hipótesis y objetivos

4.1 Justificación

La malaria continúa siendo una de las enfermedades infecciosas con mayor impacto en la salud pública mundial, especialmente en países en vías de desarrollo. A pesar de la existencia de diversos fármacos con actividad antimalárica comprobada, su eficacia terapéutica puede verse comprometida por factores como la resistencia del parásito, la toxicidad sistémica y la baja especificidad en su mecanismo de acción. Estas limitaciones motivan la búsqueda de nuevos enfoques que optimicen la administración y efectividad de los tratamientos disponibles.

En este contexto, la nanotecnología se presenta como una herramienta innovadora con gran potencial para mejorar el rendimiento de los fármacos tradicionales mediante sistemas de liberación controlada y dirigida. En particular, los nanotubos de carbono ofrecen propiedades estructurales y electrónicas que los hacen ideales para actuar como nanotransportadores. Su capacidad de encapsular o adsorber moléculas, así como de ser modificados químicamente, permite diseñar sistemas de liberación específicos para determinadas condiciones biológicas.

El uso de métodos computacionales, como la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT), permite explorar de manera eficiente y precisa la viabilidad de estos sistemas antes de su síntesis experimental. Esta estrategia no solo reduce costos y tiempos, sino que también proporciona información detallada sobre la estabilidad, reactividad e interacciones moleculares del sistema nanotubo-fármaco.

Por tanto, este proyecto de tesis se justifica en la necesidad de proponer una solución racional y tecnológicamente viable al problema de la eficacia y especificidad de los tratamientos antimaláricos, mediante el diseño computacional de un nanotransportador basado en nanotubos de carbono.

4.2 Hipótesis

Los nanotubos de carbono pueden formar complejos estables con fármacos antimaláricos mediante interacciones no-covalentes favorables. Estas características sugieren su potencial como sistemas transportadores a nivel molecular.

4.3 Objetivos

Objetivo general

Diseñar y caracterizar computacionalmente un sistema nanotubo de carbono–fármaco antimalárico, mediante el cálculo de la energía de interacción y el análisis de las interacciones no-covalentes, con el fin de evaluar su viabilidad como sistema transportador a nivel molecular.

Objetivos específicos

- Construir y optimizar la geometría de un nanotubo de carbono (NTC) mediante cálculos teóricos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT).
- Optimizar las estructuras moleculares de diversos fármacos antimaláricos mediante métodos consistentes con los del nanotubo.
- Construir complejos nanotubo–fármaco y calcular sus energías de interacción para evaluar su estabilidad relativa.
- Aplicar el análisis de interacciones no–covalentes y de gradiente de la densidad reducida (NCI-RDG, por sus siglas en inglés) para identificar los tipos de fuerzas presentes (como enlaces de hidrógeno, interacciones de van der Waals y π–π).
- Identificar el compuesto con mayor potencial para ser transportado por el NTC de acuerdo a los valores de energía de interacción del complejo y el perfil de interacciones de cada fármaco.

5. Metodología

Este estudio se desarrolló utilizando métodos de la química computacional, con el objetivo de evaluar la viabilidad estructural y energética de un sistema formado por un nanotubo de carbono y diversos fármacos antimaláricos. Se emplearon cálculos de optimización de geometría y análisis de interacciones no-covalentes (NCI-RDG) para explorar la afinidad entre las moléculas y estimar su potencial como sistema transportador.

5.1. Construcción y optimización del nanotubo

Se construyó un nanotubo de carbono de tipo zigzag (n, m) mediante el programa TubeGen Online 3.4. [115]. Posteriormente, la geometría fue optimizada mediante cálculos de teoría del funcional de la densidad (DFT) utilizando el funcional M06-2X y el conjunto de funciones de base 3-21G(d). Esta combinación metodológica fue seleccionada por su capacidad para describir correctamente interacciones.

5.2. Optimización de los compuestos antimaláricos

Se consideraron seis compuestos con actividad antimalárica ampliamente documentada: cicloguanil, hidroxicloroquina, mefloquina, primaquina, proguanil y quinina. Las estructuras moleculares de estos fármacos fueron obtenidas a partir de datos cristalográficos disponibles en la literatura y en las bases de datos [115-118] o, en su defecto, reconstruidas a partir de estudios teóricos previos [120-121].

Para cada estructura inicial se realizaron cálculos de optimización geométrica y de frecuencias vibracionales, inicialmente con el nivel de teoría M06-2X/3-21G, y

posteriormente refinada con M06-2X/6-311+G(d,p), para obtener una descripción precisa de sus propiedades estructurales y energéticas.

5.3. Optimización de los compuestos nanotubo-antimalárico

Cada fármaco fue posicionado manualmente en el interior del nanotubo, colocando la molécula huésped en el interior de la cavidad del nanotubo, aproximadamente centrada respecto al eje longitudinal y transversal del NTC, con el objetivo de definir una condición de partida simétrica.

Se realizaron cálculos de optimización mediante el método ONIOM, aplicando el nivel M06-2X/6-311+G(d,p) al fármaco (capa alta) y el método semiempírico PM6 al nanotubo (capa baja). Posteriormente, a partir de la geometría resultante de esta primera optimización, se llevó a cabo una reoptimización ONIOM empleando el nivel M06-2X/6-311+G(d,p) en la capa alta y M06-2X/3-21G en la capa baja.

Posteriormente, como primera aproximación de la energía de interacción (ΔE_{int}) entre cada fármaco y el nanotubo se calculó mediante la ecuación (3.12):

$$\Delta E_{int} = E_{complejo\ (opt)} - (E_{nanotubo\ (sp)} + E_{fármaco\ (sp)})$$

donde la energía $E_{complejo\ (opt)}$ corresponde a la obtenida tras la optimización completa del complejo nanotubo-fármaco con el nivel de teoría M06-2X/3-21G y las energías $E_{nanotubo\ (sp)}$ y $E_{fármaco\ (sp)}$ se obtienen de cálculos puntuales usando el mismo nivel de teoría. Esta ΔE_{int} magnitud permitió evaluar la estabilidad relativa de cada complejo, siendo valores más negativos indicativos de una interacción más favorable.

Finalmente, se realizaron cálculos puntuales de energía (*single-point*) sobre las geometrías optimizadas de los complejos, incorporando la corrección por error de

superposición de base (Basis Set Superposition Error, BSSE), mediante el método counterpoise, al nivel de teoría M06-2X/3-21G.

5.4. Análisis de las interacciones no-covalentes

Para explorar la naturaleza de las fuerzas intermoleculares presentes en los complejos, se aplicó el análisis de interacciones no-covalentes (NCI) mediante el programa Multiwfn [122] a partir de las estructuras del análisis de *counterpoise*. Este análisis se basó en la función de densidad reducida del gradiente (RDG) y permitió visualizar regiones de interacción mediante mapas tridimensionales codificados por colores, según el valor de $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ obtenido, mediante el programa Gnuplot [123]. Las superficies obtenidas fueron interpretadas con el programa VMD [124], identificando zonas de atracción (azul), repulsión (rojo) y fuerzas de dispersión o van der Waals (verde), lo que brindó una descripción cualitativa de los tipos de interacción presentes.

6. Resultados y discusión

6.1. Características del nanotubo optimizado

La estructura inicial del nanotubo de carbono se generó con un ángulo quiral de 30° y una quiralidad (12,12), característica de un nanotubo tipo *armchair*. El modelo no incluye hidrógenos terminales y presenta una longitud aproximada de 38 Å y un diámetro de 16 Å (Figura 12). La optimización geométrica se llevó a cabo utilizando el funcional M06-2X con la base 3-21G.

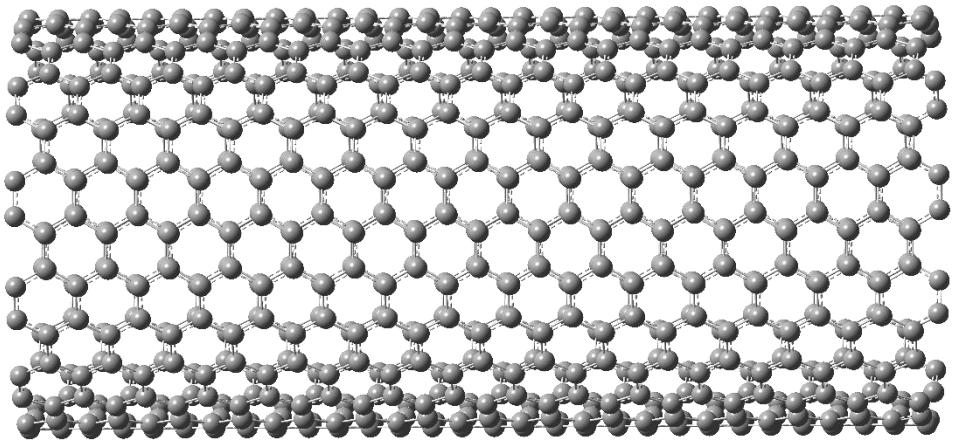


Figura 12. Estructura inicial del nanotubo de carbono

En la estructura final optimizada del nanotubo se aprecia una leve curvatura en las regiones terminales, generando una morfología ligeramente semejante a un contorno tipo "diábolo", como se observa en la Figura 13. Esta curvatura puede atribuirse a la relajación geométrica natural del sistema durante el proceso de optimización, en el cual los extremos tienden a deformarse mínimamente para reducir tensiones estructurales y obtener la estructura de menor energía (más estable).

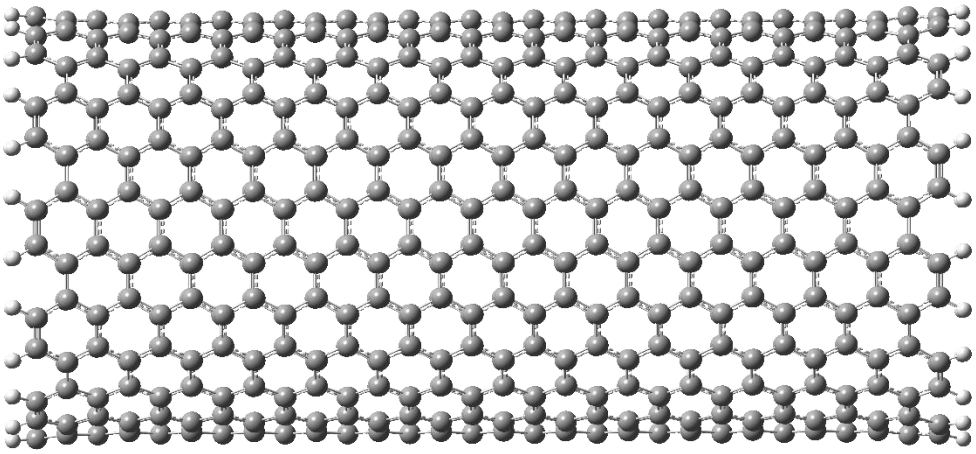


Figura 13. Estructura del Nanotubo de Carbono

Al analizar la disposición de los anillos internos, se observa que éstos mantienen una simetría axial notable, evidenciada al superponer las capas que conforman la pared del nanotubo. Esta simetría es consistente con la estructura periódica de los nanotubos de carbono de pared simple y confirma la correcta convergencia geométrica del sistema.

En cuanto a sus dimensiones, el nanotubo presenta consistencias con la geometría inicial con un diámetro aproximado de 16 Å y una longitud cercana a 39 Å, valores típicos para nanotubos sintetizados en laboratorio y adecuados para estudios de interacción molecular, encapsulamiento o transporte de fármacos [125]. Dichas dimensiones permiten considerar al nanotubo como un sistema de tamaño intermedio, suficientemente amplio para albergar moléculas terapéuticas sin comprometer la estabilidad mecánica de la cavidad interna.

En la Figura 14 se observa el mapa de potencial electroestático molecular (MEP), proyectado sobre la superficie del nanotubo de carbono. La distribución cromática evidencia variaciones significativas en la densidad electrónica a lo largo del nanotubo. La región central muestra un patrón repetitivo de zonas en colores rojo–amarillo, que corresponden a valores de potencial electrostático negativos. Esta distribución homogénea indica que la pared lateral del nanotubo posee una densidad electrónica relativamente uniforme, aunque se logran observar zonas más rojas en los anillos

terminales del nanotubo de carbono lo cual indica mayor probabilidad de ser electroatractor en esa zona.

En contraste, los extremos del nanotubo exhiben tonalidades predominantemente azules, reflejando regiones menos densas electrónicamente, lo que sugiere un potencial positivo en la región posiblemente asociada a los hidrógenos terminales o a la terminación abierta del nanotubo, los cuales generan centros más susceptibles a interacciones nucleofílicas.

El patrón alternante de zonas rojas y azules en la superficie lateral también revela los nodos y antinodos, con diferentes propiedades electrónicas del nanotubo, donde cada anillo de carbono muestra una modulación periódica del potencial. Esta variación local puede influir en procesos de adsorción, ya que define microambientes electrostáticos específicos a lo largo de la superficie.

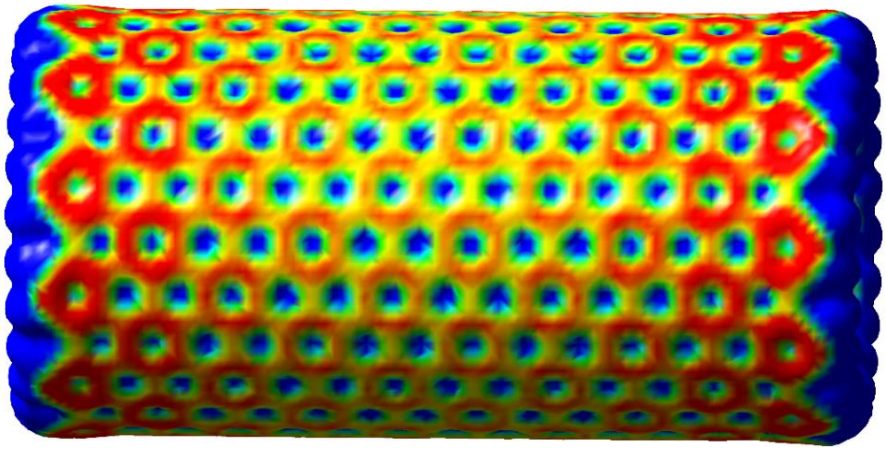


Figura 14. Mapa de potencial electroestático del nanotubo de carbono

La energía electrónica total calculada en el nivel de teoría M06-2X/3-21G obtenida de la optimización final del nanotubo de carbono es de –27 146.35 u.a., lo que refleja la alta estabilidad inherente de la red conjugada de átomos de carbono organizada en geometría tubular. Este es un valor altamente negativo que refleja la estabilidad asociada a la extensa red conjugada de átomos de carbono en hibridación sp^2. Este

orden de magnitud es coherente con lo reportado en estudios previos de nanotubos optimizados mediante métodos DFT como se muestra en la Tabla 1, aunque no hay reportes de un nanotubo de estas dimensiones. Por ejemplo, Mendoza-Báez y col. en 2025 [126], describieron nanotubos con energías totales del orden de 10^4 y 10^5 u.a., dependiendo de su diámetro y número de átomos, mientras que Anward y col. en 2019 [127], reportaron energías comparables en nanotubos de carbono optimizados mediante DFT. De manera consistente, Lair y col. en 2007 [128] también mostraron que dependiendo de la longitud de los NTC presentan energías extremadamente negativas, debido al gran número de electrones deslocalizados que contribuyen a la estabilidad global. En este contexto, la energía obtenida para el nanotubo analizado en este trabajo se ubica dentro del intervalo esperado, confirmando que la estructura optimizada es estable y que los valores energéticos son físicamente razonables.

Tabla 1. Comparación de energías de NTC reportados.

Quiralidad	**Diámetro (Å)**	**Largo(Å)**	**Energía (eV)**	**Ref**
-	5.47	1.42	$-8.2\text{x}10^4$	[127]
(10,0)	≈8.2	≈26.74	$-2.5\text{x}10^5$	[126]
(12,12)	**16.62**	**35.67**	**$-7.38\ \text{x}10^5$**	
(12,0)	9.4	≈19	$-8.66\ \text{x}10^4$	[128]
(12,0)	≈9.8	≈26.74	$-3.05\text{x}10^5$	[126]
(13,0)	≈10.4	≈26.74	$-3.31\ \text{x}10^5$	[126]
(15,0)	≈11.8	-	$-1.83\ \text{x}10^5$	[128]

En la Tabla 2 se presentan los descriptores electrónicos calculados para el nanotubo de carbono, donde se obtiene una energía del orbital HOMO de −5.04 eV y del orbital LUMO de −3.80 eV, lo que conduce a una energía gap HOMO–LUMO de 1.23 eV. Este

valor es característico de nanotubos de carbono de pared sencilla (SWCNT) descartando un carácter metálico y sitúa al sistema dentro de la región típica de nanotubos semiconductores [129]. La magnitud de la energía GAP también es consistente con la dependencia conocida respecto al diámetro y la quiralidad del nanotubo, donde diámetros menores tienden a presentar energías GAP más grandes [130].

El potencial de ionización y afinidad electrónica (I = 5.0368 eV y A = 3.8044 eV, respectivamente) permiten obtener un potencial químico de $\mu = -4.42$ eV, el cual indica una tendencia moderada del nanotubo a ceder densidad electrónica. De manera consistente, la electronegatividad obtenida (χ = 4.42 eV) refleja una capacidad equilibrada para atraer densidad electrónica, ubicándose en un intervalo típico de materiales semiconductores [131]. En conjunto, estos valores sugieren que el nanotubo posee una reactividad electrónica intermedia: no es tan electrófilo como para captar electrones de manera agresiva, pero tampoco tan nucleófilo como para perderlos fácilmente. Esta posición "neutral" favorece la formación de interacciones no-covalentes estables, particularmente con moléculas polares o sistemas con regiones electrostáticas definidas, lo que resulta adecuado para aplicaciones de adsorción o transporte molecular, como en el caso de los complejos nanotubo–fármaco [132].

La dureza (η) y la blandura (S) del nanotubo permiten evaluar su capacidad de respuesta electrónica ante la presencia del fármaco. En este sistema, los valores calculados indican una dureza moderada, lo que refleja que el nanotubo mantiene una densidad electrónica relativamente estable y resistente a deformaciones excesivas [133]. Al mismo tiempo, la blandura asociada muestra que el material posee una polarizabilidad suficiente para adaptarse al campo electrónico del antimalárico y facilitar procesos de estabilización no-covalente, como dispersión y polarización inducida. Esta combinación es característica de nanotubos semiconductores y resulta

adecuada para promover interacciones favorables sin comprometer la integridad estructural del nanotubo ni del fármaco [134].

Finalmente, la electrofilicidad (ω) del nanotubo de carbono proporciona un indicador directo de su capacidad para aceptar densidad electrónica desde especies externas, lo cual es relevante para anticipar tanto su comportamiento en interacciones no covalentes como su posible impacto biológico [126]. Valores relativamente elevados de electrofilicidad, como los obtenidos en este estudio, pueden favorecer la formación de complejos estables con moléculas polares o parcialmente cargadas; sin embargo, también se han asociado con posibles efectos citotóxicos debido a la inducción de estrés oxidativo o a la alteración de entornos celulares sensibles. En este contexto, la electrofilicidad calculada sugiere que, si bien el nanotubo es adecuado para promover interacciones con fármacos antipalúdicos, su aplicación biológica directa podría requerir modificaciones adicionales. En consecuencia, la funcionalización química del nanotubo, mediante la incorporación de grupos hidrofílicos o moderadores, se vuelve una estrategia clave para reducir su reactividad intrínseca, mejorar su compatibilidad biológica y equilibrar la electrofilicidad del sistema, permitiendo un uso más seguro y selectivo en procesos de transporte molecular [135].

En conjunto, estos descriptores sugieren que el NTC estudiado puede estabilizar moléculas donadoras de electrones mediante interacciones no-covalentes y transferencia parcial de carga; estos hallazgos serán correlacionados con los mapas de potencial electrostático y las energías de unión reportadas en las secciones siguientes.

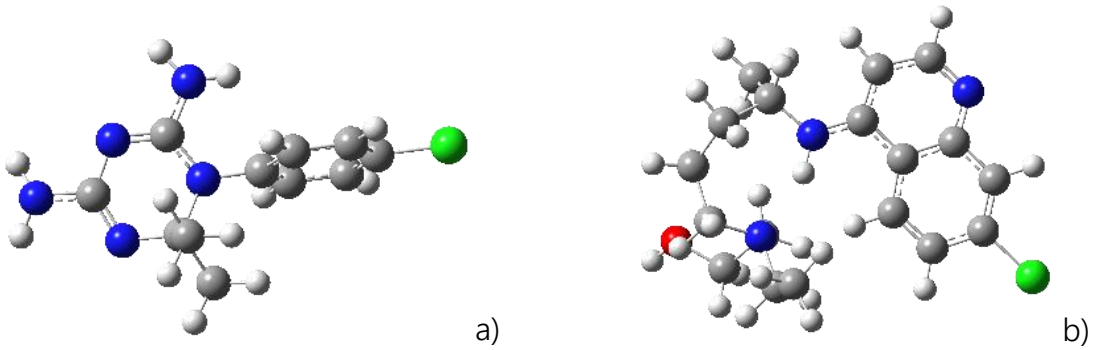
Tabla 2. Índices de reactividad global del NTC (en eV) obtenidos en el nivel de teoría M06-2X/3-21G.

	GAP	HOMO	LUMO	I	A	μ	χ	η	σ	ω
NTC	1.23	-5.04	-3.80	5.04	3.80	-4.42	4.42	1.23	0.81	7.93

6.2. Características de los antimaláricos optimizados

En esta sección se describen las principales características estructurales y electrónicas de los fármacos antimaláricos tras el proceso de optimización geométrica que se realizó al nivel de teoría M06-2X/6-311+G(d,p). La optimización permite obtener configuraciones moleculares energéticamente estables, libres de tensiones estructurales artificiales, y constituye un paso fundamental previo al análisis de propiedades electrónicas y fisicoquímicas. A partir de estas geometrías optimizadas se evaluaron parámetros relevantes como la energía total, el potencial electrostático molecular y descriptores de reactividad global, los cuales influyen en la estabilidad e interacción de los antimaláricos con nanoestructuras como los nanotubos de carbono.

En la Figura 15 se presentan las estructuras finales resultantes de la optimización geométrica, en las cuales se aprecia la disposición tridimensional de los esqueletos moleculares, la conformación de los anillos aromáticos y heterocíclicos, así como la orientación relativa de los grupos funcionales y heteroátomos presentes en cada fármaco.



a) b)

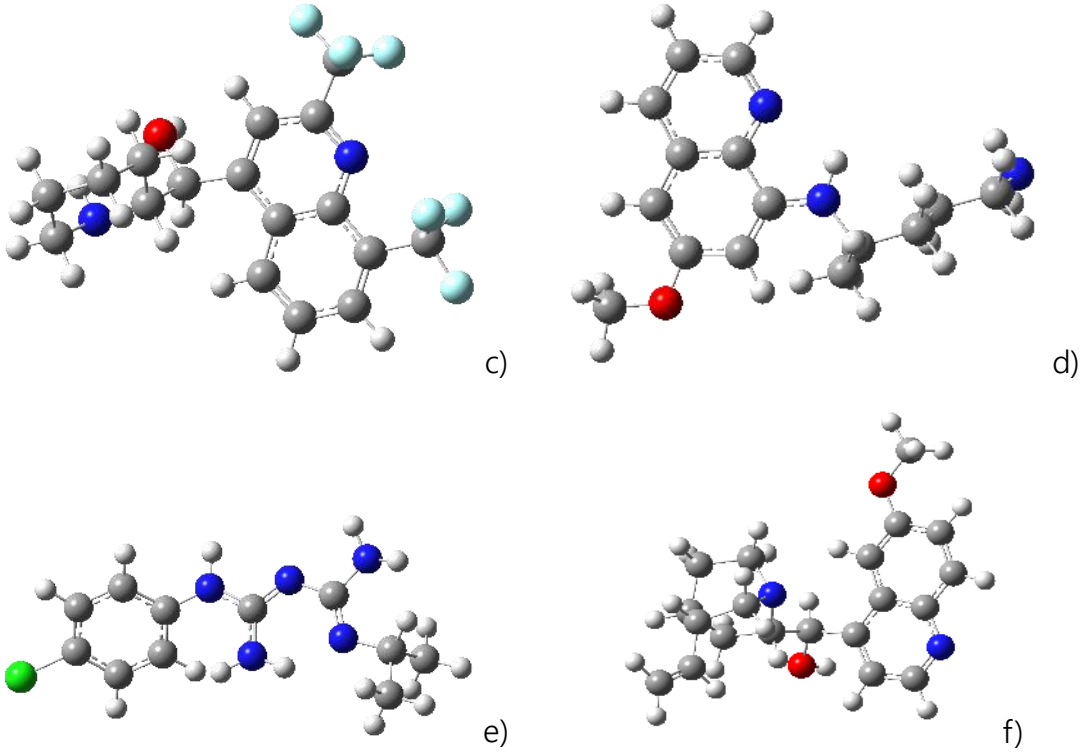


Figura 15. Estructuras moleculares optimizadas de los fármacos antimaláricos: a) cicloguanil, b) hidroxicloroquina, c) mefloquina, d) primaquina, e) proguanil, f) quinina en el nivel de teoría M06-2X/6-311+G(d,p).

En la

Tabla 3 se reportan las energías electrónicas totales calculadas para los fármacos

Fármaco	**Energía global**
Cicloguanil	-1161.4884
Hidroxicloroquina	-1401.1034
Mefloquina	-1441.1525
Primaquina	-823.5943
Proguanil	-1162.6851
Quinina	-1036.3410

antimaláricos estudiados en el nivel de teoría M06-2X/6-311+G(d,p) como referencia de los sistemas en su estado de mínima energía. Dado que las moléculas difieren en tamaño y composición, estos valores no son directamente comparables; por ello, el análisis se centra en los descriptores de reactividad química global.

Tabla 3. Energías absolutas de los fármacos (u.a.).

Fármaco	Energía global
Cicloguanil	-1161.4884
Hidroxicloroquina	-1401.1034
Mefloquina	-1441.1525
Primaquina	-823.5943
Proguanil	-1162.6851
Quinina	-1036.3410

La Figura 16 muestra las isosuperficies de los orbitales moleculares frontera de los fármacos antimaláricos estudiados. En a) cicloguanil, el orbital HOMO se localiza principalmente sobre el sistema heterocíclico nitrogenado, con contribución de los átomos de nitrógeno, mientras que el orbital LUMO se distribuye sobre el sistema π del anillo heterocíclico, indicando su papel como sitio aceptor de densidad electrónica.

Para b) hidroxicloroquina, el orbital HOMO se concentra sobre el sistema aromático quinolínico, con participación del nitrógeno heteroaromático, y el orbital LUMO se distribuye sobre el sistema π conjugado del mismo anillo.

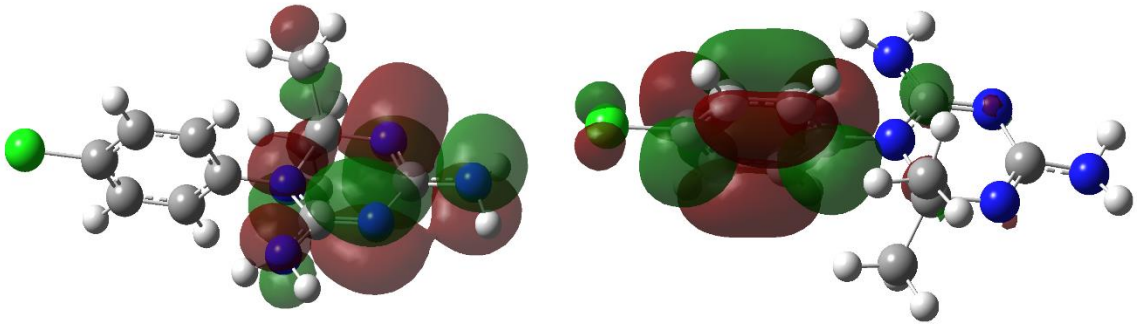
En c) mefloquina, el orbital HOMO se localiza mayoritariamente sobre el anillo aromático, mientras que el orbital LUMO se distribuye sobre el sistema aromático sustituido, especialmente en regiones influenciadas por sustituyentes electronegativos.

En el caso de d) primaquina, el orbital HOMO se encuentra principalmente sobre el anillo quinolínico, con contribución del nitrógeno, lo que define la capacidad donadora de electrones de la molécula; el orbital LUMO se distribuye sobre el sistema π del mismo anillo.

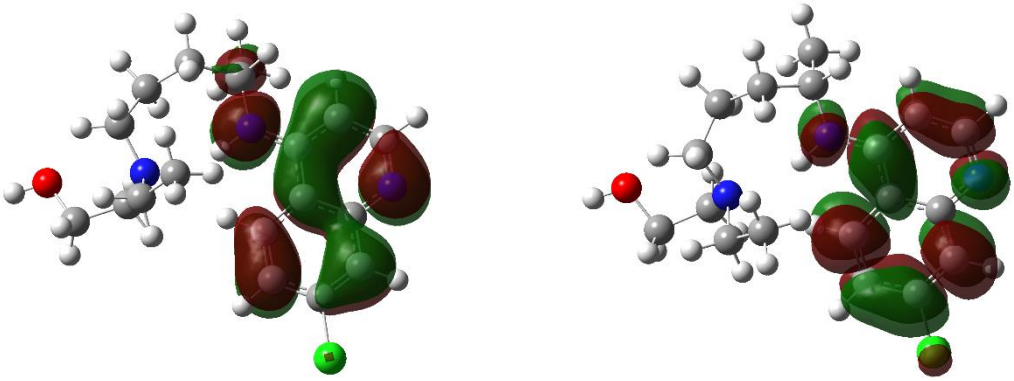
Para e) proguanil, tanto el orbital HOMO como el LUMO se localizan predominantemente sobre el grupo biguanida, resaltando a este fragmento como la región más relevante en los procesos de donación y aceptación electrónica.

Finalmente, en f) quinina, el orbital HOMO y el orbital LUMO se localizan sobre el anillo aromático quinolínico, mostrando un comportamiento electrónico consistente con el resto de los compuestos analizados.

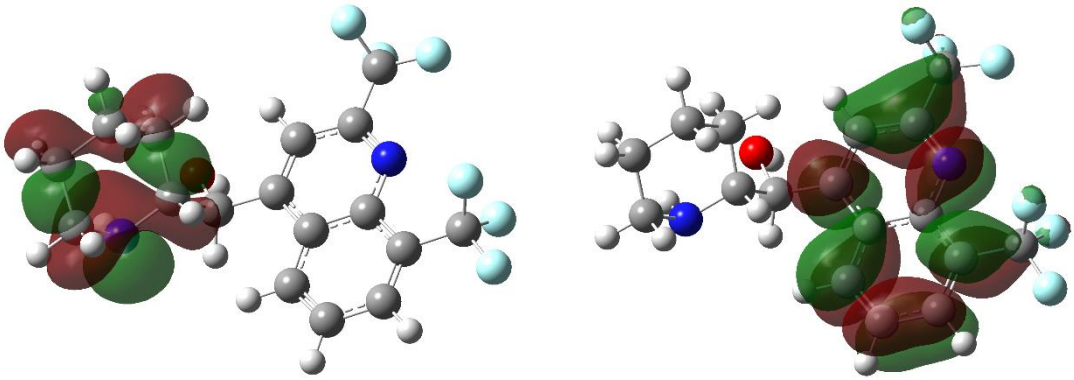
HOMO LUMO



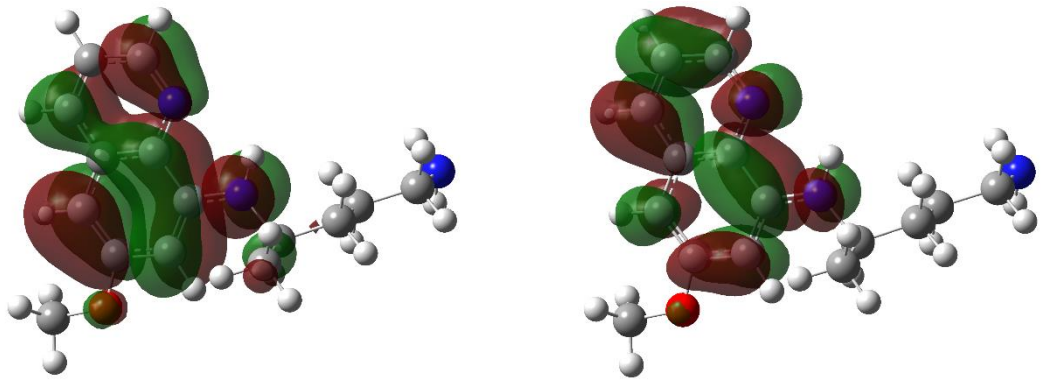
a) cicloguanil



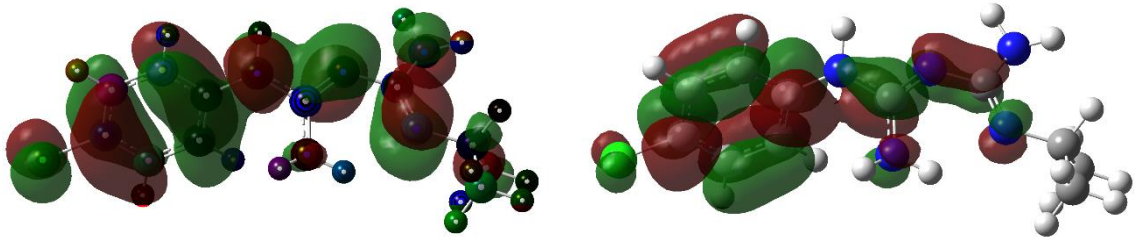
b) hidroxicloroquina



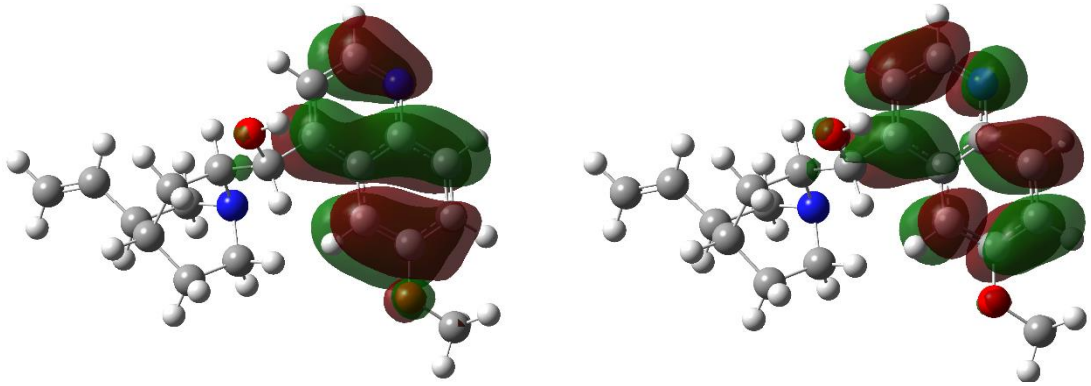
c) mefloquina



d) primaquina



e) proguanil



f) quinina

Figura 16. Orbitales moleculares frontera HOMO y LUMO de los fármacos antimaláricos calculados en el nivel de teoría M06-2X/6-311+G(d,p).

En la Tabla 4 se presentan los índices de reactividad global de los fármacos antimaláricos calculados en el nivel de teoría M06-2X/6-311+G(d,p). Los valores de las energías de los orbitales frontera (HOMO y LUMO) y de la energía gap HOMO–LUMO muestran diferencias apreciables entre los compuestos, reflejando variaciones en su estabilidad electrónica y en su propensión a participar en procesos de transferencia de carga. En general, los valores del gap energético indican que todos los fármacos

presentan un carácter químicamente estable, aunque con distinta facilidad para involucrarse en interacciones electrónicas [136].

Los valores del potencial químico (μ) y de la electronegatividad (χ), que evidencian la tendencia de cada fármaco a ceder o aceptar densidad electrónica, muestran que los fármacos como la mefloquina y la quinina presentan valores de μ más negativos y electronegatividades mayores, lo que sugiere una mayor afinidad por la densidad electrónica en comparación con los demás antimaláricos. Por otro lado, los valores de dureza (η) y blandura (σ) indican que todos los sistemas poseen una reactividad electrónica moderada, con variaciones asociadas a la naturaleza de sus grupos funcionales y a la extensión de sus sistemas conjugados.

Finalmente, los valores de electrofilicidad (ω) permiten comparar la capacidad relativa de los fármacos para actuar como aceptores de electrones, observándose que la mefloquina y la quinina presentan los índices más elevados, lo que sugiere una mayor predisposición a participar en interacciones no-covalentes dominadas por transferencia parcial de carga. En conjunto, estos descriptores proporcionan una base cuantitativa para analizar y correlacionar el comportamiento electrónico de los fármacos con su interacción posterior con el nanotubo de carbono.

Tabla 4. Índices de reactividad global los fármacos (en eV) obtenidos en el nivel de teoría M06-2X/6-311+G(d,p).

	GAP	**HOMO**	**LUMO**	**I**	**A**	**μ**	**χ**	***η***	**σ**	**ω**
Cicloguanil	6.86	-7.27	-0.41	7.27	0.41	-3.84	3.84	6.86	0.15	1.08
Hidroxicloroquina	6.52	-7.07	-0.54	7.07	0.54	-3.81	3.81	6.52	0.15	1.11
Mefloquina	6.22	-8.05	-1.84	8.05	1.84	-4.95	4.95	6.22	0.16	1.97
Primaquina	6.04	-6.52	-0.48	6.52	0.48	-3.50	3.50	6.04	0.17	1.02
Proguanil	7.07	-7.27	-0.20	7.27	0.20	-3.74	3.74	7.07	0.14	0.99

Quinina	6.70	-7.46	-0.76	7.46	0.76	-4.11	4.11	6.70	0.15	1.26

Los mapas de potencial electrostático molecular (MEP) de las estructuras estudiadas (Figura 17) permiten identificar de manera cualitativa la distribución de densidad electrónica sobre la superficie molecular y, con ello, las regiones con mayor propensión a participar en interacciones electrostáticas. En todos los casos, las zonas representadas en colores rojos corresponden a regiones de acumulación de densidad electrónica, típicamente asociadas a sitios que atraen especies cargadas positivamente, mientras que las regiones en azul indican sitios de densidad electrónica deficientes o electrofílicos. Las regiones verdes y amarillas representan zonas de densidad electrónica intermedia.

En el caso del cicloguanil (a), el potencial negativo se localiza principalmente alrededor de los heteroátomos del sistema biguanídico, evidenciando su papel como centros donadores de densidad electrónica. Por el contrario, las regiones positivas se concentran en los hidrógenos asociados a grupos amino y en ciertas zonas del esqueleto hidrocarbonado, lo que sugiere una marcada polarización molecular.

Para la hidroxicloroquina (b), se observa una clara separación de cargas, donde las regiones negativas se concentran alrededor del átomo de oxígeno del grupo hidroxilo y del nitrógeno del sistema aromático, mientras que las zonas positivas se distribuyen principalmente sobre la cadena alifática. Esta distribución respalda la capacidad de la molécula para establecer interacciones electrostáticas y puentes de hidrógeno con entornos polares.

El MEP de la mefloquina (c) muestra regiones intensamente negativas asociadas a los átomos electronegativos del anillo heterocíclico y a los sustituyentes funcionales,

mientras que las zonas positivas se extienden sobre los grupos alifáticos y ciertos hidrógenos terminales.

En la primaquina (d), las regiones de potencial negativo se concentran principalmente sobre el sistema aromático nitrogenado, mientras que las regiones positivas se localizan en los grupos amino y en la cadena lateral. Esta distribución indica la presencia de sitios bien definidos para interacciones electrostáticas dirigidas, consistentes con su actividad biológica.

Para el proguanil (e), el MEP muestra extensas regiones de densidad electrónica asociadas a los átomos de nitrógeno del sistema funcional, contrastando con zonas positivas localizadas en los hidrógenos terminales y en partes del esqueleto hidrocarbonado. Está marcada polarización refuerza su carácter reactivo frente a especies electrofílicas.

Finalmente, la quinina (f) presenta una distribución de potencial claramente anisotrópica, donde las regiones negativas se asocian a los átomos de oxígeno y nitrógeno, mientras que las zonas positivas predominan en los hidrógenos de los grupos alifáticos y en ciertas regiones del sistema bicíclico. Esta disposición favorece la formación de interacciones electrostáticas específicas con blancos biológicos.

En conjunto, el estudio de las características de los antimaláricos optimizados permitió establecer una descripción coherente de su comportamiento estructural y electrónico. Las geometrías optimizadas corresponden a mínimos de energía y sustentan el análisis de los orbitales moleculares frontera, las energías globales y los descriptores de reactividad, los cuales evidencian diferencias en estabilidad, polarización y carácter electrofílico entre los fármacos. Asimismo, los mapas de potencial electrostático mostraron una distribución no homogénea de la densidad electrónica, identificando regiones electrofílicas y nucleofílicas bien definidas.

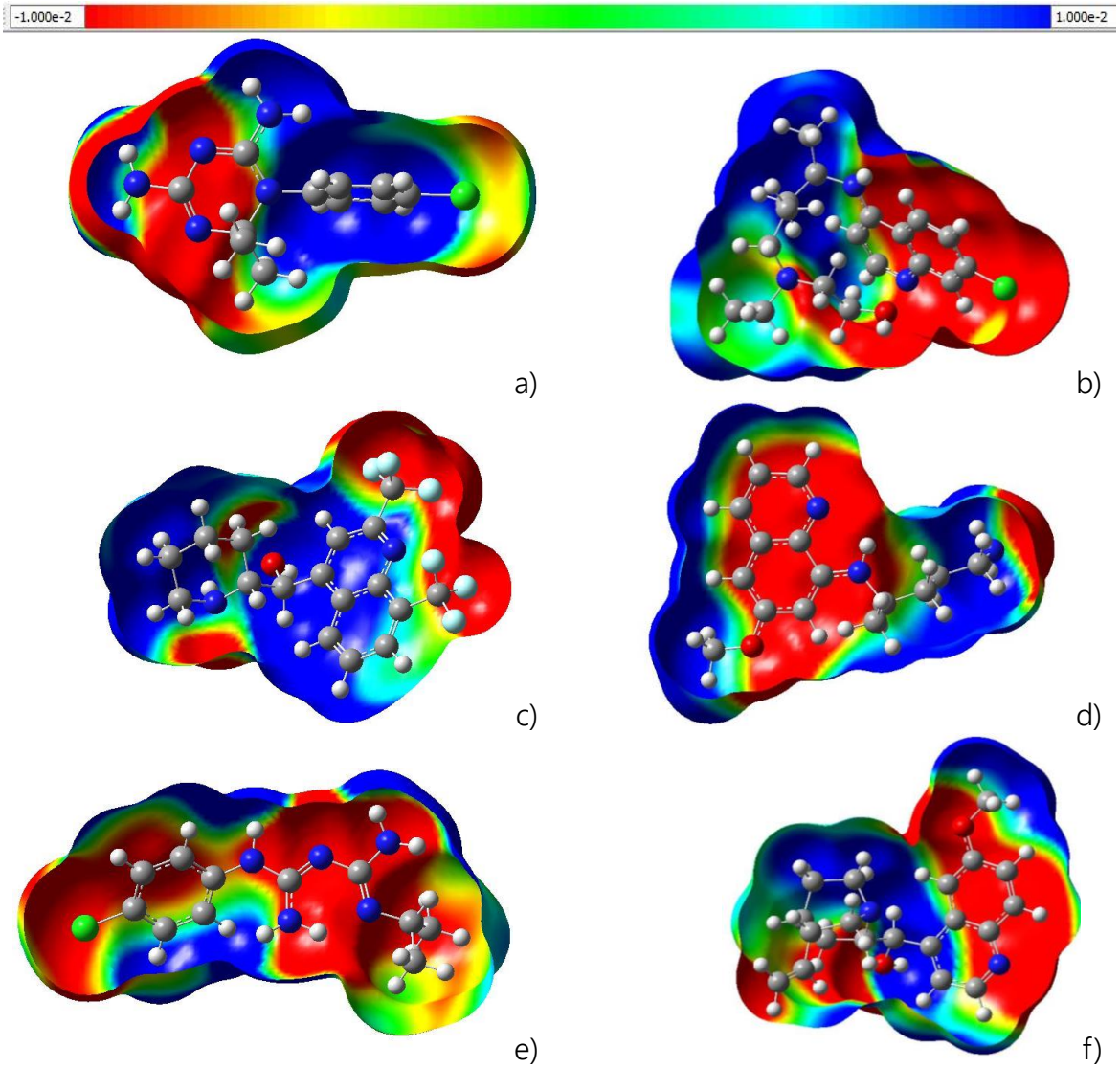


Figura 17. Mapas de potencial electroestático. Estructura de a) cicloguanil, b) hidroxicloroquina, c) mefloquina, d) primaquina, e) proguanil y f) quinina.

6.3. Formación de los complejos NTC-antimalárico (ONIOM y BSSE)

Las geometrías iniciales de los complejos fármaco–nanotubo se construyeron colocando la molécula huésped en el interior de la cavidad del nanotubo, aproximadamente centrada respecto al eje longitudinal del CNT, con el objetivo de definir una condición de partida simétrica y no sesgada para la posterior optimización geométrica, como se observa en la Figura 18. Esta elección se apoya en estudios previos

de dinámica molecular que demuestran que la encapsulación es un proceso accesible desde el punto de vista energético cuando el diámetro del nanotubo es compatible con el tamaño molecular [137]. Adicionalmente, las moléculas se orientaron inicialmente de manera transversal al eje del nanotubo, generando un espacio suficiente para permitir desplazamientos y reorientaciones durante la optimización. De este modo, el procedimiento adoptado no impone una posición final predeterminada, sino que permite que el sistema evolucione libremente hacia la disposición más favorable.

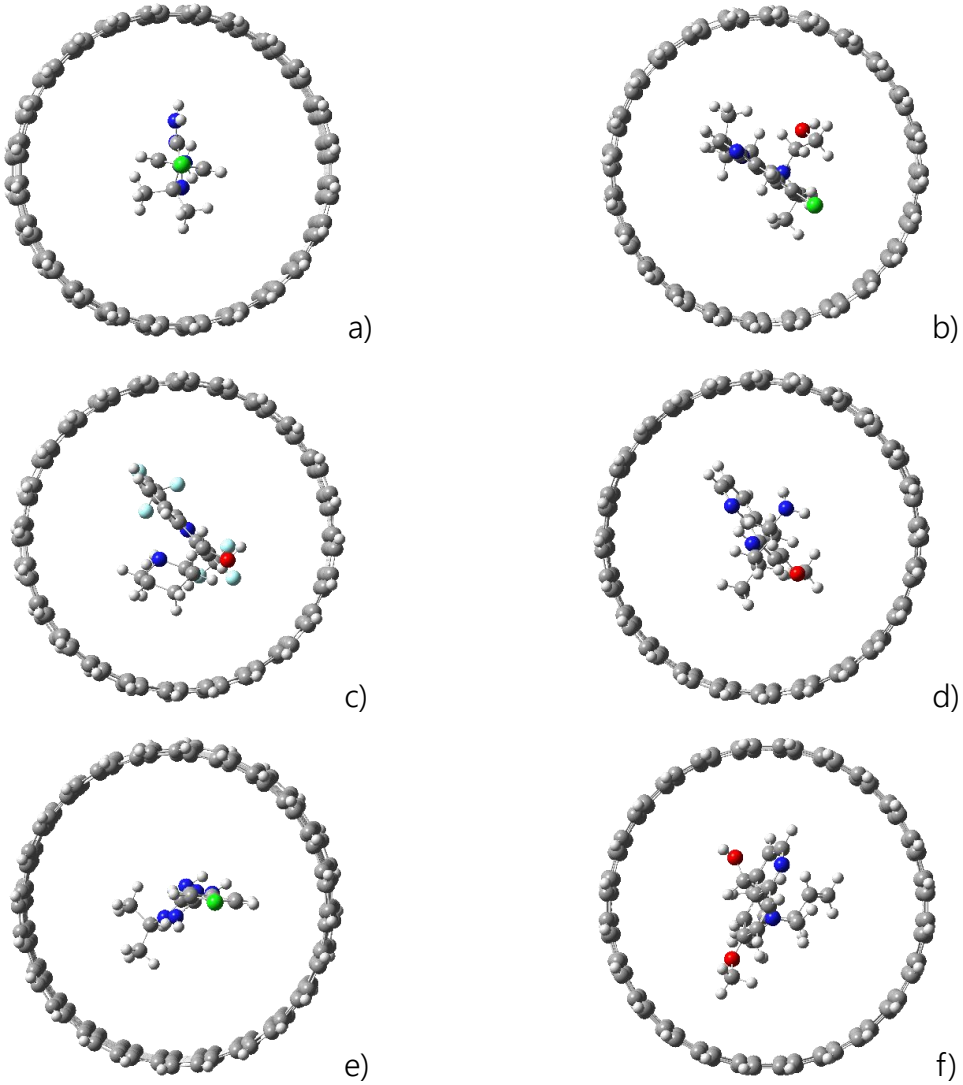


Figura 18. Geometrías iniciales de los complejos nanotubo de carbono-antimalárico. Estructura de NTC con a) cicloguanil, b) hidroxicloroquina, c) mefloquina, d) primaquina, e) proguanil y f) quinina.

En la Figura 19 se observan las estructuras finales de las optimizaciones con el método ONIOM al nivel de teoría M06-2X/6-311+G(d,p) en la capa alta y M06-2X/3-21G en la capa baja, en el que los fármacos se orientan hacia una de las paredes del nanotubo de carbono. En todos los sistemas, el nanotubo de carbono mantiene su integridad estructural, mientras que los fármacos experimentan ajustes conformacionales y posicionales respecto a las geometrías iniciales, evidenciando un proceso de rearreglo dentro de la cavidad interna.

Tras la optimización, se observa que las moléculas tienden a desplazarse hacia regiones cercanas a la pared interna del nanotubo, adoptando orientaciones que maximizan el contacto superficial. Este comportamiento sugiere la predominancia de interacciones no-covalentes, particularmente de tipo van der Waals y, en algunos casos, posibles contribuciones π–π entre los sistemas aromáticos de los fármacos y la superficie del nanotubo. Asimismo, los grupos funcionales polares muestran orientaciones específicas, lo que indica una redistribución de la densidad electrónica en respuesta al entorno confinado.

Las diferencias en la geometría final entre los complejos reflejan la influencia del tamaño, la flexibilidad y la naturaleza química de cada fármaco, dando lugar a configuraciones que van desde disposiciones más compactas hasta arreglos más extendidos a lo largo de la pared interna. En conjunto, estas estructuras optimizadas constituyen la base para el análisis energético y electrónico de los complejos, así como para la evaluación de su estabilidad y posibles aplicaciones como sistemas de transporte.

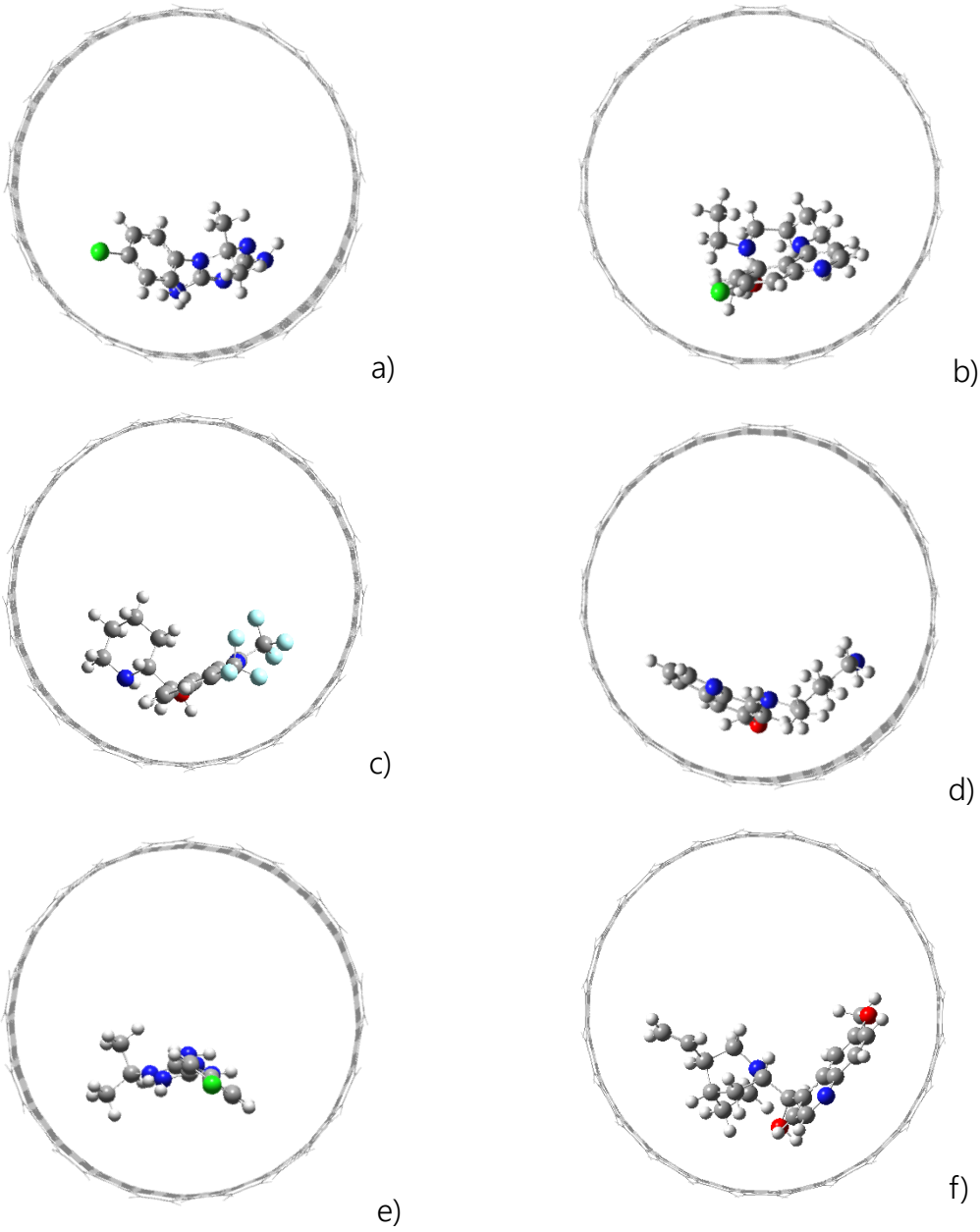


Figura 19. Geometrías de finales de los complejos nanotubo de carbono-antimalárico con la metodología ONIOM, al nivel de teoría M06-2X/6-311+G(d,p) en la capa alta y .M06-2X/3-21G en la capa baja. Estructura de a) cicloguanil, b) hidroxicloroquina, c) mefloquina, d) primaquina, e) proguanil y f) quinina.

La energía obtenida mediante el método ONIOM se reporta en la Tabla 5. Los términos "*model low* y *model high*" corresponden a la capa alta del sistema, definida como el fármaco en el nivel de teoría M06-2X/3-21G (*model low*) y en el nivel de teoría M06-2X/6-311+G(d,p) (*model high*). La energía ONIOM (E_{ONIOM}), representa la energía

extrapolada del sistema completo y se obtiene mediante la combinación de los cálculos del sistema *model low* y *model high* y del sistema en la ecuación (3.15). De acuerdo con estos resultados, se observa que los complejos con hidroxicloroquina y mefloquina presentan valores de energía más negativos, lo que sugiere una mayor estabilidad relativa dentro del conjunto estudiado.

Tabla 5. Energía de los modelos bajo, alto y la energía extrapolada de ONIOM.

Complejo	$E_{model\ low}$	$E_{model\ high}$	E_{ONIOM}
NTC-Cicloguanil	-1155.18	-1161.49	-28472.72
NTC-Hidroxicloroquina	-1393.45	-1401.10	-28712.35
NTC-Mefloquina	-1432.82	-1441.15	-28752.40
NTC-Primaquina	-818.83	-823.58	-28134.72
NTC-Proguanil	-1156.38	-1162.68	-28473.89
NTC-Quinina	-1030.39	-1036.34	-28347.59

A partir de los valores reportados en la Tabla 6, se observa que la energía de interacción (ΔE_{int}) y la energía de interacción sin corregir que obtiene BSSE ($\Delta E_{int(raw)}$) presentan una concordancia notable en todos los complejos estudiados, con diferencias menores a 1 kcal/mol. Este comportamiento indica que ambos enfoques describen de manera consistente la estabilización de los sistemas nanotubo–fármaco, antes de considerar efectos asociados a limitaciones del conjunto base. La similitud entre estos valores sugiere que la descripción electrónica del complejo es estable y que no existen discrepancias metodológicas significativas en el cálculo directo de la energía de interacción.

Sin embargo, al analizar la corrección por superposición de funciones de base, se evidencia una diferencia considerable respecto a las energías de interacción previamente obtenidas como se muestra en la columna ($\Delta E_{int\text{-}BSEE}$). En todos los casos, la magnitud de la corrección es significativa, lo que pone de manifiesto que el error

BSSE tiene un impacto importante en la estimación de la estabilidad de los complejos. Este efecto es particularmente pronunciado en el sistema NTC–Primaquina, donde la corrección alcanza valores cercanos a −31 kcal/mol, indicando que una fracción sustancial de la estabilización calculada está asociada a la superposición de funciones de base entre los fragmentos que forman el complejo. Este comportamiento es característico de sistemas dominados por interacciones no-covalentes débiles, como fuerzas de dispersión y electrostáticas, donde el uso de bases finitas puede conducir a una sobreestimación artificial de la energía de interacción [138].

La relevancia del método BSSE en estos sistemas también se refleja en la modificación sustancial de los valores de energía al aplicar la corrección, lo que resalta la necesidad de incluir este tratamiento para obtener resultados físicamente significativos. En este sentido, la diferencia observada entre las energías sin corregir y corregidas no solo confirma la presencia de interacciones débiles, sino que también valida la naturaleza predominantemente no-covalente de los fármacos sobre el nanotubo.

Finalmente, al considerar las energías de interacción corregidas por BSSE (ΔE_{BSSE}), se observa que los complejos más estables corresponden a NTC–Primaquina y NTC–Quinina, cuyos valores superan los −15 kcal/mol, lo que indica una interacción favorable y relativamente más fuerte en comparación con los demás sistemas. Esta mayor estabilidad puede atribuirse a una mejor complementariedad estructural, así como a una mayor superficie de contacto que favorece interacciones más eficientes. En conjunto, estos resultados sugieren que, si bien todos los fármacos presentan afinidad hacia el nanotubo, la primaquina y la quinina destacan como los sistemas con mayor potencial de interacción.

Tabla 6. Energía de interacción ΔE_{int}, ΔE(raw) y ΔE corregida con BSSE (en kcal/mol).

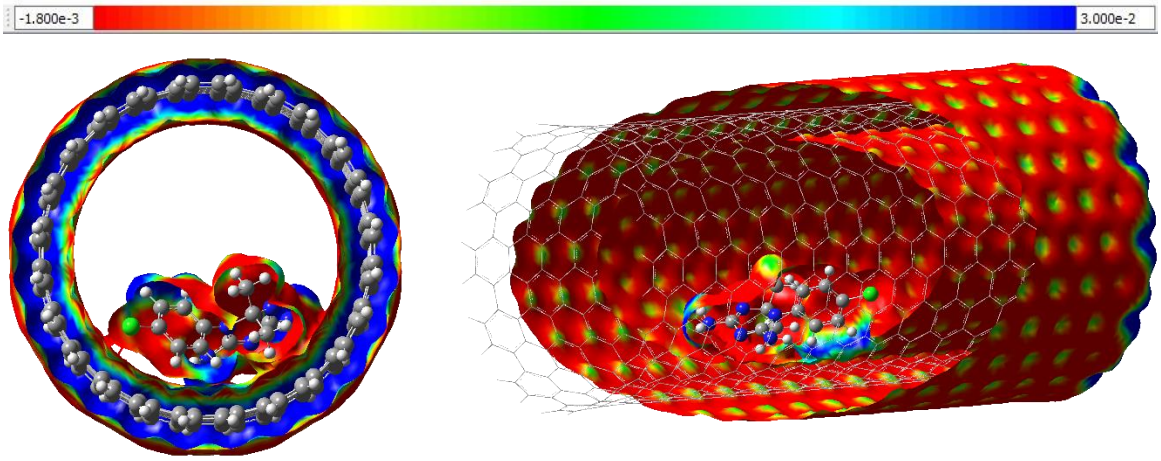
Complejo	**ΔE_{int}**	**$\Delta E_{int(raw)}$**	**ΔE_{BSSE}**	**$\Delta E_{int-BSSE}$**
NTC-Cicloguanil	-25.97	-26.00	-10.39	-15.58
NTC-Hidroxicloroquina	-27.36	-27.32	-12.16	-15.20
NTC-Mefloquina	-31.39	-31.41	-12.62	-18.77
NTC-Primaquina	-52.60	-52.88	-20.66	-31.94
NTC-Proguanil	-7.96	-7.68	-4.45	-3.51
NTC-Quinina	-34.21	-34.19	-17.99	-16.22

La Figura 20 muestra la distribución del potencial electrostático molecular (MEP) para los complejos formados entre el nanotubo de carbono y los fármacos, representados tanto en vista transversal como longitudinal. En todos los casos, el nanotubo conserva una distribución de potencial electrostático similar a la del sistema aislado; sin embargo, se observa un leve incremento en la densidad electrónica en la región media, reflejado en una mayor intensidad de las zonas con potencial negativo, lo que sugiere una redistribución electrónica inducida por la presencia del fármaco mientras que los fármacos conservan regiones bien definidas de potencial, asociadas principalmente a la presencia de heteroátomos y grupos funcionales polares.

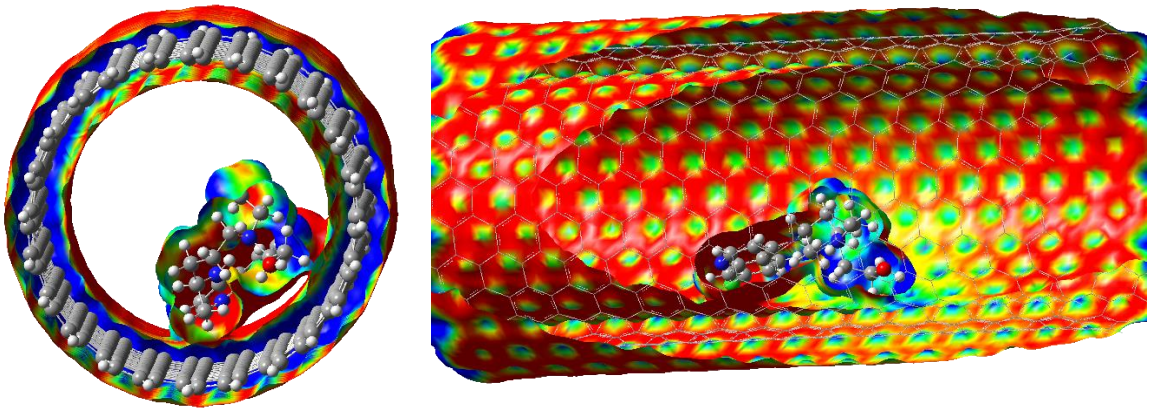
Se observa que, tras la formación del complejo, las moléculas se posicionan próximas a la pared interna del nanotubo, donde sus regiones de mayor densidad electrónica (regiones en color rojo) tienden a orientarse hacia la superficie del material. Esta disposición sugiere una redistribución del potencial electrostático inducida por el confinamiento, favoreciendo el contacto entre zonas complementarias del fármaco y la superficie del nanotubo.

En particular, en los sistemas se identifica una interacción preferencial entre las regiones más reactivas de los fármacos y el entorno del nanotubo, evidenciada por la proximidad y superposición de las zonas de potencial. Aunque el nanotubo no presenta centros

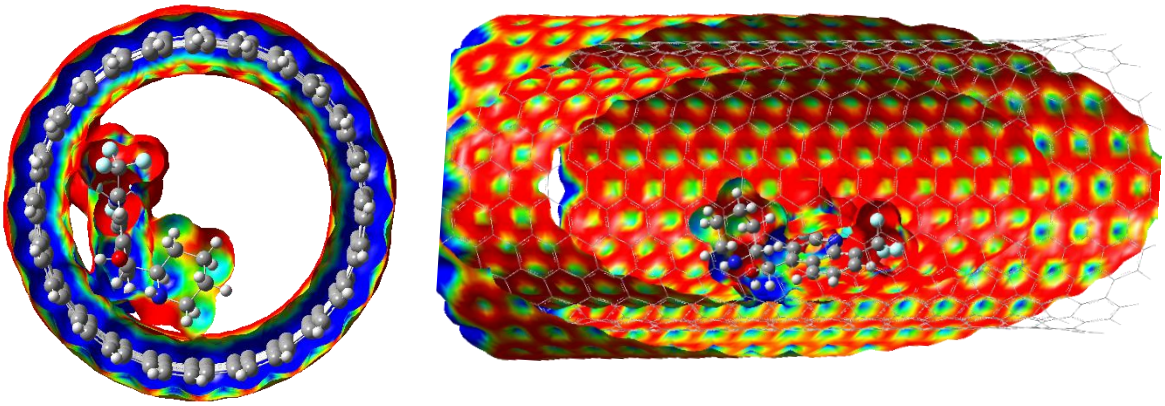
altamente localizados de carga, su superficie modula la distribución electrónica de cada fármaco.



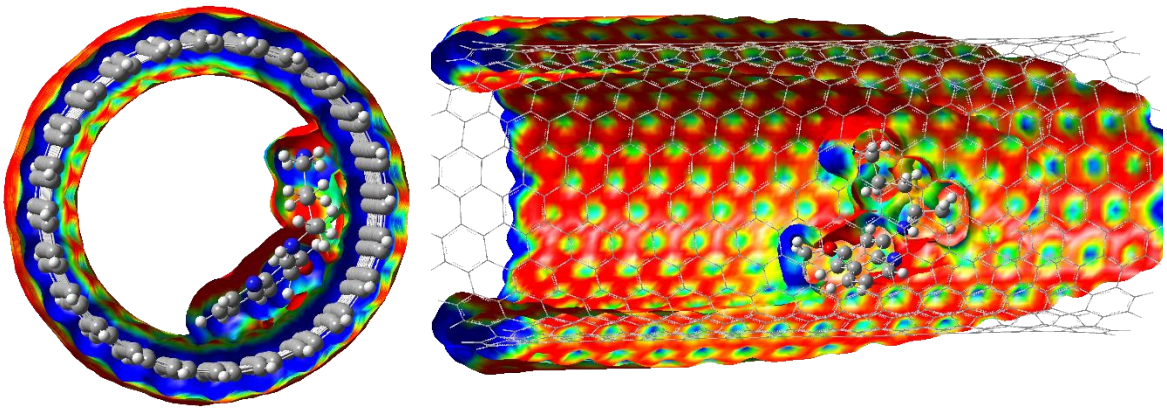
a) cicloguanil



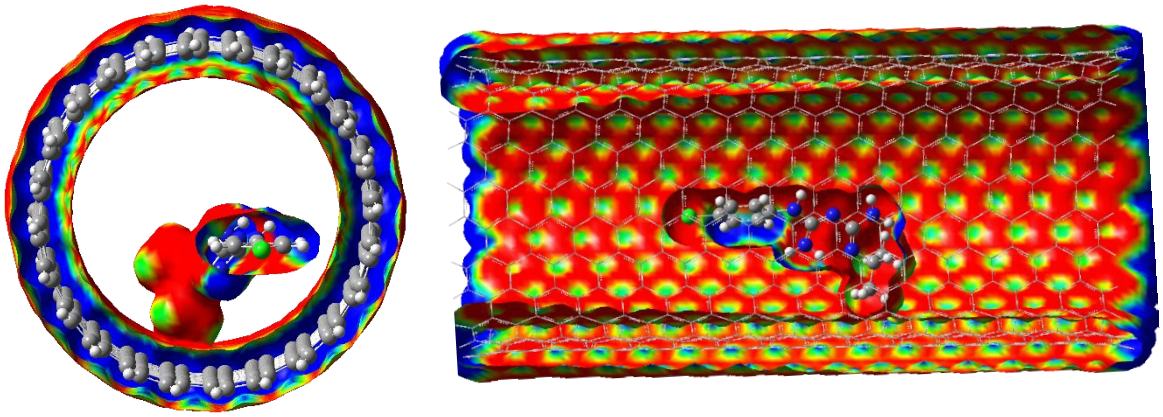
b) hidroxicloroquina



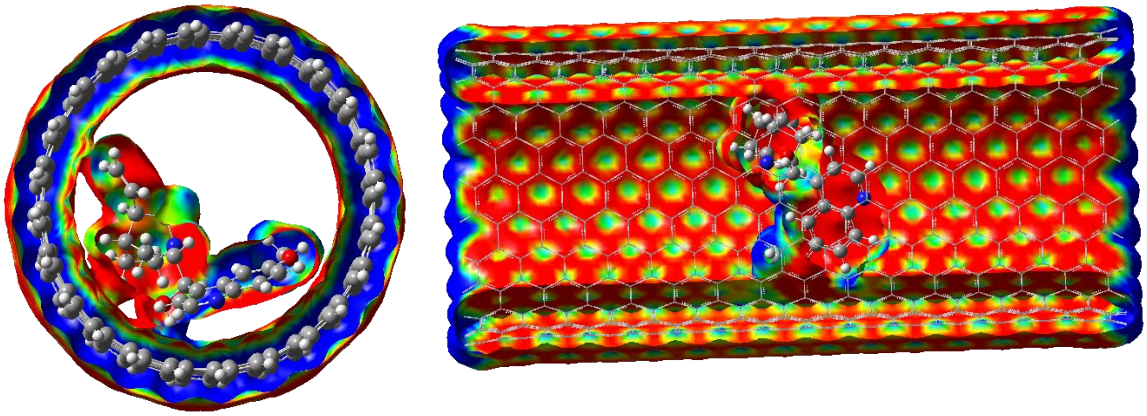
c) mefloquina



d) primaquina



e) proguanil

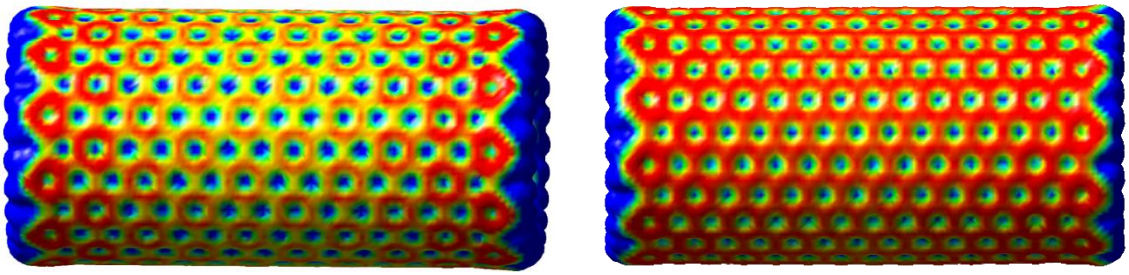


f) quinina

Figura 20. Mapas del potencial electroestático de los complejos obtenidos en el nivel de teoría M06-2X/3-21G.

En la Figura 21 se presentan los mapas de potencial electrostático del nanotubo de carbono a) y en el complejo con los fármacos b). En el caso del nanotubo, se observa

una distribución periódica del potencial asociada a la disposición hexagonal de los átomos de carbono, con regiones alternadas de potencial negativo y positivo bien definidas. Por otro lado, al formar el complejo, dicha distribución se vuelve más homogénea a lo largo de la superficie del nanotubo, evidenciándose una ligera redistribución de la densidad electrónica. Este comportamiento sugiere que la interacción con el fármaco induce modificaciones en el entorno electrónico del nanotubo, disminuyendo el contraste entre las regiones de potencial y favoreciendo una distribución más uniforme con regiones con más acumulación de densidad electrónica.



a) NTC puro b) NTC en complejo

Figura 21. Mapas de potencial electroestático de a) NTC puro y b) NTC en complejo.

6.4. Interacciones no-covalentes de los complejos NTC-antimalárico

En la Figura 22 se observan las superficies NCI-RDG para el complejo nanotubo–cicloguanil desde diferentes perspectivas. En la vista transversal (a) se observa que cicloguanil se sitúa en la región interna y central del nanotubo con una ligera tendencia hacia el extremo del NTC, estableciendo múltiples zonas de contacto con la superficie del NTC.

En la vista de la superficie NCI con acercamiento (b) y longitudinal (c), se aprecia con mayor claridad la distribución de las superficies NCI, donde predominan las regiones coloreadas en tonos verdes, indicando que las interacciones de van der Waals

constituyen el principal mecanismo de estabilización del sistema. Estas regiones se extienden a lo largo entre el fármaco y la pared interna del nanotubo.

El mapa RDG (d) refuerza esta interpretación, mostrando una alta densidad de puntos en la región cercana a sign(λ_2)ρ ≈ 0, característica de interacciones de tipo van der Waals, así como contribuciones menores en las regiones negativas y positivas, correspondientes a interacciones atractivas y repulsivas, respectivamente.

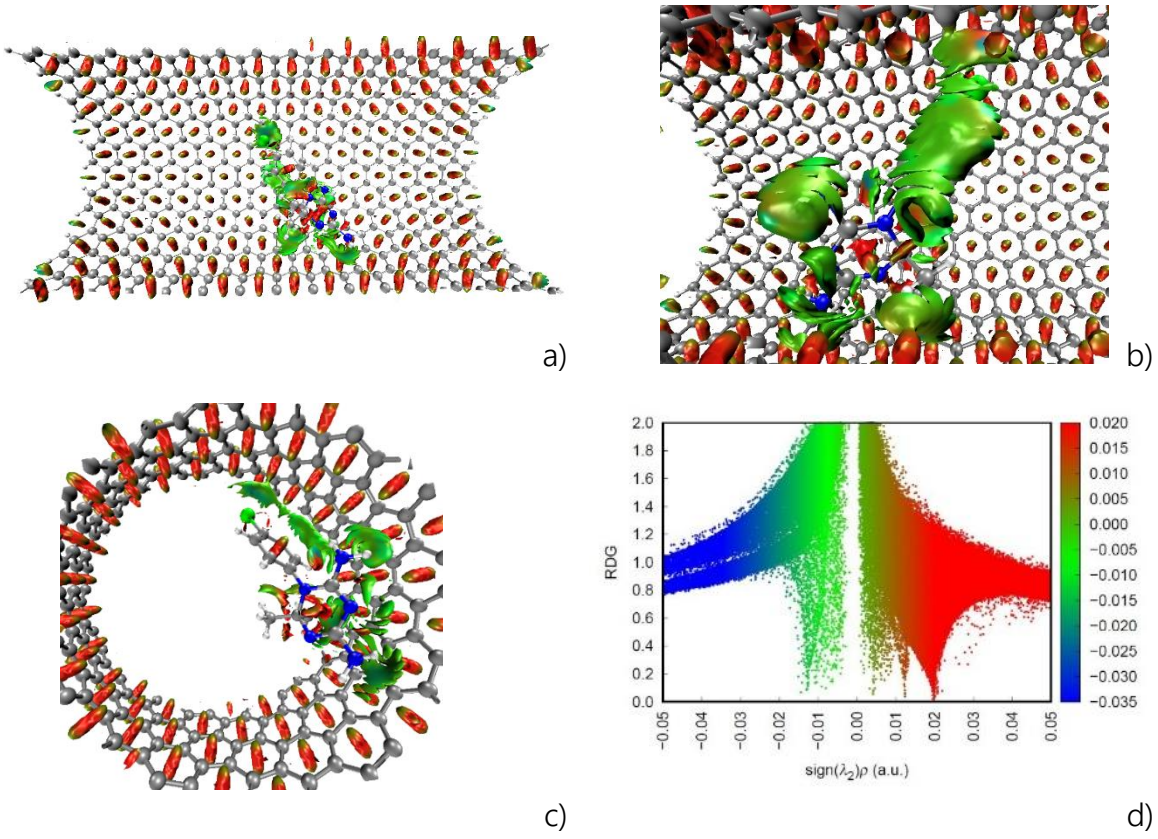


Figura 22. Superficies NCI-RDG del complejo nanotubo- cicloguanil. Estructura a) vista transversal frontal completa, b) vista de la superficie NCI con acercamiento c) vista longitudinal y d) mapa RDG.

En la Figura 23 se presentan las superficies NCI-RDG para el complejo nanotubo–hidroxicloroquina desde diferentes perspectivas. En la vista transversal (a) se observa

que hidroxicloroquina se sitúa en la región interna y central del nanotubo, estableciendo múltiples zonas de contacto con la superficie del NTC.

En la vista de la superficie NCI con acercamiento (b) y longitudinal (c), se aprecia con mayor claridad la distribución de las superficies NCI, donde predominan las regiones coloreadas en tonos verdes, indicando que las interacciones de van der Waals constituyen el principal mecanismo de estabilización del sistema. Estas regiones se extienden a lo largo entre el fármaco y la pared interna del nanotubo, lo que evidencia que la interacción no está localizada en un punto específico, sino que corresponde a un fenómeno de adsorción superficial.

Asimismo, se identifican zonas puntuales en color azul, las cuales sugieren la presencia de interacciones atractivas de tipo puente hidrógeno débiles adicionales, posiblemente asociadas a contactos tipo C–H···π entre los hidrógenos del fármaco y la superficie aromática del nanotubo. Por otro lado, la aparición de regiones en color rojo indica la existencia de repulsión estérica en ciertas áreas donde la proximidad entre átomos es elevada.

El mapa RDG (d) refuerza esta interpretación, mostrando una alta densidad de puntos en la región cercana a $\text{sign}(\lambda_2)\rho \approx 0$, característica de interacciones de tipo van der Waals, así como contribuciones menores en las regiones negativas y positivas, correspondientes a interacciones atractivas y repulsivas, respectivamente.

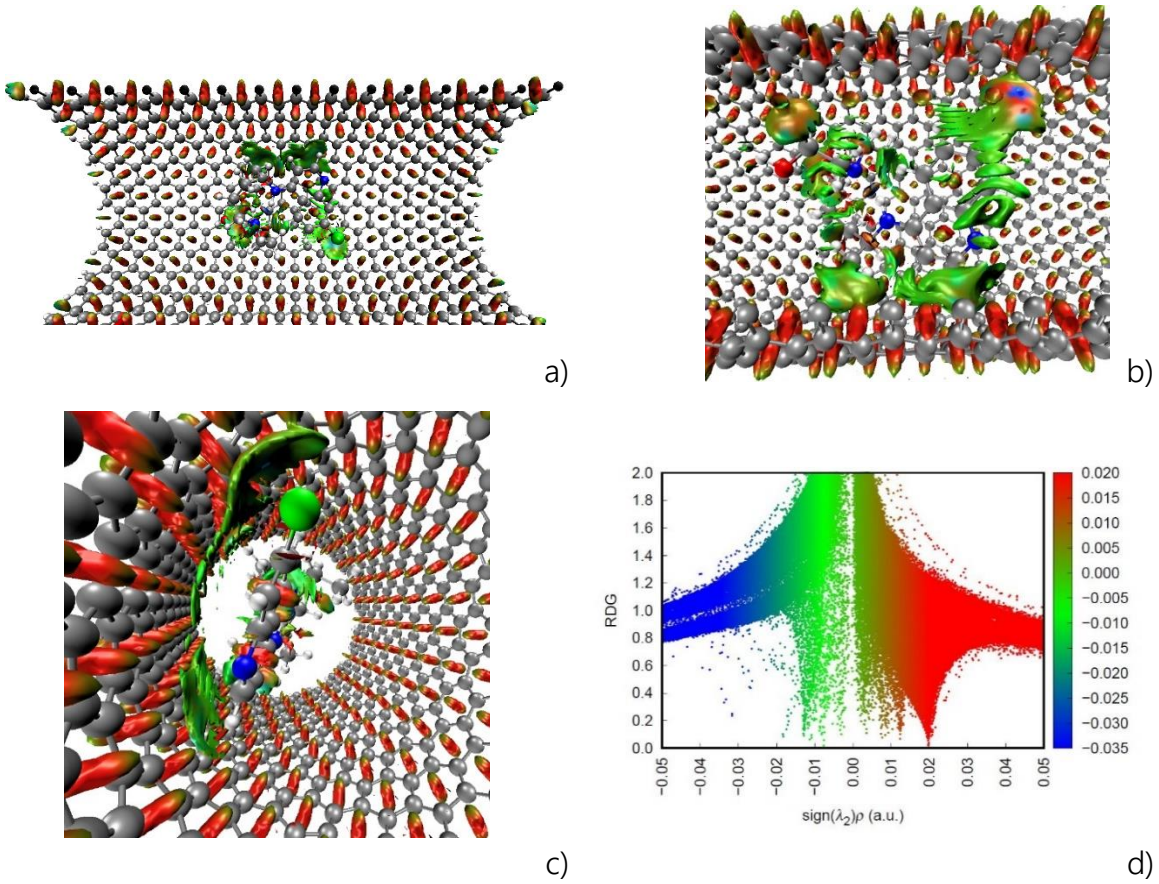


Figura 23. Superficies NCI-RDG del complejo nanotubo-hidroxicloroquina. Estructura a) vista transversal frontal completa, b) vista de la superficie NCI con acercamiento, c) vista longitudinal y d) diagrama de dispersión RDG.

En la Figura 24 se presentan las superfices NCI-RDG para el complejo nanotubo–mefloquina desde diferentes perspectivas. En la vista transversal (a) se observa que mefloquina se posiciona en el interior y centro del nanotubo.

Las vistas de la superficie NCI con acercamiento (b) y longitudinal (c) permiten identificar con mayor claridad las superficies de interacción, donde predominan las regiones en color verde, indicando que las interacciones de van der Waals son el principal factor de estabilización del complejo. Estas regiones se encuentran en zonas específicas de la molécula, particularmente los fragmentos hidrocarbonados, lo que sugiere que la interacción no es completamente homogénea.

Asimismo, se observan contribuciones en color azul, correspondientes a interacciones atractivas de tipo puente de hidrógeno débiles adicionales, aunque de menor extensión, lo que indica que éstas constituyen el principal mecanismo de estabilización. Por otro lado, la presencia de regiones rojas evidencia efectos de repulsión estérica.

El mapa RDG (d) confirma este comportamiento, mostrando una acumulación significativa de puntos en la región cercana a $\text{sign}(\lambda_2)\rho \approx 0$, característica de interacciones de tipo van der Waals, junto con contribuciones menores en las regiones correspondientes a atracción y repulsión. Esta distribución sugiere que la estabilidad del sistema resulta de un balance entre múltiples interacciones débiles, con una ligera influencia de efectos estéricos.

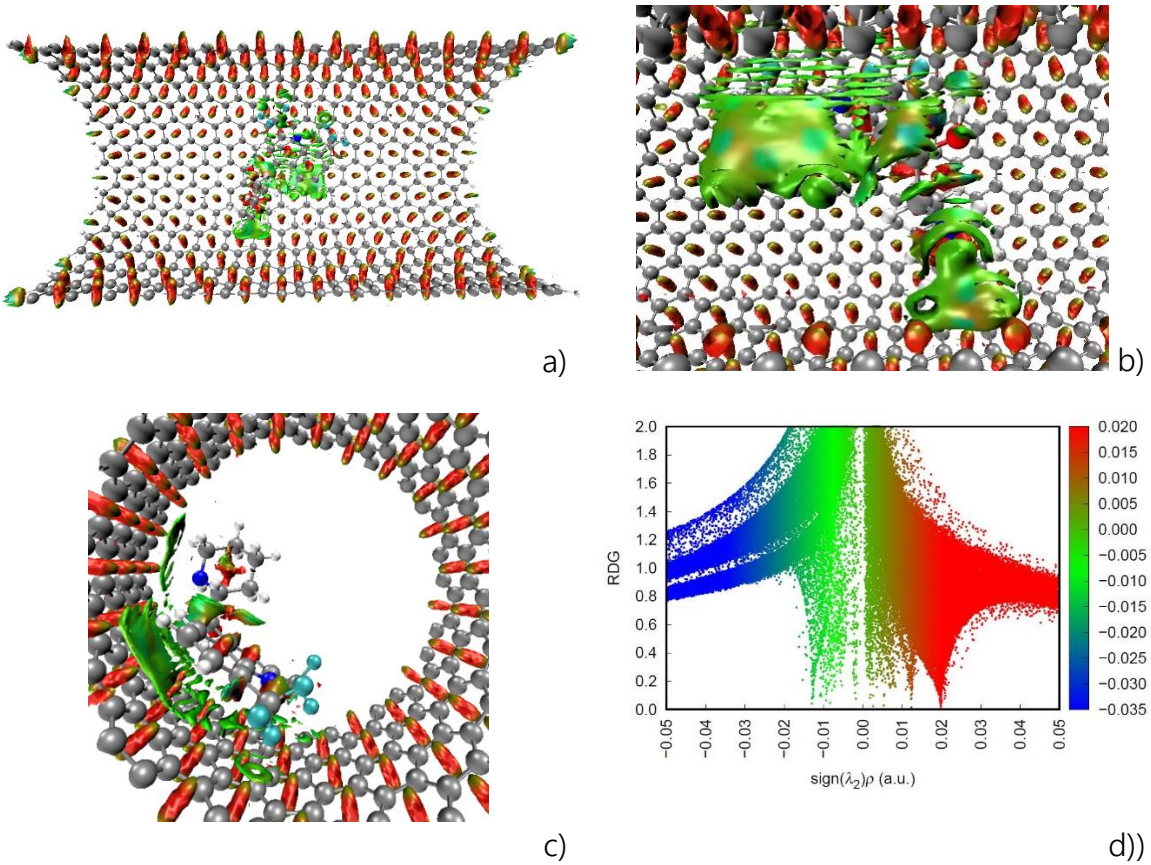


Figura 24. Superficies NCI-RDG del complejo nanotubo-mefloquina. Estructura a) vista transversal frontal completa, b) superficie NCI con acercamiento, c) vista longitudinal y d) diagrama de dispersión RDG.

En la Figura 25 se presentan las superficies NCI-RDG para el complejo nanotubo-primaquina. A partir de las vistas estructurales (a–c), se observa una distribución extensa de superficies de color verde que envuelven gran parte del fármaco, lo que indica la presencia dominante de interacciones de dispersión y van der Waals a lo largo de su fragmento hidrocarbonado y regiones aromáticas. Estas interacciones no se limitan a contactos puntuales, sino que abarcan una superficie considerable dentro de la cavidad del nanotubo, sugiriendo un arreglo más eficiente en comparación con otros complejos analizados.

Asimismo, se identifican zonas localizadas con coloración azul, particularmente en regiones donde existen mayores aproximaciones entre los heteroátomos del fármaco y la superficie del nanotubo, lo que evidencia contribuciones atractivas como puentes de hidrógeno fuertes, aunque de menor extensión. En contraste, las regiones rojas son menos predominantes, pero se ubican en zonas internas de los anillos del nanotubo y en puntos donde hay proximidad geométrica, indicando efectos de repulsión estérica asociados a la superposición de densidad electrónica.

El diagrama de dispersión RDG contra sign(λ_2)ρ (d) muestra una alta concentración de puntos en la región cercana a cero (verde), característica de interacciones débiles de dispersión. Sin embargo, también se observa una contribución en la región negativa (azul), lo que sugiere la presencia de interacciones atractivas adicionales de tipo puente de hidrógeno que fortalecen la estabilización del complejo. La región positiva (roja), muestra efectos de repulsión estérica.

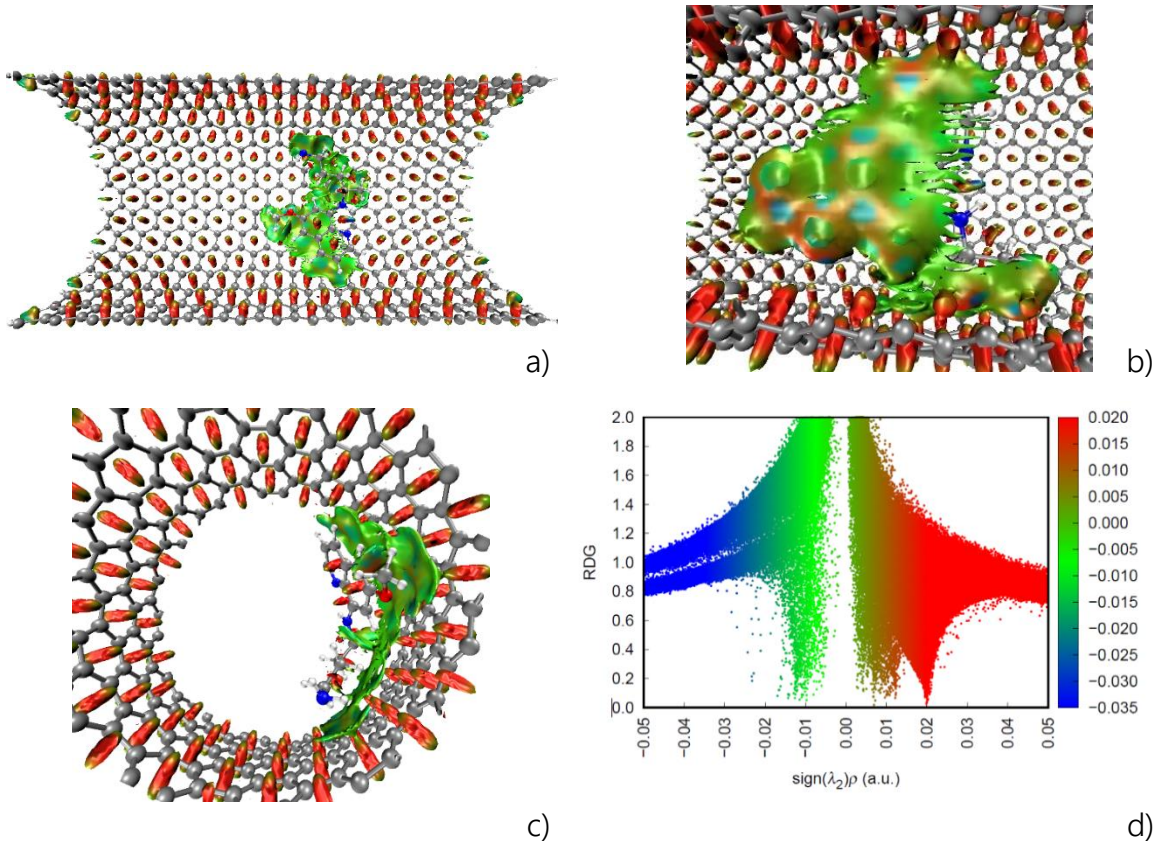


Figura 25. Superficies NCI-RDG del complejo nanotubo-primaquina. Estructura a) vista transversal frontal completa, b) superficie NCI con acercamiento, c) vista longitudinal y d) mapa RDG.

En la Figura 26 se presentan las superficies NCI-RDG para el complejo nanotubo–proguanil desde diferentes perspectivas. En la vista transversal (a) se observa que proguanil se posiciona en el interior y centro del nanotubo.

La superficie NCI con acercamiento (b) y longitudinal (c) permiten identificar con mayor claridad las superficies de interacción, donde las regiones en color verde indican interacciones de tipo van der Waals. Estas regiones son menores en comparacion con los otros complejos lo cual nos indica una menor interacción.

Asimismo, se observa una contribución en color azul, correspondiente a interacciones atractivas débiles adicionales y la presencia de regiones rojas evidencia efectos de repulsión estérica.

El mapa RDG (d) muestra una acumulación de puntos en la región cercana a sign(λ_2)ρ ≈ 0, correspondiendo a interacciones de tipo van der Waals, junto con contribuciones menores en las regiones correspondientes a atracción y repulsión. Se observa una menor concentracion de puntos lo que sugiere menos interacciones las cuales pueden corresponder a atracciones débiles.

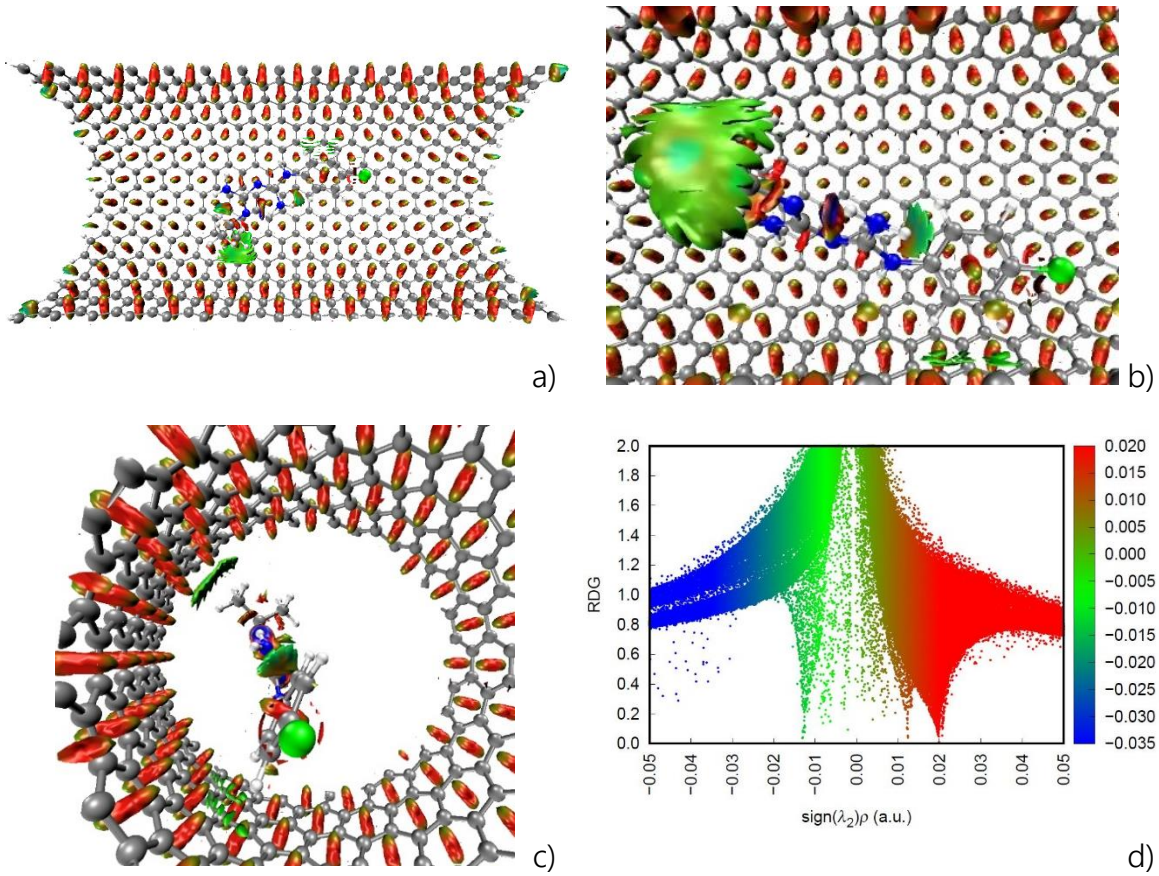


Figura 26. Superficies NCI-RDG del complejo nanotubo- proguanil. Estructura a) vista transversal frontal completa, b) superficie NCI con acercamiento, c) vista longitudinal y d) mapa RDG.

En la Figura 27 se presentan las superficies NCI para el complejo nanotubo-quinina. A partir de las vistas estructurales (a–c), se observa una distribución variada de superficies verdes que envuelven parte del fármaco, lo que indica la presencia dominante de interacciones de tipo van der Waals. Estas interacciones abarcan superficie del fármaco

más cercano a la pared interna del nanotubo, sugiriendo una mayor superficie de interacción.

Asimismo, se identifican zonas menores con coloración azul, lo que evidencia contribuciones atractivas más fuertes de tipo puente de hidrógeno. En contraste, las regiones rojas son menos predominantes, pero se ubican en zonas internas de los anillos del nanotubo típicas de este material.

El mapa RDG (d) muestra una alta concentración de puntos en la región cercana a cero (verde), característica de interacciones débiles. Además, se observa menor contribución en la región negativa (azul), lo que sugiere interacciones atractivas débiles y la región positiva (roja), muestra efectos de repulsión estérica consistentes con el resto de los complejos.

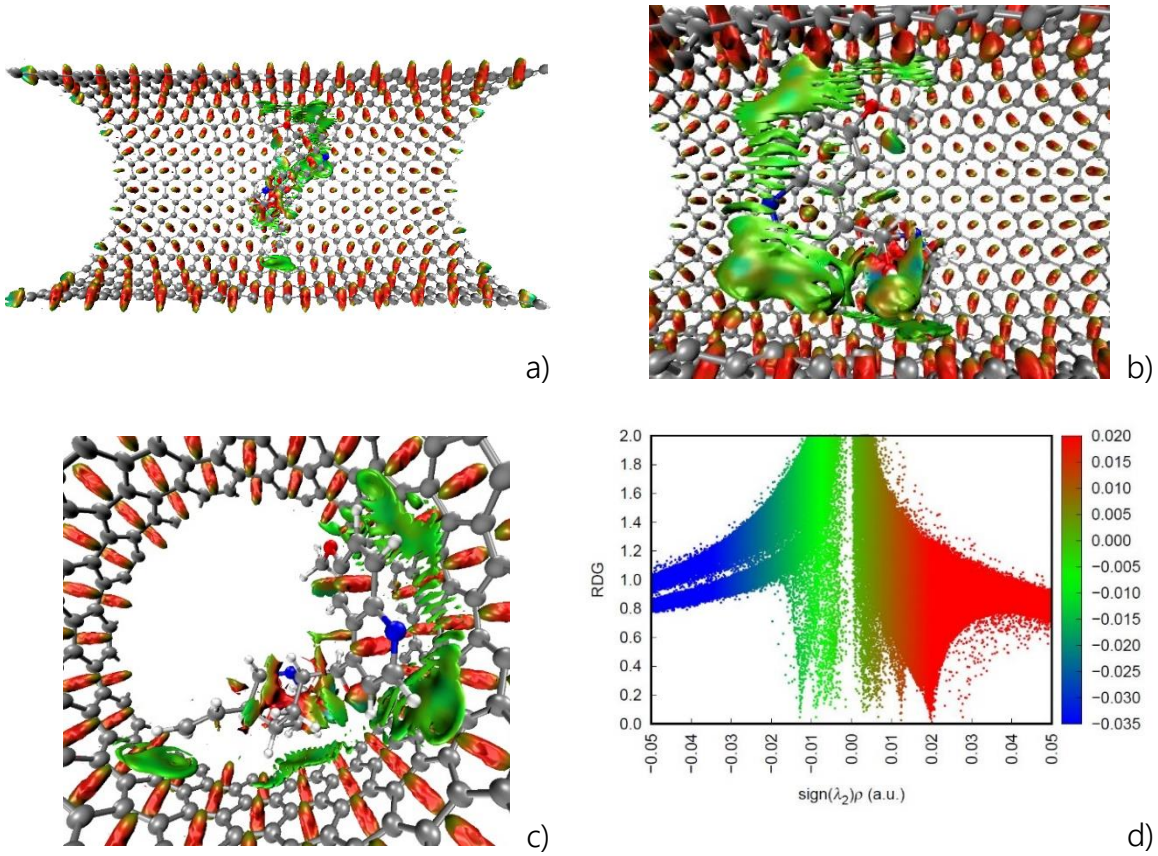


Figura 27. Superficies NCI-RDG del complejo nanotubo-cicloguanil. Estructura a) vista transversal frontal completa, b) superficie NCI con acercamiento, c) vista longitudinal y d) mapa RDG.

7. Conclusiones

El uso de nanotransportadores, particularmente los nanotubos de carbono, representa una estrategia prometedora en el desarrollo de sistemas avanzados de liberación de fármacos.

En el presente proyecto de tesis se analizaron seis fármacos de uso común en el tratamiento de la malaria, encontrándose que la mefloquina y la quinina presentan los valores más elevados de electrofilicidad. Este comportamiento sugiere una mayor predisposición de estos compuestos a participar en interacciones asociadas a procesos de transferencia parcial de carga.

Asimismo, se demuestra que la química computacional, y en particular el uso de la teoría del funcional de la densidad (DFT), constituye una herramienta eficiente para el estudio de complejos nanotubo–fármaco, proporcionando resultados confiables en una adecuada relación entre el costo computacional y la precisión requerida. Esto permite caracterizar tanto las propiedades energéticas como la naturaleza de las interacciones no-covalentes involucradas en estos sistemas.

De acuerdo con los resultados obtenidos, la primaquina destaca como el fármaco con mayor potencial para ser transportado a través del nanotubo de carbono. Este comportamiento se sustenta en su energía de interacción corregida más negativa (−20.66 kcal/mol). En este contexto, el método ONIOM permitió abordar de manera eficiente la optimización de los complejos estudiados, al combinar distintos niveles de teoría y reducir significativamente el costo computacional asociado a sistemas de gran tamaño como los nanotubos de carbono (NTC). Por otra parte, la corrección por superposición de base (BSSE) resultó esencial para la obtención de energías de interacción confiables, ya que su omisión conduce a una sobreestimación significativa de la estabilidad de los complejos. La inclusión de dicha corrección generó diferencias

de hasta ~32 kcal/mol, lo que resalta la importancia de considerar este efecto en el estudio de interacciones no-covalentes en complejos NTC-fármaco.

Adicionalmente, el análisis de interacciones no-covalentes NCI y el diagrama de gradiente de densidad reducido RDG evidencia la presencia de isosuperficies extensas asociadas con interacciones débiles de tipo van der Waals, así como una distribución consistente de interacciones atractivas de tipo puente de hidrógeno, lo que favorece un arreglo eficiente dentro de la cavidad del nanotubo.

En conjunto, estos resultados permiten concluir que la naturaleza y distribución de las interacciones no-covalentes, junto con las propiedades electrónicas de los fármacos, juegan un papel determinante en su capacidad de ser transportados por nanotubos de carbono, destacando a la primaquina como el candidato más favorable dentro del conjunto estudiado.

8. Referencias

[1] Bhushan Balvir , Suhas Tiwaskar , Roshan Umate, "History Of Malaria," *J. Pharm. Negat. Results*, vol. 13, no. 8, pp. 105–113, 2022, doi: 10.47750/pnr.2022.13.s08.018.

[2] G. Pappas, I. J. Kiriaze, and M. E. Falagas, "Insights into infectious disease in the era of Hippocrates," Jul. 2008. doi: 10.1016/j.ijid.2007.11.003.

[3] J. E. Mertens, "A History of Malaria and Conflict," Mar. 01, 2024, *Springer Science and Business Media Deutschland GmbH*. doi: 10.1007/s00436-024-08167-4.

[4] J. Talapko, I. Škrlec, T. Alebić, M. Jukić, and A. Včev, "Malaria: The past and the present," Jun. 01, 2019, *MDPI AG*. doi: 10.3390/microorganisms7060179.

[5] E. Drouin, P. Hautecoeur, and M. Markus, "Who was the first to visualize the malaria parasite?," *Parasit. Vectors*, vol. 17, no. 1, Dec. 2024, doi: 10.1186/s13071-024-06145-4.

[6] F. Nosten, D. Richard-Lenoble, and M. Danis, "A brief history of malaria," *Presse Medicale*, vol. 51, no. 3, 2022, doi: 10.1016/j.lpm.2022.104130.

[7] P. C. C. Garnham, "History of Discoveries of Malaria Parasites and of Their Life Cycles," 1988. [Online]. Available: https://www.jstor.org/stable/23329001?seq=1&cid=pdf-

[8] P. J. Pelletier, "Original preparation of quinine acetate by Pelletier," 1820. Accessed: Dec. 08, 2025. [Online]. Available: https://collection.sciencemuseumgroup.org.uk/objects/co184083/original-preparation-of-quinine-acetate-by-pelletier

[9] World Health Organization, *World Malaria Report 2023*. World Health Organization, 2023.

[10] M. Fikadu and E. Ashenafi, "Malaria: An Overview," 2023, *Dove Medical Press Ltd*. doi: 10.2147/IDR.S405668.

[11] D. A. Milner, "Malaria pathogenesis," *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 8, no. 1, Jan. 2018, doi: 10.1101/cshperspect.a025569.

[12] K. Adhikary, A. Chatterjee, S. Chakraborty, A. Bhattacherjee, and P. Banerjee, "Malaria: Epidemiology, pathogenesis, and therapeutics," in *Viral, Parasitic, Bacterial, and Fungal Infections*, D. Bagchi, A. Das, and B. William, Eds., Elsevier, 2023, ch. 30, pp. 341–363. doi: 10.1016/B978-0-323-85730-7.00022-9.

[13] U. A. Bones, G. M. da Rosa, K. A. Flach, J. A. da C. Junior, and M. R. Mahnke, "Malaria: a historical, eminent and persistent problem," *Concilium*, vol. 23, no. 6, pp. 100–117, Apr. 2023, doi: 10.53660/clm-1153-23d15a.

[14] Malaria Centre, "Protecting against future threats: A novel molecular barcode to track Plasmodium vivax malaria," London School of Hygiene & Tropical Medicine. Accessed: Dec. 08, 2025. [Online]. Available: https://www.lshtm.ac.uk/research/centres/malaria-centre/news/103006/protecting-against-future-threats-novel-molecular-barcode-track-plasmodium

[15] N. Nihad and A. Hussein, "A Review Report on Epidemiology, Etiology and Prophylaxis of Malaria and the Life cycle of Plasmodium," vol. 12, no. 5, pp. 1–6, 2022, doi: 10.29042/2022-12-5-1-6.

[16] D. A. Milner, "Malaria pathogenesis," *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 8, no. 1, Jan. 2018, doi: 10.1101/cshperspect.a025569.

[17] C. A. Moxon, M. P. Gibbins, D. Mcguinness, D. A. Milner, and M. Marti, "Downloaded from www.annualreviews.org. Guest (guest) IP: 148.228.52.139 On: Fri," vol. 30, p. 58, 2024, doi: 10.1146/annurev-pathmechdis.

[18] CDC-DPDx, "Malaria," https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html.

[19] K. Adhikary, A. Chatterjee, S. Chakraborty, A. Bhattacherjee, and P. Banerjee, "Malaria: Epidemiology, pathogenesis, and therapeutics," in *Viral, Parasitic, Bacterial, and Fungal Infections*, D. Bagchi, A. Das, and B. William, Eds., Elsevier, 2023, ch. 30, pp. 341–363. doi: 10.1016/B978-0-323-85730-7.00022-9.

[20] P. Patel, A. Bagada, and N. Vadia, "Epidemiology and Current Trends in Malaria," in *Rising Contagious Diseases: Basics, Management, and Treatments*, 2024. doi: 10.1002/9781394188741.ch20.

[21] WHO, *WHO guidelines for malaria, 30 November 2024*. World Health Organization, 2024. doi: 10.2471/B09146.

[22] Q. Li *et al.*, "Malaria: past, present, and future," *Signal Transduct. Target. Ther.*, vol. 10, no. 1, p. 188, Jun. 2025, doi: 10.1038/s41392-025-02246-3.

[23] V. Guzmán, J. Carmona-Fonseca, and F. De Citar, "El citocromo P-450 y la respuesta terapéutica a los antimaláricos," 2006.

[24] P. Biswas, R. Roy, K. Ghosh, D. Nath, A. Samadder, and S. Nandi, "To quest new targets of Plasmodium parasite and their potential inhibitors to combat antimalarial drug resistance," Dec. 01, 2024, *Springer*. doi: 10.1007/s12639-024-01687-x.

[25] N. Helsby, G. Edwards, A. Breckenridge, and S. Ward, "The multiple dose pharmacokinetics of proguanil.," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 35, no. 6, pp. 653–656, Jun. 1993, doi: 10.1111/j.1365-2125.1993.tb04197.x.

[26] Institute of Medicine (US), "Saving Lives, Buying Time," in *Saving Lives, Buying Time*, K. Arrow, C. Panoisan, and H. Gelband, Eds., Washintong (DC): National Academies Press, 2004, ch. 9. doi: 10.17226/11017.

[27] H. Alaithan, N. Kumar, M. Z. Islam, A. P. Liappis, and V. E. Nava, "Novel Therapeutics for Malaria," Jul. 01, 2023, *Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. doi: 10.3390/pharmaceutics15071800.

[28] National Center for Biotechnology Information, "PubChem Compound Summary for CID 9049, Cycloguanil." Accessed: Dec. 08, 2025. [Online]. Available: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cycloguanil

[29] R. Huo, C. Wei, Y. Yang, J. Lin, and X. Huang, "Hydroxychloroquine: A double-edged sword (Review)," Apr. 01, 2025, *Spandidos Publications*. doi: 10.3892/mmr.2025.13467.

[30] R. Thomé, S. C. P. Lopes, F. T. M. Costa, and L. Verinaud, "Chloroquine: Modes of action of an undervalued drug," 2013. doi: 10.1016/j.imlet.2013.07.004.

[31] National Center for Biotechnology Information, "PubChem Compound Summary for CID 3652, Hydroxychloroquine." Accessed: Dec. 08, 2025. [Online]. Available: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hydroxychloroquine

[32] Alfaro-Sánchez, Rodríguez-Cabral, R. D. C. Ortega-Gutiérrez, and Quintanilla-Treviño, "Hidroxicloroquina ayer y hoy," *Dermatol Rev Mex*, vol. 1, no. 65, pp. 33–43, 2021, doi: https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i1.5173.

[33] E. Naddaf, P. Paul, and O. F. AbouEzzeddine, "Chloroquine and Hydroxychloroquine Myopathy: Clinical Spectrum and Treatment Outcomes," *Front. Neurol.*, vol. 11, Feb. 2021, doi: 10.3389/fneur.2020.616075.

[34] S. S. Ahmad, M. Rahi, V. Ranjan, and A. Sharma, "Mefloquine as a prophylaxis for malaria needs to be revisited," *Int. J. Parasitol. Drugs Drug Resist.*, vol. 17, pp. 23–26, Dec. 2021, doi: 10.1016/j.ijpddr.2021.06.003.

[35] S. McCarthy, "Malaria prevention, mefloquine neurotoxicity, neuropsychiatric illness, and risk-benefit analysis in the australian defence force," *J. Parasitol. Res.*, vol. 2015, 2015, doi: 10.1155/2015/287651.

[36] National Center for Biotechnology Information, "PubChem Compound Summary for CID 4046, Mefloquine." Accessed: Dec. 08, 2025. [Online]. Available: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Mefloquine

[37] A. F. G. Slater and A. Cerami, "Inhibition by chloroquine of a novel haem polymerase enzyme activity in malaria trophozoites," *Nature*, vol. 355, no. 6356, pp. 167–169, Jan. 1992, doi: 10.1038/355167a0.

[38] A. B. S. Sidhu, S. G. Valderramos, and D. A. Fidock, "PfMDR1 mutations contribute to quinine resistance and enhance mefloquine and artemisinin sensitivity in Plasmodium falciparum," *Mol. Microbiol.*, vol. 57, no. 4, pp. 913–926, Aug. 2005, doi: 10.1111/j.1365-2958.2005.04729.x.

[39] A. M. Vásquez, F. Sanín, L. Gonzalo-Álvarez, A. Tobón, A. Ríos, and S. Blair, "Estudio piloto de la eficacia y de los efectos sobre los gametocitos del esquema artesunato-mefloquina-primaquina para la malaria por Plasmodium falciparum," 2009.

[40] P. Schlagenhauf *et al.*, "Mefloquine at the crossroads? Implications for malaria chemoprophylaxis in Europe," *Travel Med. Infect. Dis.*, vol. 13, no. 2, pp. 192–196, Mar. 2015, doi: 10.1016/j.tmaid.2015.03.010.

[41] J. K. Baird and S. L. Hoffman, "Primaquine Therapy for Malaria," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 39, no. 9, pp. 1336–1345, Nov. 2004, doi: 10.1086/424663.

[42] National Center for Biotechnology Information, "PubChem Compound Summary for CID 4908, Primaquine." Accessed: Dec. 08, 2025. [Online]. Available: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Primaquine

[43] A. D. Ridpath and E. Wallender, "Malaria," CDC Yellow Book: Health Information for International Travel.

[44] P. M. Graves, H. Gelband, and I. Ribeiro, "Primaquine for reducing transmission of Plasmodium falciparum malaria," 2009. doi: 10.1002/14651858.CD008152.

[45] R. O. Mwaiswelo, H. Kabuga, E. J. Kweka, and V. Baraka, "Is it time for Africa to adopt primaquine in the era of malaria control and elimination?," Dec. 01, 2022, *BioMed Central Ltd*. doi: 10.1186/s41182-022-00408-5.

[46] A. Santos, "Farmacología de la malaria," Universidad complutense, España, 2015.

[47] F. Ryley, "THE MODE OF ACTION OF PROGUANIL AND RELATED ANTIMALARIAL DRUGS," 1953.

[48] National Center for Biotechnology Information, "PubChem Compound Summary for CID 6178111, Proguanil." Accessed: Dec. 08, 2025. [Online]. Available: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Proguanil

[49] M. M. Thapar, S. Gupta, C. Spindler, W. H. Wernsdorfer, and A. Bj6rkman, "Pharmacodynamic interactions among atovaquone, proguanil and cycloguanil against Plasmodium falciparum in vitro," *Transcactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hgiene*, vol. 97, no. 3, pp. 331–337, 2003, [Online]. Available: https://academic.oup.com/trstmh/article/97/3/331/1940750

[50] J. M. Alghamdi, A. A. Al-Qahtani, F. S. Alhamlan, and A. A. Al-Qahtani, "Recent Advances in the Treatment of Malaria," Nov. 01, 2024, *Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. doi: 10.3390/pharmaceutics16111416.

[51] National Center for Biotechnology Information, "PubChem Compound Summary for CID 3034034, Quinine." Accessed: Dec. 08, 2025. [Online]. Available: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Quinine

[52] J. Talapko, I. Škrlec, T. Alebić, M. Jukić, and A. Včev, "Malaria: The past and the present," Jun. 01, 2019, *MDPI AG*. doi: 10.3390/microorganisms7060179.

[53] U. K. Baruah, K. Gowthamarajan, R. Vanka, V. V. S. R. Karri, K. Selvaraj, and G. M. Jojo, "Malaria treatment using novel nano-based drug delivery systems," Aug. 09, 2017, *Taylor and Francis Ltd*. doi: 10.1080/1061186X.2017.1291645.

[54] M. Dagen, "History of malaria and its treatment," in *Antimalarial Agents: Design and Mechanism of Action*, Elsevier, 2020, pp. 1–48. doi: 10.1016/B978-0-08-101210-9.00001-9.

[55] E. Kai-Hua Chow, M. Gu, and J. Xu, "Carbon nanomaterials: fundamental concepts, biological interactions, and clinical applications," in *Nanoparticles for Biomedical Applications*, E. J. Chung, L. Leon, and C. Rinaldi, Eds., Elsevier, 2020, pp. 223–242. doi: 10.1016/B978-0-12-816662-8.00014-X.

[56] N. Maghsoudnia, R. B. Eftekhari, A. N. Sohi, A. Zamzami, and F. A. Dorkoosh, "Application of nano-based systems for drug delivery and targeting: a review," Aug. 01, 2020, *Springer*. doi: 10.1007/s11051-020-04959-8.

[57] D. K. Patel, H.-B. Kim, S. D. Dutta, K. Ganguly, and K.-T. Lim, "Carbon Nanotubes-Based Nanomaterials and Their Agricultural and Biotechnological Applications," *Materials*, vol. 13, no. 7, p. 1679, Apr. 2020, doi: 10.3390/ma13071679.

[58] M. Gaur *et al.*, "Biomedical applications of carbon nanomaterials: Fullerenes, quantum dots, nanotubes, nanofibers, and graphene," Oct. 01, 2021, *MDPI*. doi: 10.3390/ma14205978.

[59] K. K. Jain, "Advances in use of functionalized carbon nanotubes for drug design and discovery," Nov. 2012. doi: 10.1517/17460441.2012.722078.

[60] A. H. Mota, A. Santos-Rebelo, A. J. Almeida, and C. P. Reis, "Therapeutic Implications of Nanopharmaceuticals in Skin Delivery," vol. 46, V. K. Yata, S. Ranjan, N. Dasgupta, and E. Lichtfouse, Eds., in Environmental Chemistry for a Sustainable World, vol. 46. , Cham: Springer International Publishing, 2021, pp. 205–272. doi: 10.1007/978-3-030-44925-4_6.

[61] S. Bhavsar, "Application of Nanotechnology for Phyto Constituents: Review," *Archives of Nanomedicine: Open Access Journal*, vol. 1, no. 1, May 2018, doi: 10.32474/anoaj.2018.01.000103.

[62] Z. Liu, S. Tabakman, K. Welsher, and H. Dai, "Carbon nanotubes in biology and medicine: In vitro and in vivo detection, imaging and drug delivery," *Nano Res.*, vol. 2, no. 2, pp. 85–120, 2009, doi: 10.1007/s12274-009-9009-8.

[63] K. Kostarelos *et al.*, "Cellular uptake of functionalized carbon nanotubes is independent of functional group and cell type," *Nat. Nanotechnol.*, vol. 2, no. 2, pp. 108–113, 2007, doi: 10.1038/nnano.2006.209.

[64] G. Chiu, Coyuco, Liu, and Tan, "Functionalized carbon nanomaterials: exploring the interactions with Caco-2 cells for potential oral drug delivery," *Int. J. Nanomedicine*, p. 2253, Oct. 2011, doi: 10.2147/IJN.S23962.

[65] U. K. Baruah, K. Gowthamarajan, R. Vanka, V. V. S. R. Karri, K. Selvaraj, and G. M. Jojo, "Malaria treatment using novel nano-based drug delivery systems," Aug. 09, 2017, *Taylor and Francis Ltd*. doi: 10.1080/1061186X.2017.1291645.

[66] S. A. Amolegbe *et al.*, "Mesoporous silica nanocarriers encapsulated antimalarials with high therapeutic performance," *Sci. Rep.*, vol. 8, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.1038/s41598-018-21351-8.

[67] H. Rashidzadeh *et al.*, "Recent advances in targeting malaria with nanotechnology-based drug carriers," 2021, *Taylor and Francis Ltd.* doi: 10.1080/10837450.2021.1948568.

[68] A. Bhaw-Luximon and D. Jhurry, "Artemisinin and its derivatives in cancer therapy: status of progress, mechanism of action, and future perspectives," *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 79, no. 3, pp. 451–466, Mar. 2017, doi: 10.1007/s00280-017-3251-7.

[69] A. Bianco, K. Kostarelos, and M. Prato, "Applications of carbon nanotubes in drug delivery," *Curr. Opin. Chem. Biol.*, vol. 9, no. 6, pp. 674–679, Dec. 2005, doi: 10.1016/j.cbpa.2005.10.005.

[70] D. Veclani, M. Tolazzi, and A. Melchior, "Molecular interpretation of pharmaceuticals' adsorption on carbon nanomaterials: Theory meets experiments," Jun. 01, 2020, *MDPI AG*. doi: 10.3390/PR8060642.

[71] M. Rezvani, I. Ahmadnezhad, M. Darvish Ganji, and M. Fotukian, "Theoretical insights into the encapsulation of anticancer Oxaliplatin drug into single walled carbon nanotubes," 2016.

[72] J. K. Patra *et al.*, "Nano based drug delivery systems: Recent developments and future prospects," Sep. 19, 2018, *BioMed Central Ltd*. doi: 10.1186/s12951-018-0392-8.

[73] H. Xiao *et al.*, "Photodynamic effects of chlorin e6 attached to single wall carbon nanotubes through noncovalent interactions," *Carbon N. Y.*, vol. 50, no. 4, pp. 1681–1689, Apr. 2012, doi: 10.1016/j.carbon.2011.12.013.

[74] M. Kamel, A. Morsali, H. Raissi, and K. Mohammadifard, "Chemical Review and Letters Theoretical insights into the intermolecular and mechanisms of covalent interaction of Flutamide drug with COOH and COCl functionalized carbon nanotubes: A DFT approach," *Chem Rev Lett*, vol. 3, pp. 23–37, 2020.

[75] B. Sohrabi, N. Poorgholami-Bejarpasi, and N. Nayeri, "Dispersion of carbon nanotubes using mixed surfactants: Experimental and molecular dynamics simulation studies," *Journal of Physical Chemistry B*, vol. 118, no. 11, pp. 3094–3103, Mar. 2014, doi: 10.1021/jp407532j.

[76] H. Hashemzadeh and H. Raissi, "The functionalization of carbon nanotubes to enhance the efficacy of the anticancer drug paclitaxel: a molecular dynamics simulation study," *J. Mol. Model.*, vol. 23, no. 8, pp. 1–10, 2017, doi: 10.1007/s00894-017-3391-z.

[77] J. A. Cjuno and J. Arrollo, "LA QUÍMICA TEÓRICA Y LA QUÍMICA CUÁNTICA COMPUTACIONAL," *Boletín CSI*, vol. 48, pp. 16–19, 2003.

[78] M. Kim, T. Gould, D. Rocca, and S. Lebègue, "Establishing the accuracy of density functional approaches for the description of noncovalent interactions in biomolecules," *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 22, no. 38, pp. 21685–21695, Oct. 2020, doi: 10.1039/d0cp04137h.

[79] J. Foresman, *Exploring chemistry with Electronic Structure Methods*, 3rd ed. Gaussian Inc., 1966.

[80] T. Tsuneda, "Quantum Chemistry," in *Density Functional Theory in Quantum Chemistry*, Tokyo: Springer Japan, 2014, pp. 1–33. doi: 10.1007/978-4-431-54825-6_1.

[81] S. J. Jang, "Quantum Mechanics for Chemistry."

[82] D. S. Sholl and J. A. Steckel, *Density Functional Theory*. Wiley, 2009. doi: 10.1002/9780470447710.

[83] P. Hohenberg and W. Kohn, "Inhomogeneous Electron Gas," *Physical Review*, vol. 136, no. 3B, pp. B864–B871, Nov. 1964, doi: 10.1103/PhysRev.136.B864.

[84] A. D. Becke, "Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange," *J. Chem. Phys.*, vol. 98, no. 7, pp. 5648–5652, Apr. 1993, doi: 10.1063/1.464913.

[85] W. Kohn and L. J. Sham, "Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects," *Physical Review*, vol. 140, no. 4A, pp. A1133–A1138, Nov. 1965, doi: 10.1103/PhysRev.140.A1133.

[86] J. P. Perdew, K. Burke, and M. Ernzerhof, "Generalized Gradient Approximation Made Simple," *Phys. Rev. Lett.*, vol. 77, no. 18, pp. 3865–3868, Oct. 1996, doi: 10.1103/PhysRevLett.77.3865.

[87] Y. Zhao and D. G. Truhlar, "The Minnesota density functionals and their applications to problems in mineralogy and geochemistry," in *Theoretical and Computational Methods in Mineral Physics: Geophysical Applications*, Walter de Gruyter GmbH, 2018, pp. 19–38. doi: 10.2138/rmg.2010.71.2.

[88] Attila. Szabo and N. S. . Ostlund, *Modern quantum chemistry : introduction to advanced electronic structure theory*. Dover Publications, 1996.

[89] T. Helgaker, P. Jørgensen, and J. Olsen, *Molecular Electronic-Structure Theory*. Wiley, 2000. doi: 10.1002/9781119019572.

[90] S. Boys, "Electronic wave functions - I. A general method of calculation for the stationary states of any molecular system," *Proc. R. Soc. Lond. A Math. Phys. Sci.*, vol. 200, no. 1063, pp. 542–554, Feb. 1950, doi: 10.1098/rspa.1950.0036.

[91] W. J. Hehre, R. F. Stewart, and J. A. Pople, "Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. I. Use of Gaussian Expansions of Slater-Type Atomic Orbitals," *J. Chem. Phys.*, vol. 51, no. 6, pp. 2657–2664, Sep. 1969, doi: 10.1063/1.1672392.

[92] A. D. McLean and G. S. Chandler, "Contracted Gaussian basis sets for molecular calculations. I. Second row atoms, Z=11–18," *J. Chem. Phys.*, vol. 72, no. 10, pp. 5639–5648, May 1980, doi: 10.1063/1.438980.

[93] W. J. Hehre, R. Ditchfield, and J. A. Pople, "Self—Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian—Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules," *J. Chem. Phys.*, vol. 56, no. 5, pp. 2257–2261, Mar. 1972, doi: 10.1063/1.1677527.

[94] T. Clark, J. Chandrasekhar, G. W. Spitznagel, and P. V. R. Schleyer, "Efficient diffuse function-augmented basis sets for anion calculations. III. The 3-21+G basis set for first-row elements, Li–F," *J. Comput. Chem.*, vol. 4, no. 3, pp. 294–301, Sep. 1983, doi: 10.1002/jcc.540040303.

[95] P. Atkins and J. de Paula, *Atkins. Química Física*, 8th ed. Editorial Médica Panamericana, 2008.

[96] I. N. Levine, *Quimica cuantica- Levine 2001*, 5th ed. Pearson Educarción, S. A., 2001.

[97] R. G. Parr and W. Yang, "Density Functional Approach to Frontier-Electron Theory of Chemical Reactivity," *Journal of American Chemical Society*, vol. 106, no. 7, pp. 4050–4051, Feb. 1984, [Online]. Available: https://pubs.acs.org/sharingguidelines

[98] R. G. Parr, L. v. Szentpály, and S. Liu, "Electrophilicity Index," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 121, no. 9, pp. 1922–1924, Mar. 1999, doi: 10.1021/ja983494x.

[99] K. Okita, Y. Maruyama, K. Kasahara, and N. Matubayasi, "Flexible framework of computing binding free energy using the energy representation theory of solution," *J. Chem. Phys.*, vol. 162, no. 3, Jan. 2025, doi: 10.1063/5.0242641.

[100] M. Gutowski, J. G. C. M. Van Duijneveldt-Van De Rijdt, J. H. Van Lenthe, and F. B. Van Duijneveldt, "Accuracy of the Boys and Bernardi function counterpoise method," *J. Chem. Phys.*, vol. 98, no. 6, pp. 4728–4737, 1993, doi: 10.1063/1.465106.

[101] S. F. Boys and F. Bernardi, "The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors," *Mol. Phys.*, vol. 19, no. 4, pp. 553–566, 1970, doi: 10.1080/00268977000101561.

[102] Levine and Ira N, "Pearson Advanced Chemistry Series." [Online]. Available: www.pearsonhighered.com/advchemistry.

[103] L. W. Chung *et al.*, "The ONIOM Method and Its Applications," Jun. 24, 2015, *American Chemical Society*. doi: 10.1021/cr5004419.

[104] K. Morokuma, Q. Wang, and T. Vreven, "Performance Evaluation of the Three-Layer ONIOM Method: Case Study for a Zwitterionic Peptide," *J. Chem. Theory Comput.*, vol. 2, no. 5, pp. 1317–1324, Sep. 2006, doi: 10.1021/ct600135b.

[105] S. Dapprich, I. Komáromi, K. S. Byun, K. Morokuma, and M. J. Frisch, "A new ONIOM implementation in Gaussian98. Part I. The calculation of energies, gradients, vibrational frequencies and electric field derivatives," *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, vol. 461–462, pp. 1–21, Apr. 1999, doi: 10.1016/S0166-1280(98)00475-8.

[106] L. Wang, J. Wu, C. Yi, H. Zou, H. Gan, and S. Li, "Assemblies of energetic 3,3′-diamino-4,4′-azofurazan on single-walled carbon nanotubes," *Comput. Theor. Chem.*, vol. 982, pp. 66–73, Feb. 2012, doi: 10.1016/j.comptc.2011.12.012.

[107] P. Seeber, S. Seidenath, J. Steinmetzer, and S. Gräfe, "Growing Spicy ONIOMs: Extending and generalizing concepts of ONIOM and many body expansions," *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.*, vol. 13, no. 3, May 2023, doi: 10.1002/wcms.1644.

[108] D. Arias-Olivares, E. K. Wieduwilt, J. Contreras-García, and A. Genoni, "NCI-ELMO: A New Method To Quickly and Accurately Detect Noncovalent Interactions in Biosystems," *J. Chem. Theory Comput.*, vol. 15, no. 11, pp. 6456–6470, Nov. 2019, doi: 10.1021/acs.jctc.9b00658.

[109] E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García, A. J. Cohen, and W. Yang, "Revealing Noncovalent Interactions," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 132, no. 18, pp. 6498–6506, May 2010, doi: 10.1021/ja100936w.

[110] Y. S. Al-Hamdani and A. Tkatchenko, "Understanding non-covalent interactions in larger molecular complexes from first principles," *J. Chem. Phys.*, vol. 150, no. 1, Jan. 2019, doi: 10.1063/1.5075487.

[111] G. Saleh, C. Gatti, L. Lo Presti, and J. Contreras-García, "Revealing Non-covalent Interactions in Molecular Crystals through Their Experimental Electron Densities," *Chemistry – A European Journal*, vol. 18, no. 48, pp. 15523–15536, Nov. 2012, doi: 10.1002/chem.201201290.

[112] R. Laplaza *et al.*, "NCIPLOT and the analysis of noncovalent interactions using the reduced density gradient," *WIREs Computational Molecular Science*, vol. 11, no. 2, Mar. 2021, doi: 10.1002/wcms.1497.

[113] A. H. Bakheit, R. Al-Salahi, and A. A. Al-Majed, "Thermodynamic and Computational (DFT) Study of Non-Covalent Interaction Mechanisms of Charge Transfer Complex of Linagliptin with 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) and Chloranilic acid (CHA)," *Molecules*, vol. 27, no. 19, p. 6320, Sep. 2022, doi: 10.3390/molecules27196320.

[114] M. M. Pakulska, S. Miersch, and M. S. Shoichet, "Designer protein delivery: From natural to engineered affinity-controlled release systems," *Science (1979).*, vol. 351, no. 6279, Mar. 2016, doi: 10.1126/science.aac4750.

[115] J. T. Frey and D. J. Doren, "TubeGen Online," University of Delaware. Accessed: Jul. 15, 2025. [Online]. Available: https://turin.nss.udel.edu/research/tubegenonline.html

[116] C. H. Schwalbe, G. J. B. Williams, and T. F. Koetzle, "Structure of cycloguanil hydrochloride by neutron diffraction," *Acta Crystallogr. C*, vol. 45, no. 3, pp. 468–471, Mar. 1989, doi: 10.1107/S0108270188012193.

[117] J. M. Karle and I. L. Karle, "Crystal Structure of (−)-Mefloquine Hydrochloride Reveals Consistency of Configuration with Biological Activity," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 46, no. 5, pp. 1529–1534, May 2002, doi: 10.1128/AAC.46.5.1529-1534.2002.

[118] F. Bentefrit, A. Tomas, G. Morgant, D. Nguyen-Huy, P. Lemoine, and B. Viossat, "Crystal structure of dichloro[l-(p-chlorophenyl)-5-isopropylbiguanide]-palladium(II), C11H16Cl3N5Pd," *Zeitschrift für Kristallographie - New Crystal Structures*, vol. 217, no. 1, pp. 505–506, Dec. 2002, doi: 10.1524/ncrs.2002.217.1.505.

[119] I. Hisaki *et al.*, "Crystal Structure of Quinine: The Effects of Vinyl and Methoxy Groups on Molecular Assemblies of Cinchona Alkaloids Cannot Be Ignored," *Chem. Asian J.*, vol. 7, no. 11, pp. 2607–2614, Nov. 2012, doi: 10.1002/asia.201200566.

[120] E. Chifu, Z. Tasiu, and L. Taura, "RHF and DFT study of the molecular properties of the malaria drug proguanil in different environments," *Bayero Journal of Pure and Applied Sciences*, vol. 7, no. 2, p. 64, Jan. 2015, doi: 10.4314/bajopas.v7i2.13.

[121] I. S. Hernandes, H. C. Da Silva, H. F. Dos Santos, and W. B. De Almeida, "Unveiling the Molecular Structure of Antimalarial Drugs Chloroquine and Hydroxychloroquine in Solution through Analysis of ^{1}H NMR Chemical Shifts," *J. Phys. Chem. B*, vol. 125, no. 13, pp. 3321–3342, Apr. 2021, doi: 10.1021/acs.jpcb.1c00609.

[122] T. Lu, "A comprehensive electron wavefunction analysis toolbox for chemists, Multiwfn," *J. Chem. Phys.*, vol. 161, no. 8, Aug. 2024, doi: 10.1063/5.0216272.

[123] T. Williams, C. Kelley, and Gnuplot Development Team, "Gnuplot 6.1," 2023. Accessed: Feb. 11, 2026. [Online]. Available: http://www.gnuplot.info/

[124] W. Humphrey, A. Dalke, and K. Schulten, "VMD: Visual molecular dynamics," *J. Mol. Graph.*, vol. 14, no. 1, pp. 33–38, Feb. 1996, doi: 10.1016/0263-7855(96)00018-5.

[125] E. G. Ordoñez-Cassanova, "Estudio experimental y teórico de nanotubos de carbono de pocas paredes," Centro de investigación en materiales avanzados, Chihuahua, 2013. Accessed: Dec. 16, 2025. [Online]. Available: https://cimav.repositorioinstitucional.mx/jspui/handle/1004/579

[126] R. Mendoza-Báez *et al.*, "Quantum Chemical Studies on the Structural, Electronic, and Vibrational Properties of Boron Carbonitride Nanotubes," *ACS Omega*, vol. 10, no. 16, pp. 16031–16043, Apr. 2025, doi: 10.1021/acsomega.4c09158.

[127] K. Anwar, R. Gunawan, and R. R. D. J. N. Subagyono, "Computational study of carbon nanotube-substituted boron-nitrogen for hydrogen storage with density functional theory method (DFT)," in *Journal of Physics: Conference Series*, Institute of Physics Publishing, Aug. 2019. doi: 10.1088/1742-6596/1277/1/012026.

[128] S. L. Lair, W. C. Herndon, and L. E. Murr, "Energetic trends of single-walled carbon nanotube ab initio calculations," *J. Mater. Sci.*, vol. 42, no. 5, pp. 1819–1827, Mar. 2007, doi: 10.1007/s10853-006-0815-z.

[129] J. S. Bulmer, A. Kaniyoor, and J. A. Elliott, "A Meta-Analysis of Conductive and Strong Carbon Nanotube Materials," *Advanced Materials*, vol. 33, no. 36, Sep. 2021, doi: 10.1002/adma.202008432.

[130] G. Gelao, R. Marani, and A. G. Perri, "A Formula to Determine Energy Band Gap in Semiconducting Carbon Nanotubes," *ECS Journal of Solid State Science and Technology*, vol. 8, no. 2, pp. M19–M21, Feb. 2019, doi: 10.1149/2.0201902jss.

[131] B. Zhou, Z. Hu, Y. Jiang, X. He, Z. Sun, and H. Sun, "Benchmark study of ionization potentials and electron affinities of armchair single-walled carbon nanotubes using density functional theory," *Journal of Physics: Condensed Matter*, vol. 30, no. 21, p. 215501, May 2018, doi: 10.1088/1361-648X/aabd18.

[132] B. Kumanek *et al.*, "Enhancing thermoelectric properties of single-walled carbon nanotubes using halide compounds at room temperature and above," *Sci. Rep.*, vol. 11, no. 1, p. 8649, Apr. 2021, doi: 10.1038/s41598-021-88079-w.

[133] H. S. Sayiner, F. Kandemirli, S. S. Dalgic, M. Monajjemi, and F. Mollaamin, "Carbazochrome carbon nanotube as drug delivery nanocarrier for anti-bleeding drug: quantum chemical study," *J. Mol. Model.*, vol. 28, no. 1, p. 11, Jan. 2022, doi: 10.1007/s00894-021-04948-1.

[134] S. Kaya and M. V. Putz, "Atoms-In-Molecules' Faces of Chemical Hardness by Conceptual Density Functional Theory," *Molecules*, vol. 27, no. 24, p. 8825, Dec. 2022, doi: 10.3390/molecules27248825.

[135] R. Dubey, D. Dutta, A. Sarkar, and P. Chattopadhyay, "Functionalized carbon nanotubes: synthesis, properties and applications in water purification, drug delivery, and material and biomedical sciences," *Nanoscale Adv.*, vol. 3, no. 20, pp. 5722–5744, 2021, doi: 10.1039/D1NA00293G.

[136] M. Miar, A. Shiroudi, K. Pourshamsian, A. R. Oliaey, and F. Hatamjafari, "Theoretical investigations on the HOMO–LUMO gap and global reactivity descriptor studies, natural bond orbital, and nucleus-independent chemical shifts analyses of 3-phenylbenzo[*d*]thiazole-2(3 *H*)-imine and its *para* -substituted derivatives: Solvent and substituent effects," *J. Chem. Res.*, vol. 45, no. 1–2, pp. 147–158, Jan. 2021, doi: 10.1177/1747519820932091.

[137] M. Ghadamgahi and D. Ajloo, "Correlation of drug and carbon nanotube size in encapsulation and free energy calculation: A molecular insight," *Bull. Korean Chem. Soc.*, vol. 36, no. 1, pp. 168–179, Jan. 2015, doi: 10.1002/bkcs.10039.

[138] A. Tkatchenko, D. Alfè, and K. S. Kim, "First-Principles Modeling of Non-Covalent Interactions in Supramolecular Systems: The Role of Many-Body Effects," *J. Chem. Theory Comput.*, vol. 8, no. 11, pp. 4317–4322, Nov. 2012, doi: 10.1021/ct300711r.