Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 30, No. 3, Autumn 2020 ORIGINAL ARTICLE

Separation of ibuprofen drugs enantiomers by using chiral carbon nanotube with molecular dynamics simulation

***Melahatsadat Rasoolidanesh*[1], *Masoud Darvish Ganji*[2]**
[1]*Department of Nanochemistry, Faculty of Pharmaceutical Chemistry, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran*
[2]*Department of Chemistry, Qaemshahr Branch, Islamic Azad University, Qaemshahr, Iran*

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.3.1.6]
[DOI: 10.29252/iau.30.3.227]

Abstract

Background: The separation of drug enantiomers in the pharmaceutical industry is of great importance since most organic compounds are chiral. The main purpose of this study was to calculate the binding energy of ibuprofen isomers interacting with the CNT, according to various adsorption configurations. Moreover, we have evaluated the performance of (16.4) chiral carbon nanotube for separation of ibuprofen enantiomers. Also, the interaction between R- and S-isomers of ibuprofen with the outer surface and internal sidewall of chiral CNT was investigated.
Materials and methods: The performance of (16.4) carbon nanotube has been evaluated for separation of ibuprofen enantiomers using molecular dynamics simulation. Quantum computations were also utilized, optimizing the molecular structure of the drug and the amount of charge of each atom in the ibuprofen enantiomers.
Results: The energy difference between the left and right-handed enantiomers inside the (16.4) carbon nanotube was equal to 0.5 eV (11.5 kcal/mol), while the adsorbed enantiomers on the outer surface of nanotube did not differ in energy.
Conclusion: The results of this study showed that there was a sufficient difference between the adsorption energy of the enantiomers adsorbed inside the (16.4) chiral carbon nanotube; therefore we can anticipate this nanotube will work effectively in the process of separating drug enantiomers.
Keywords: *Ibuprofen, Carbon nanotube, Chirality, Enantioseparation, Molecular dynamics simulation.*

Cited as: Rasoolidanesh M, Darvish Ganji M. Separation of ibuprofen drugs enantiomers by using chiral carbon nanotube with molecular dynamics simulation. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2020; 30(3): **227-236.**

Correspondence to: Masoud Darvish Ganji
Tel: *+98 9125833192*
E-mail: Ganji_md@yahoo.com
ORCID ID: 0000-0001-8003-9682
Received: 13 Apr 2019; **Accepted:** 2 Jul 2019

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۳۰، شماره ۳، پاییز ۹۹، صفحات ۲۲۷ تا ۲۳۶

Original Article

جداسازی انانتیومرهای داروی ایبوپروفن توسط نانو لوله کربنی کایرال با استفاده از شبیه سازی دینامیک مولکولی

ملاحت سادات رسولی دانش[۱]، مسعود درویش گنجی[۲]

[۱] دانشکده شیمی داروئی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، تهران، ایران
[۲] دانشکده شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قائم‌شهر، مازندران، قائم‌شهر، ایران

چکیده

سابقه و هدف: *جداسازی انانتیومرهای داروهای کایرال در صنعت دارویی نوین از اهمیت زیادی برخوردار است، زیرا اکثر ترکیبات ارگانیک زیستی، کایرال هستند. هدف اصلی این طرح محاسبه انرژی اتصال ایزومرهای ایبوپروفن در برهمکنش با نانولوله کربنی کایرال، با توجه به پیکربندی‌های مختلف جذب بود. به علاوه، قابلیت نانولوله کربنی کایرال (۴،۱۶)، برای جداسازی انانتیومرهای ایبوپروفن و هم‌چنین برهمکنش بین ایزومرهای راست‌گرد و چپ‌گرد ایبوپروفن با سطح بیرونی و دیواره داخلی نانو لوله کربنی بررسی شد.*

روش بررسی: *در این مطالعه، عملکرد نانو لوله کربنی (۴ ،۱۶) برای جداسازی انانتیومرهای ایبوپروفن با استفاده از شبیه سازی دینامیک مولکولی ارزیابی شد. به‌علاوه، از محاسبات کوانتمی به منظور بهینه سازی ساختار مولکولی دارو و مقدار بار هر اتم در انانتیومرهای ایبوپروفن استفاده شد.*

یافته‌ها: *اختلاف انرژی بین انانتیومرهای چپ‌گرد و راست‌گرد در داخل نانولوله کربنی (۴، ۱۶)، به اندازه ۰/۵ الکترون ولت (۱۱/۵ کیلوکالری بر مول) بود، در حالی که این انانتیومرهای جذب شده بر روی نانولوله دارای اختلاف انرژی نبود.*

نتیجه‌گیری: *نتایج این مطالعه نشان می‌دهند با توجه به اینکه بین انرژی جذب انانتیومرهای جذب شده در داخل نانو لوله کربنی (۴، ۱۶) اختلاف کافی وجود دارد، می توان انتظار داشت که این نانولوله در فرآیند جداسازی انانتیومرها به طور موثر عمل کند.*

واژگان کلیدی: *ایبوپروفن، نانو لوله کربنی،کایرالیته، جداسازی انانتیومرها، شبیه سازی دینامیک مولکولی.*

مقدمه

انانتیومرهای راست‌گرد (R) و چپ‌گرد (S) داروهای کایرال، خواص فیزیکی و شیمیایی مشابهی دارند و عملکردشان در تمامی واکنش‌های فیزیکی و شیمیایی یکسان است، اما دربرهمکنش با یک ترکیب فعال نوری، متفاوت عمل می‌کنند. انانتیومرهای مختلف از نظر فعالیت‌های بیولوژیکی، متابولیسم، خواص فارماکودینامیکی و فارماکوکینتیکی قابلیت‌های بسیار متفاوتی دارند. بیشتر واکنش‌های زیست شیمیایی که در بدن انسان صورت می‌گیرند، فضا گزین هستند، زیرا اغلب آنزیم‌هایی که در بدن وجود دارند، فعال نوری هستند و به طور متفاوتی با انانتیومرهای R و S برهمکنش می‌دهند. بنابراین تاثیر دو انانتیومر R و S، بر بدن متمایز است. تقریبا نیمی از داروها به صورت مخلوط راسمیک ((مخلوط مساوی از هر دو انانتیومر (R و S)) عرضه می‌شوند، در حالی که تنها یکی از این انانتیومرها در بدن تاثیر دارویی دارد و انانتیومر دیگر نه تنها ویژگی درمانی ندارد بلکه در اغلب موارد دارای عوارض جانبی است و حتی در بعضی موارد، اثرات سمی دارد (۲، ۱).

بنابراین اگر عمل جداسازی انانتیومرهای دارویی صورت گیرد، بیمار با مصرف دوز کمتری از دارو، تاثیر درمانی بیشتری را

آدرس نویسنده مسئول: قائم شهر ، دانشکده شیمی ، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قائم شهر ، مازندران، دکتر مسعود درویش گنجی (**email**: Ganji_md@yahoo.com)
ORCID ID: 0000-0001-8003-9682
تاریخ دریافت مقاله: ۹۸/۱/۲۴
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۸/۴/۱۱

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.3.1.6]
[DOI: 10.29252/iau.30.3.227]

احساس می‌کند و از طرفی تحت تاثیر عوارض جانبی مربوط به انانتیومر ناخواسته، قرار نخواهد گرفت. انانتیومرهای مجزا در مقایسه با یک مخلوط راسمیک، جایگزین‌های ایمن‌تر و موثرتری را فراهم می‌کنند. محصولات تک انانتیومری خالص دارای مزایایی از قبیل کاهش توان بالقوه تعاملات پیچیده دارویی، مشخصات فارماکودینامیکی گزینشی بیشتر و دارای پیچیدگی کمتری بین غلظت پلاسما و اثر هستند (۴، ۳).

چندین روش برای جداسازی انانتیومرها از مخلوط‌های راسمیک در داروهای کایرال استفاده می‌شود (فرآیند های گزینشی کایرال (راسمیک به انانتیومر تک)). این روش‌ها عبارتند از انواع مختلف کروماتوگرافی نظیر کروماتوگرافی مایع فوق بحرانی، کروماتوگرافی گازی، الکتروفورز مویرگی، نانو ال سی، کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا و بعضی روش های دیگر مانند کریستالیزاسیون دیاستریومری، بیوکاتالیز و روش‌های جذب (۹-۵).

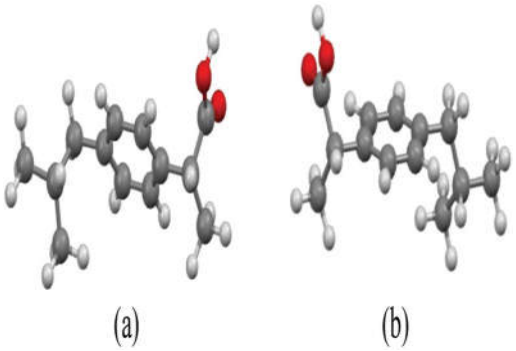
علیرغم این واقعیت که روش‌های مبتنی بر کروماتوگرافی به طور گسترده‌ای برای جداسازی انانتیومرهای دارو به علت توانایی آنها برای تولید مقدار زیادی از محصولات استفاده می‌شوند، دارای معایبی نیز هستند. به عنوان مثال، روش‌های مبتنی بر کروماتوگرافی مقدار زیادی از فاز متحرک مصرف می‌کنند، نیاز به دستگاه و مواد گران قیمت داشته و به کار فشرده نیاز دارند؛ بنابراین، محققان در حال تلاش برای پیدا کردن راه‌های جایگزین برای تسهیل جداسازی انانتیومرهای دارویی هستند.

مطالعات تجربی نشان میدهند که نانومواد، خواص مناسب و عملکرد خوبی را به عنوان جاذب‌های مولکول‌های زیستی، از جمله داروها، ارائه می‌دهند (۱۰). به تازگی، نانومواد با خواص شیمیایی، فیزیکی، مکانیکی و حرارتی خاص مانند نانولوله‌های کربنی کایرال به منظور جداسازی مولکول‌های کایرال به دلیل وجود خواص ساختاری منحصر به فرد، مورد توجه قرار گرفته‌اند. با توجه به تمایلات متفاوت مولکول‌های انانتیومر برای تعامل با ترکیبات کایرال، می توان انتظار داشت، که نانولوله‌های کربنی با ویژگی‌های مشخص کایرال قادر به جدا کردن دو انانتیومر باشند.

برای این منظور، توانایی‌های نانولوله‌های کربنی کایرال را در جداسازی انانتیومرهای داروهای کایرال مورد بررسی قرار دادیم و داروی ایبوپروفن را به عنوان یک نمونه در میان مولکول‌های کایرال در نظر گرفتیم. ایبوپروفن ترکیب کایرال درمانی مهمی است که به طور گسترده‌ای به عنوان داروی ضد التهاب غیر استروئیدی مورد استفاده قرار می‌گیرد. داروی ایبوپروفن، یک مسکن قوی است و خواص دارویی مهمی مانند درمان سردرد، روماتیسم، آرتریت، گرفتگی عضلانی، دیسمنوره اولیه، ورم مفاصل و درد ماهیچه دارد و هم چنین برای کاهش تب ، تسکین درد خفیف و متوسط ناشی از سرماخوردگی یا آنفولانزا به کار می‌رود. ایبوپروفن نوعی داروی ضد التهاب غیر استروئیدی است و با مهار کردن آنزیم سیکلواکسیژناز، باعث مسدود شدن تولید پروستاگلاندین‌ها می‌شود. پروستاگلاندین‌ها یکی از مهم‌ترین واسطه‌های التهاب در بدن هستند. بنابراین مهار تولید آن‌ها توسط داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی مانند ایبوپروفن به کاهش تورم، درد و یا تب کمک می‌کند.

این مولکول دارای دوانانتیومر مختلف است:

ایبوپروفن چپ گرد (S) یا دکسیبوپروفن و ایبوپروفن راست گرد (R) (شکل ۱).



شکل ۱. نمایش انانتیومرهای ایبوپروفن (آ) ایبوپروفن (R) و (ب) ایبوپروفن (S).

ایبوپروفن به عنوان یک ترکیب راسمیک عرضه می‌شود، اما فعالیت بیولوژیکی آن عمدتا ناشی از ایبوپروفن چپ‌گرد (S) است و فرم راست‌گرد (R) نه تنها غیر فعال است، بلکه عوارض جانبی بسیاری مانند مشکلات انعقادی، زخم معده، آسیب کلیه و احتمال خونریزی نیز دارد (۱۲، ۱۱). از آنجایی که ایبوپروفن به صورت مخلوطی راسمیک عرضه می‌شود، لازم است انانتیومر (R) را از مخلوط راسمیک با استفاده از روش‌های جداسازی مناسب، جدا ساخت. انجام بررسی نظری بر مبنای روش‌های محاسباتی، برای بررسی نوع برهمکنش بین انانتیومرهای ایبوپروفن و نانولوله کربنی مفید خواهد بود.

عملکرد نانو لوله‌های کربنی در جداسازی انانتیومرها به عنوان گزینش‌گرهای کایرال برای جداسازی ایزومرهای ایبوپروفن با استفاده از محاسبات کوانتمی مورد بررسی قرار گرفت (۳). در مطالعه مذکور، قابلیت نانولوله‌های کربنی کایرال (۵، ۱۰) - نقص دار و بدون نقص- در جدا سازی ایزومرهای کایرال

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.3.1.6]
[DOI: 10.29252/iau.30.3.227]

راست‌گرد و چپ‌گرد ایبوپروفن مورد بررسی قرار گرفت و برهمکنش بین دو انانتیومر ایبوپروفن و سطح بیرونی و دیواره داخلی نانو لوله‌های کربنی ارزیابی شد. از روش محاسباتی نظریه تابعی چگالی (DFT) با اصلاح نیروهای پراکندگی برای سیستم‌های مورد مطالعه استفاده شد. نتایج این مطالعه نشان داد که دیواره‌های جانبی داخلی نانو لوله کربنی نقص‌دار، دارای بیشترین تفاوت انرژی برای جذب انانتیومرهای ایبوپروفن هستند. بین جفت انانتیومرهای در نظر گرفته شده اختلاف انرژی حدود ۱/۴ کیلوکالری برمول وجود داشت که نشان می‌دهد که این نانولوله‌ها در فرآیند جداسازی انانتیومرها موثر عمل می‌کنند. در این مطالعه، سیستم‌های مورد نظر به صورت منزوی بوده و دمای محیط در نظر گرفته نشده است (۳). همچنین قطر نانولوله به اندازه کافی بزرگ نبود تا دارو به راحتی بتواند در حالت‌های مختلف استقرار یابد که این موضوع به محدودیت محاسبات کوانتمی در تعداد اتم‌های مورد بررسی مربوط می شود. به علاوه، با انجام فرایند بهینه سازی با روش کوانتمی، به سختی می‌توان به کمینه سطح انرژی سامانه‌های مولکولی دست یافت و نیازمند اجرای شبیه سازی دینامیک مولکولی است.

در این طرح، به منظور بررسی امکان استفاده از نانولوله‌های کربنی، به عنوان جاذب‌های مورد استفاده در جداسازی انانتیومرها، شبیه سازی دینامیک مولکولی برای بررسی برهمکنش بین ایزومرهای ایبوپروفن و سطح بیرونی و داخلی نانولوله کربنی کایرال (۴, ۱۶) را مورد مطالعه قرار دادیم. شبیه سازی در شرایط محیطی (دما و حلال) انجام می‌شود. هدف اصلی کار حاضر محاسبه انرژی اتصال ایزومرهای ایبوپروفن در برهمکنش با نانولوله کایرال مورد نظر با توجه به پیکربندی‌های مختلف جذب، بود. اطلاعات دقیق‌تر در مورد روش‌های محاسباتی و همچنین نتایج به دست آمده، در بخش‌های بعدی به طورکامل بیان شده است.

مواد و روشها

در این مطالعه، عملکرد نانو لوله کربنی (۴ ، ۱۶) برای جداسازی انانتیومرهای ایبوپروفن با استفاده از شبیه سازی دینامیک مولکولی، مورد ارزیابی قرار گرفت. به علاوه، شبیه سازی دینامیک مولکولی برای تخمین انرژی‌های سامانه انانتیومر-نانولوله کربنی مورد استفاده قرار گرفت. شبیه سازی دینامیک مولکولی با استفاده از برنامه جامع کاربردی کریستال‌ها (General Utility Lattice Program :GULP) انجام شد.

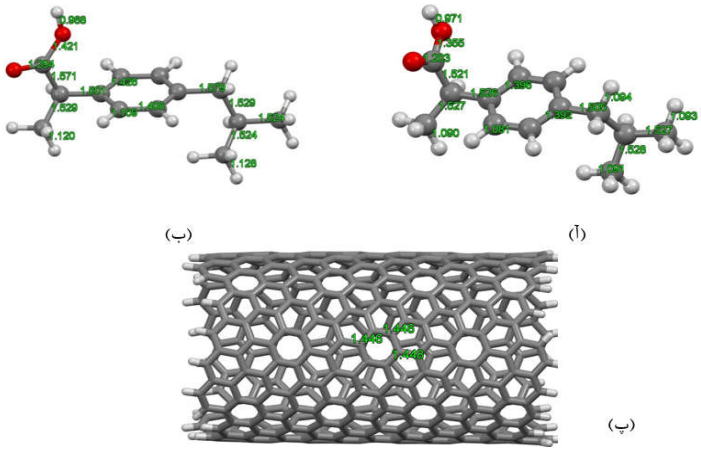
این برنامه بهینه سازی هندسی و شبیه سازی‌های دینامیک مولکولی مربوط به مولکول‌ها ، خوشه‌ها، سیستم‌های دو بعدی و سه بعدی را به وسیله طیف گسترده‌ای از مدل‌های پتانسیل که در زمینه‌های آلی و غیر آلی هستند، پشتیبانی می‌کند (۱۳). مدل‌های پتانسیل شامل مدل پوسته، اتم های جاسازی شده (برای فلزات) و مرتبه پیوند/ میدان‌های نیروی کنشگر می‌شوند. داشتن طیف وسیعی از مدل‌های پتانسیل به این معنی است که می‌توان ساختارهای متنوعی مانند زئولیت‌ها و غشاهای فلزی را بر روی بسترهای نیمه هادی طراحی کرد. در این طرح از میدان نیروی کنشگر (ReaxFF: Reactive Force Field) استفاده کردیم. در مرکز پتانسیل این میدان، یک رابطه مرتبه پیوند/مرتبه انرژی وجود دارد. مرتبه‌های پیوند از فاصله بین اتمی به دست آمده‌اند و در هر تکرار امکان تغییر اتصال وجود دارد. این مرتبه‌های پیوند در تمامی جملات ظرفیت گنجانده شده‌اند (به عنوان مثال توزیع انرژی‌های اتصال، مانند انرژی زاویه ظرفیت و زاویه پیچشی) که نشان می‌دهد مرتبه انرژی به مرتبه پیوند، وابسته است.

به علاوه میدان نیروی کنش‌گر، برهمکنش‌های غیرپیوندی بین تمام اتم‌ها را بدون توجه به نوع اتصال بین آنها توصیف می‌کند. با گنجاندن یک جمله حفاظتی در برهمکنش‌های واندروالسی و کولومبی، برهمکنش‌های غیر پیوندی کوتاه برد (دفعی / جذبی) که تعدادشان هم زیاد است، حذف شدند. میدان نیروی کنش گر با هدف ارائه یک پتانسیل قابل انتقال می‌تواند برای طیف گسترده‌ای از محیط‌های شیمیایی مورد استفاده قرار گیرد.

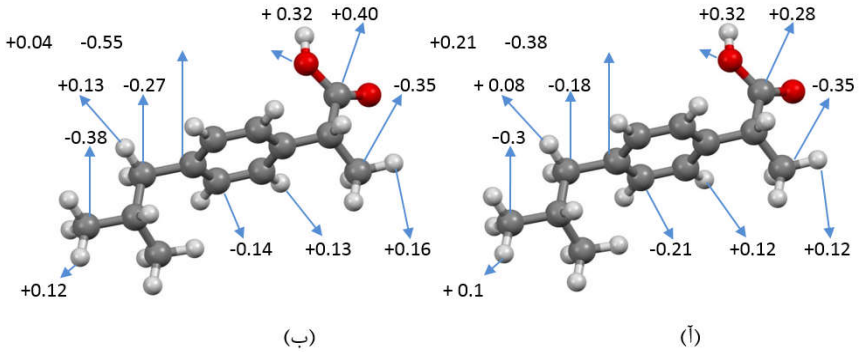
برای اطمینان از قابلیت انتقال آن، دستورالعمل کلی زیر پذیرفته شده است:

- عدم وجود انفصال در انرژی یا نیرو ، حتی در هنگام وقوع واکنش‌ها
- هر عنصر تنها به وسیله یک نوع میدان نیروی اتمی توصیف می‌شود.
- میدان‌های نیروی کنشگر اکسیژن در اکسیدهای فلزی و در مولکول‌های آلی، توسط مولفه‌های یکسانی توصیف می‌شوند.
- میدان نیروی کنش‌گر، اتم *سه وجهی* و *چهار وجهی* جداگانه برای کربن ندارد؛ این روش هیبریداسیون اتم‌ها را به وسیله محیط شیمیایی اطرافشان تعیین می‌کند.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.3.1.6]
[DOI: 10.29252/iau.30.3.227]



شکل۲. ساختار مولکولی بهینه شده (آ) ایبوپروفن راست‌گرد با استفاده از روش مکانیک کوانتمی DFT ، (ب) ایبوپروفن راست‌گرد با استفاده از روش مکانیک مولکولی و (پ) نانو لوله کربنی (۴، ۱۶) با استفاده از روش مکانیک مولکولی



شکل ۳. آنالیز بار مولکول ایبوپروفن راست‌گرد به روش (آ) مکانیک کوانتمی و (ب) کلاسیکی

- داشتن یک تعریف اولیه از مکان‌های احتمالی وقوع واکنش الزامی نیست، زیرا با توجه به دما و محیط شیمیایی مناسب، واکنش ها به صورت خود به خودی اتفاق می‌افتند (۱۴).
- مطالعات میدان نیروی کنش‌گر برای طیف وسیعی از مواد گزارش شده‌اند، از جمله هیدروکربن‌ها (۱۵)، نیترامین‌ها (۱۵)، سرامیک‌ها (۱۶)، سیلیسیم و اکسید سیلیسیم، فلزات و اکسیدهای فلزی (۱۵)، برهمکنش‌های هیدروکربن با فلز (۱۶) و هیدریدهای فلزی (۱۷).

پتانسیل میدان نیروی کنشگر حدود دو برابر سنگین‌تر از میدان‌های نیروی متعارف، مانند چارم و آمبر است، اما به طور قابل ملاحظه‌ای سریع‌تر از روش‌های محاسباتی کوانتمی آغازین (*ab initio*) است.

در این پژوهش، شبیه سازی دینامیک مولکولی در حجم ثابت و دمای ثابت (۳۰۰ درجه کلوین) انجام شد که توسط ترموستات آندرسن کنترل شد و دارای گام زمانی ثابت (۰/۵fs) است. برهمکنش‌های واندر والسی با فاصله منقطع ۱۲ آنگستروم صورت گرفتند. طرح جمع اوالد، برای توصیف برهمکنش‌های الکترواستاتیکی به کار رفت. هر سیستم طراحی شده به مدت ۱ *ns* شبیه سازی شد و داده‌ها در هر ps ۰/۰۵ جمع آوری شد. دمای سامانه بعد از حدود ps ۲۰ به تعادل رسید.

به منظور اعتبار سنجی روش مکانیک مولکولی میدان نیروی کنشگر در شبیه سازی دینامیک مولکولی، بهینه سازی ساختار مولکولی دارو و اندازه گیری مقدار بار مستقر بر روی هر اتم در انانتیومرهای ایبوپروفن توسط محاسبات کوانتمی انجام شد. محاسبات کوانتمی توسط نرم افزار اورکا (ORCA) و با استفاده از روش DFT و تابعی B3LYP و سری پایه TZVP انجام شد. اعتبار نتایج محاسبات کوانتمی و شبیه سازی دینامیک مولکولی مورد استفاده در این پژوهش در کارهای پژوهشی دیگر نشان داده شده است (۱۹،۱۸).

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.3.1.6]
[DOI: 10.29252/iau.30.3.227]

یافته‌ها

ابتدا خواص ساختاری انانتیومرهای ایبوپروفن و نانولوله کربنی (۴، ۱۶) بر پایه میدان نیروی کنشگر و به وسیله مکانیک مولکولی محاسبه شد. برای این منظور، یک نانو لوله کربنی کایرال شامل ۴۳۲ اتم کربن و ۴۰ اتم هیدروژن به عنوان نمونه مناسب، انتخاب شد.

ساختار مولکولی بهینه شده نانو لوله کربنی (۴، ۱۶) و ایبوپروفن راست گرد (R) در شکل ۲ نشان داده شده است. بهینه سازی ساختار مولکولی نانو لوله کربنی با استفاده از روش مکانیک مولکولی با پتانسیل کنشگر انجام شد (شکل۲-پ). نتایج نشان می‌دهند که طول پیوند محاسبه شده در توافق بسیار خوبی با مقادیر گزارش شده تجربی داشت و مقدار تجربی طول پیوند C-C برابر ۱/۴۴ آنگستروم بود (۲۱، ۲۰). نتایج محاسبات مولکول ایبوپروفن نیز نشان می‌دهد توافق بسیار خوبی میان روش مکانیک مولکولی و روش مکانیک کوانتمی DFT وجود دارد (شکل ۲).

همچنین آنالیز بار برای مولکول ایبوپروفن با استفاده از روش‌های مکانیک کوانتمی مولیکن (Mulliken) و کلاسیکی (QBO) انجام شد. نتایج نشان می‌دهند که توافق خوبی بین دو روش مزبور در اندازه گیری مقدار بار مستقر بر روی هر اتم در سیستم مولکولی مورد نظر وجود دارد. مقادیر بار اندازه گیری شده برای مولکول ایبوپروفن راست‌گرد در شکل ۳ نشان داده شده است.

بعد از بهینه سازی ساختارهای مولکولی سیستم‌های مورد نظر، برهمکنش میان مولکول ایبوپروفن و نانولوله کربنی بررسی شد. برای این منظور، دو حالت متفاوت برای مولکول ایبوپروفن برهمکنش دهنده در نظر گرفته شد. در حالت اول، مولکول ایبوپروفن در داخل نانولوله قرار داده شد و در حالت دوم به سطح خارجی نانولوله نزدیک شد.

نمایی از داروی ایبوپروفن نزدیک شده به نانولوله در داخل و سطح خارجی نانولوله در شکل ۴ نشان داده شده است.

در مرحله بعد، فرایند شبیه سازی دینامیک مولکولی برای مدل‌های ساخته شده انجام شد. نمودار دما-گام شبیه سازی برای نمونه، برای یکی از سیستم‌های طراحی شده، در نمودار ۱ نشان داده شده است. این نمودار بیانگر آن است که سیستم مولکولی مورد نظر بعد از نوسانات اولیه در دما به تعادل رسیده و با محیط هم دما می‌شود. در واقع نمودار مزبور نشان دهنده اجرای درست شبیه سازی مولکولی مورد نظر است و نتایج استخراج شده از آن دارای اعتبار کافی است.

نتایج انرژی کل سیستم نسبت به زمان شبیه سازی برای داروی متصل شده به سطح نانولوله برای انانتیومرهای R و S در نمودار ۲ نمایش داده شده است. منحنی‌های به دست آمده نشان می‌دهند که سیستم مورد نظر، بعد از حدود ۸۰۰۰ گام زمانی به تعادل ترمودینامیکی رسید. همچنین، تفاوتی در مقادیر انرژی کل سیستم برای انانتیومرهای R و S مشاهده نشد.

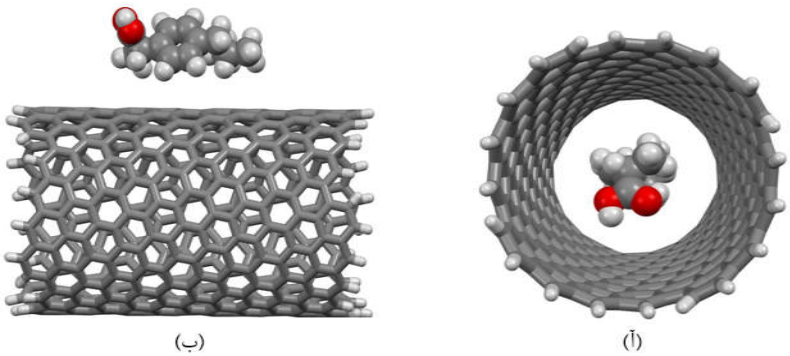
انرژی کل سیستم‌های نانولوله کربنی- انانتیومرهای R و S در حدود (kcal/mol ۸۹۸۲۴/۴۶-) ۳۸۹۵/۲۵- الکترون-ولت برآورد شد.

ساختار بهینه سازی شده برای انانتیومرهای مورد نظر جذب شده بر روی نانولوله در شکل ۵ نشان داده شده است. با توجه به شکل، نزدیک‌ترین فاصله تعادلی میان انانتیومرهای R و S و سطح نانولوله به ترتیب برابر ۲/۱۹۵ و ۲/۲۹۲ آنگستروم است. همچنین فاصله حلقه‌های آروماتیک در دارو و نانولوله به ترتیب برابر ۳/۲۷۸ و ۳/۰۶۴ آنگستروم است. فاصله کمتر هیدروژن در انانتیومر R از طرفی و فاصله بیشتر حلقه آن از سطح نانولوله از طرف دیگر سبب اندازه یکسان جاذبه میان دو انانتیومر شده و در نتیجه انرژی کل دو سیستم با یکدیگر برابر می‌شود.

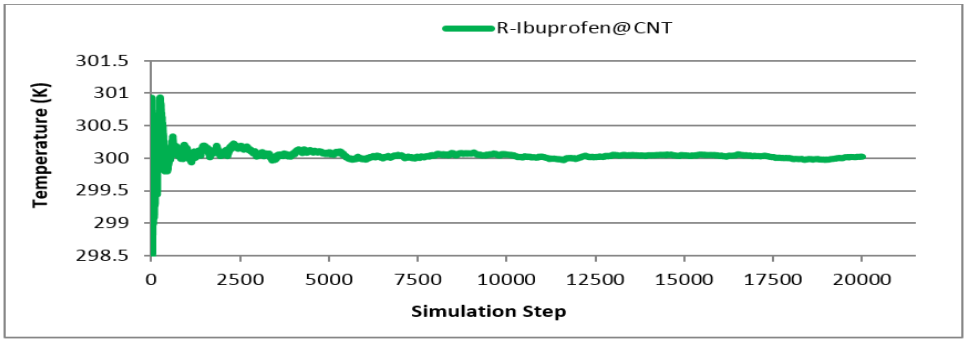
برهمکنش داروی کپسوله شده داخل نانولوله نشان می‌دهد که انرژی سامانه سیر نزولی داشت و بعد از ۷۰۰۰ گام زمانی به تعادل رسید (نمودار ۳). همچنین مشاهده می‌شود که برای ایبوپروفن داخل نانو لوله، سطح انرژی انانتیومر چپ‌گرد، نسبت به انانتیومر راست‌گرد پایین‌تر قرار می‌گیرد. بعد از اینکه سامانه به تعادل رسید، انرژی انانتیومر چپ‌گرد روی ۳۸۹۶/۳۰- الکترون-ولت ثابت شد، در حالی که انرژی انانتیومر راست گرد روی ۳۸۹۶/۲۵- الکترون-ولت ثابت ماند. این نشان می‌دهد که بین انرژی جذب انانتیومر چپ‌گرد و راست‌گرد حدود ۰/۵ الکترون ولت (۱۱/۵ کیلوکالری بر مول) اختلاف انرژی وجود دارد و این اختلاف انرژی، تا آخرین گام زمانی ادامه داشته و به همین صورت حفظ می‌شود.

ساختار مولکولی بهینه شده نشان می‌دهد هیدروژن‌های مولکول ایبوپروفن راست‌گرد در نزدیکترین فاصله تعادلی (۲/۲۵) آنگستروم، از سطح داخلی نانو لوله کربنی قرار گرفته، در حالی که اتم‌های هیدروژن مولکول ایبوپروفن چپ‌گرد در نزدیک‌ترین فاصله تعادلی (۲/۲۲) آنگستروم، از سطح داخلی نانو لوله قرار می‌گیرند. با توجه به وجود برهمکنش های جاذبه‌ای دوقطبی-پای (p) بین اتم‌های هیدروژن و سطح داخلی نانولوله، هرچه فاصله تعادلی هیدروژن‌های دارو از

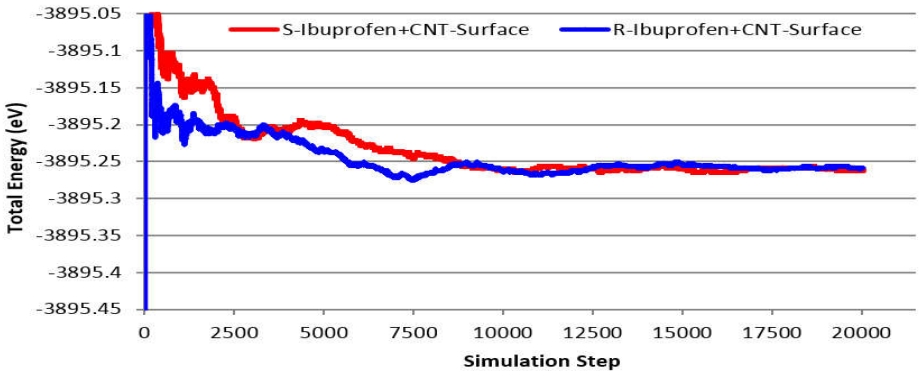
[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.3.1.6]
[DOI: 10.29252/iau.30.3.227]



شکل ۴. نمایی از داروی ایبوپروفن نزدیک شده به نانولوله ، درسطح داخلی (آ) و خارجی (ب) نانولوله



نمودار۱. دمای سیستم ایبوپروفنونانو لوله کربنی (۱۶،۴)



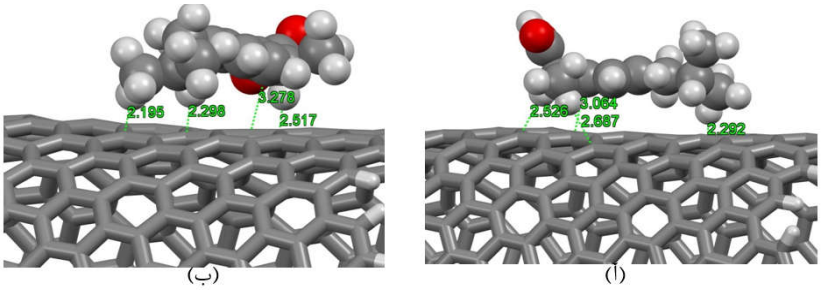
نمودار۲. ترازهای انرژی انانتیومر راست‌گرد و انانتیومر چپ‌گرد ایبوپروفن در برهمکنش با سطح خارجی نانو لوله کربنی (۱۶،۴).

سطح داخلی نانو لوله کمتر باشد، جذب بهتری صورت می‌گیرد. فواصل تعادلی مشاهده شده نشان می‌دهد که فاصله پیوندی اتم‌های هیدروژن انانتیومر چپ‌گرد ایبوپروفن، از دیواره داخلی نانو لوله کربنی، نسبت به انانتیومر راست‌گرد کمتر است (شکل ۶).

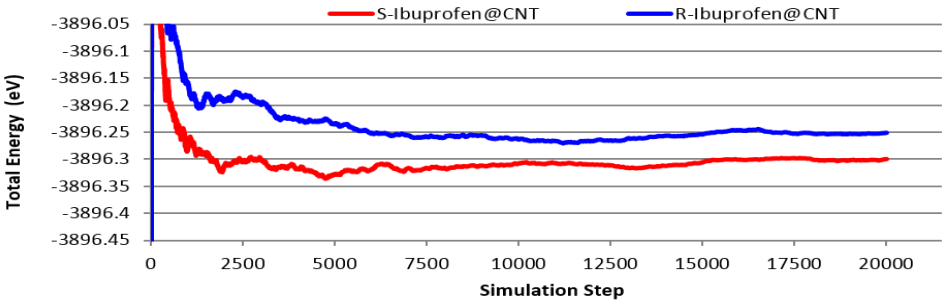
به علاوه ، با وجود برهمکنش‌های پای (p) بین حلقه فنیل دارو و حلقه نانولوله، نیروی جاذبه قابل توجهی بین دارو و نانولوله بر قرار می‌شود. در واقع فاصله کمتر حلقه فنیل دارو نسبت به سطح نانولوله باعث جذب بیشتر آن خواهد شد. ساختار بهینه شده نشان می‌دهد ، فاصله تعادلی بین حلقه‌های آروماتیک و نانو لوله در انانتیومر چپ‌گرد ۳/۲۹ آنگستروم و در انانتیومر راست‌گرد ۳/۵۱ آنگستروم است. این فاصله در انانتیومر چپ‌گرد نسبت به انانتیومر راست‌گرد کمتر است که عاملی موثر در جاذبه قوی‌تر بین این انانتیومر و نانولوله و در نتیجه سطح انرژی پایین‌تر کمپلکس است (شکل ۷).

از طرف دیگر، اکسیژن‌های مولکول ایبوپروفن دارای جفت الکترون ناپیوندی و حلقه نانو لوله کربنی نیز دارای الکترونهای پای است که سبب ایجاد دافعه بین اکسیژن‌ها و حلقه نانو لوله می‌شود. در نتیجه، فاصله بیشتر اکسیژن‌ها با سطح

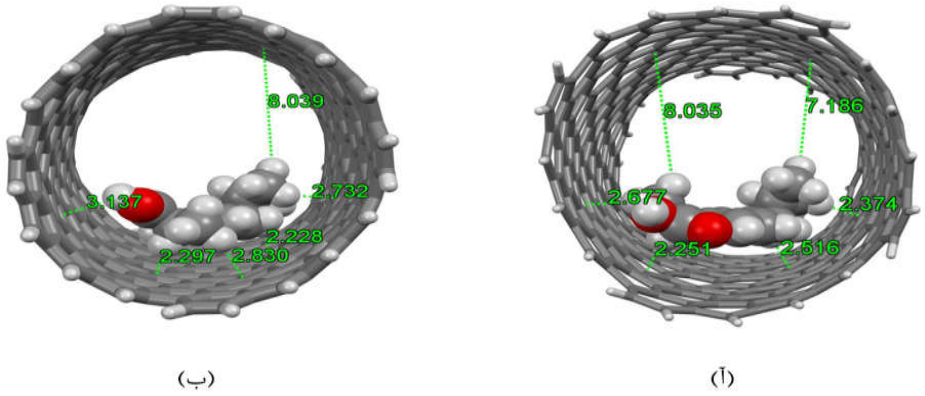
[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.3.1.6]
[DOI: 10.29252/iau.30.3.227]



شکل۵. ساختار بهینه سازی شده برای انانتیومرهای چپ‌گرد (آ) و راست‌گرد (ب)



نمودار۳. ترازهای انرژی انانتیومر راست‌گرد و انانتیومر چپ‌گرد ایبوپروفن در برهمکنش با سطح داخلی نانو لوله کربنی (۱۶،۴)



شکل ۶. ساختار ایبوپروفن راست گرد (آ) و چپ گرد (ب) در برهمکنش با سطح داخلی نانو لوله کربنی (۱۶،۴) بعد از بهینه سازی به وسیله میدان نیروی کنشگر

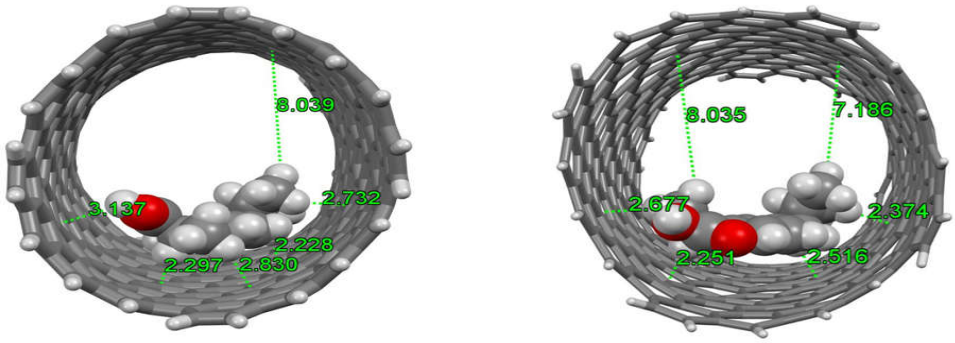
لوله، منجر به جذب بهتر دارو خواهد شد. فاصله اکسیژن‌ها و حلقه فنیل ایبوپروفن راست‌گرد و چپ‌گرد از سطح داخلی نانو لوله، در شکل ۸ نشان داده شده است. نزدیک‌ترین فاصله تعادلی بین اتم‌های اکسیژن از سطح داخلی نانولوله در انانتیومر راست‌گرد ایبوپروفن ۲/۷۳ آنگستروم و در انانتیومر چپ‌گرد ۳/۵۵ آنگستروم است. این فاصله در انانتیومر چپ‌گرد نسبت به انانتیومر راست‌گرد بیشتر است و در نتیجه سطح انرژی این سیستم پایین‌تر است.

در ادامه، خواص ساختاری نانو لوله کربنی و قطر دهانه نانو لوله در برهمکنش با مولکول ایبوپروفن، بعد از بهینه سازی سامانه مورد بررسی قرار گرفت. در شکل ۳ قطر دهانه نانو لوله بعد از بهینه سازی سامانه از بالا به پایین و از چپ به راست، نشان داده شده است. مشاهده می‌شود که قطر نانولوله تحت تاثیر داروی کپسوله شده در داخل آن تغییر می‌کند.

بحث

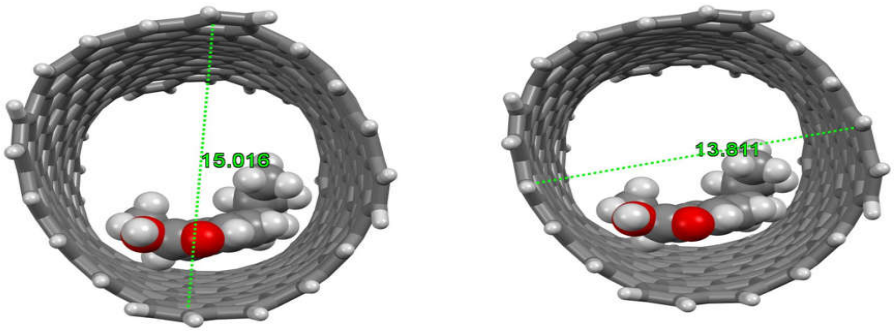
به طور کلی با توجه به اینکه، بین انرژی جذب انانتیومرهای جذب شده در داخل نانو لوله کربنی (۴، ۱۶) اختلاف کافی وجود دارد، می‌توان انتظار داشت که این نانولوله در فرآیند جداسازی انانتیومرها موثر عمل کند. با توجه به عملکرد نانولوله کربنی در جداسازی ایزومرهای دارویی، حداقل اختلاف

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.3.1.6]
[DOI: 10.29252/iau.30.3.227]



(ب) (آ)

شکل ۷. فاصله اتم‌های اکسیژن و حلقه فنیل ایبوپروفن راست‌گرد (آ) و چپ‌گرد (ب) در برهمکنش با سطح داخلی نانو لوله کربنی (۱۶،۴) بعد از بهینه سازی به وسیله میدان نیروی کنشگر



(ب) (آ)

شکل ۸. قطر دهانه نانولوله بعد از بهینه سازی سیستم (آ) از چپ به راست و (ب) از بالا به پایین.

جدول ۱. انرژی کل سیستم راست‌گرد، انرژی کل سیستم چپ‌گرد واختلاف انرژی جذب انانتیومرها

	انرژی کل سیستم راست‌گرد	انرژی کل سیستم چپ‌گرد	اختلاف انرژی انانتیومرها
سطح خارجی نانولوله	-۸۹۸۲۴/۴۶	-۸۹۸۲۴/۴۶	۰/۰
سطح داخلی نانولوله	-۸۹۸۴۷/۵۲	-۸۹۸۴۸/۶۸	۱۱/۵۳

انرژی لازم برای جداسازی موثر برابر ۰/۱کیلوکالری بر مول یا ۰/۰۰۴ الکترون ولت است (۲۲). اختلاف انرژی جذب برای انانتیومرهای جذب شده در داخل نانو لوله کربنی انتخاب شده، برابر ۰/۵ الکترون ولت است که این اختلاف انرژی برای جداسازی موثر، کافی است.

برهمکنش نانو لوله کربنی با ایبوپروفن چپ‌گرد، در تمام ساختارهای بهینه شده به صورتی بود که اتم‌های اکسیژن از سطح داخلی نانو لوله دورتر و حلقه دارو به حلقه نانو لوله نزدیک‌تر بود. همان طور که بیان شد فاصله کمتر حلقه فنیل دارو، با سطح داخلی نانولوله باعث جذب بیشتر انانتیومرها می‌شود، زیرا برهمکنش‌های پای (p) بین حلقه فنیل دارو و حلقه نانو لوله، وجود دارد. همچنین بین اکسیژن‌های مولکول ایبوپروفن و حلقه نانو لوله دافعه وجود دارد، زیرا اکسیژن‌ها دارای جفت الکترون ناپیوندی و حلقه نانو لوله کربنی دارای الکترون‌های پای است. در نتیجه فاصله بیشتر اکسیژن‌ها منجر به جذب بهتر دارو می‌شود. این مساله باعث می‌شود که سطح انرژی سامانه ایبوپروفن چپ‌گرد در همه موارد نسبت به ایبوپروفن راست‌گرد، پایین‌تر باشد و در نتیجه این سامانه نسبت به سامانه ایبوپروفن چپ‌گرد پایدارتر باشد (جدول ۱). بین انرژی جذب جفت انانتیومرهای مولکولی، در برهمکنش با سطح خارجی این نانو لوله، تفاوتی وجود نداشت. در نتیجه

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.3.1.6]
[DOI: 10.29252/iau.30.3.227]

سطح خارجی نانو لوله کربنی (۴، ۱۶) به عنوان جاذب مناسب برای جذب یک انانتیومر خاص موثر عمل نخواهد کرد.

REFERENCES

1. Von Heeren F, Thormann W. Capillary electrophoresis in clinical and forensic analysis. Electrophoresis 1997;18:2415–26.

2. Naylor S, Benson LM, Tomlinson AJ. Application of capillary electrophoresis and related techniques to drug metabolism studies. J Chromatogr A 1996;735:415–38.

3. Soleymani E, Alinezhad H, Ganji MD, Tajbakhsh M. Enantioseparation performance of CNTs as chiral selectors for the separation of ibuprofen isomers: A dispersion corrected DFT study. J Mater Chem B 2017;5:6920–9.

4. Hutt AJ, Valentová J. The chiral switch: The development of single enantiomer drugs from racemates. Acta Fac Pharm Univ Comenianae 2003;50:7–23.

5. Johannsen M. Separation of enantiomers of ibuprofen on chiral stationary phases by packed column supercritical fluid chromatography. J Chromatogr A 2001;937:135–8.

6. Schurig V. Separation of enantiomers by gas chromatography. J Chromatogr A 2001;906:275–99.

7. Scriba GKE. Review Pharmaceutical and biomedical applications of chiral capillary electrophoresis and capillary electrochromatography : an update. Electrophoresis 2003;2409–21.

8. Gallardo A, Roman JS, Barbas C, Cifuentes A, Simo C. Fast and sensitive capillary electrophoresis method to quantitatively monitor ibuprofen enantiomers released from polymeric drug. J Chromatogr B 2002;767:35–43.

9. Cizmáriková R, Valentová J, Hutta JA. Adrenergic beta-receptor blockers--a group of chiral drugs: enantioseparation in the group of beta-blockers. Ceska Slov Farm 2004; 53:9-17.

10. Bianco A, Kostarelos K, Prato M. Applications of carbon nanotubes in drug delivery. Curr Opin Chem Biol 2005;9:674–9.

11. Wright MR, Sattari S, Brocks DR, Jamali F. Improved high-performance liquid chromatographic assay method for the enantiomers of ibuprofen. J Chromatogr B Biomed Sci Appl 1992;583:259–65.

12. Shen TY. Perspectives in nonsteroidal anti-inflammatory agents. Angew Chem Int Ed Engl 1972;11: 460-472.

13. Esfandiarpoor S, Fazli M, Ganji MD. Reactive molecular dynamic simulations on the gas separation performance of porous graphene membrane. Sci Rep 2017;7:1–12.

14. Mueller JE, van Duin ACT, Goddard WA. Development and validation of ReaxFF reactive force field for hydrocarbon chemistry catalyzed by nickel. J Phys Chem C 2010;114:4939–49.

15. Gardam M, McGeer A, Mertz D. Portable ultraviolet light surface-disinfecting devices for prevention of hospital-acquired infections: a health technology assessment. Ont Health Technol Assess Ser 2018;18:1-73.

16. van Duin ACT, Dasgupta S, Lorant F, Goddard WA. ReaxFF: A reactive force field for hydrocarbons. J Phys Chem A. 2001;105:9396–409.

17. Cheung S, Deng W-Q, Duin ACT, Goddard WA. ReaxFF MgH Reactive Force Field for Hydride Systems. J Phys Chem A 2005;109:851–9.

18. Liu H, Chen Z, Dai S, Jiang DE. Selectivity trend of gas separation through nanoporous graphene. J Solid State Chem 2015;224:2–6.

19. Neese F. Software update: the ORCA program system, version 4.0. Wires Computational Molecular Science 2018;8:1327.

20. Saito R, Dresselhaus G, Dresselhaus MS. Trigonal warping effect of carbon nanotubes. Phys Rev B 2000;61:2981–90.

21. Jorio A, Saito R, Hafner JH, Lieber CM, Hunter M, McClure T, et al. Structural determination of isolated single-wall carbon nanotubes by resonant raman scattering. Phys Rev Lett 2001;86:1118–21.

22. Power TD, Skoulidas AI, Sholl DS. Can chiral single walled carbon nanotubes be used as enantiospecific adsorbents? J Am Chem Soc 2002;124:1858–9.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.3.1.6]
[DOI: 10.29252/iau.30.3.227]