

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

Melahatsadat Rasoolidanesh<sup>1</sup>, Masoud Darvish Ganji<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nanochemistry, Faculty of Pharmaceutical Chemistry, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Department of Chemistry, Qaemshahr Branch, Islamic Azad University, Qaemshahr, Iran

### 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

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

ملاحظ سادات رسولی دانش<sup>۱</sup>، مسعود درویش گنجی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> دانشکده شیمی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، تهران، ایران  
<sup>۲</sup> دانشکده شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قائم شهر، مازندران، قائم شهر، ایران

### چکیده

**سابقه و هدف:** جداسازی آنانتیومرهای 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 (۱۶،۴)، برای جداسازی آنانتیومرهای 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 (۱۶، ۴) برای جداسازی آنانتیومرهای ایبوپروفن با استفاده از شبیه سازی دینامیک مولکولی ارزیابی شد. به علاوه، از محاسبات کوانتومی به منظور بهینه سازی ساختار مولکولی دارو و مقدار بار هر اتم در آنانتیومرهای ایبوپروفن استفاده شد.

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

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

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

### مقدمه

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 آنانتیومرهای R و S برهمکنش می‌دهند. بنابراین تاثیر دو آنانتیومر R و S بر بدن متمایز است. تقریباً نیمی از داروها به صورت مخلوط راسمیک ((مخلوط مساوی از هر دو آنانتیومر (R و S)) عرضه می‌شوند، در حالی که تنها یکی از این آنانتیومرها در بدن تاثیر دارویی دارد و آنانتیومر دیگر نه تنها ویژگی درمانی ندارد بلکه در اغلب موارد دارای عوارض جانبی است و حتی در بعضی موارد، اثرات سمی دارد (۱، ۲).

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

آنانتیومرهای راست‌گرد (R) و چپ‌گرد (S) داروهای کایرال، خواص فیزیکی و شیمیایی مشابهی دارند و عملکردشان در تمامی واکنش‌های فیزیکی و شیمیایی یکسان است، اما در برهمکنش با یک ترکیب فعال نوری، متفاوت عمل می‌کنند. آنانتیومرهای مختلف از نظر فعالیت‌های بیولوژیکی، متابولیسم، خواص فارماکودینامیکی و فارماکوکینتیکی قابلیت‌های بسیار

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

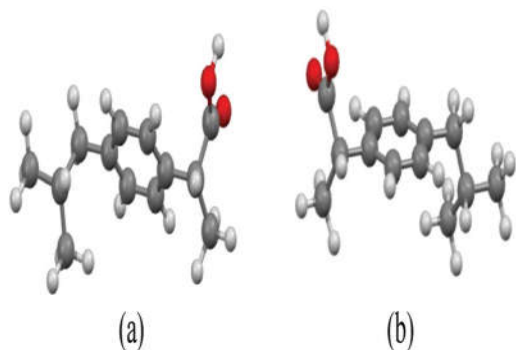
تاریخ دریافت مقاله: ۹۸/۱/۲۴

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۸/۴/۱۱

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 دو انانتیومر 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 عمدتاً 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 (۱۱، ۱۲). 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 نانولوله‌های کربنی در جداسازی انانتیومرها به عنوان گزینه‌های کایرال برای جداسازی ایزومرهای ایبوپروفن با استفاده از محاسبات کوانتومی مورد بررسی قرار گرفت (۳). در مطالعه مذکور، قابلیت نانولوله‌های کربنی کایرال (۵، ۱۰) - نقص دار و بدون نقص - در جدا سازی ایزومرهای کایرال

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 (فرآیند‌های 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 روش‌های 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، می‌توان 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

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، اتم‌های 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 کنشگر 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:

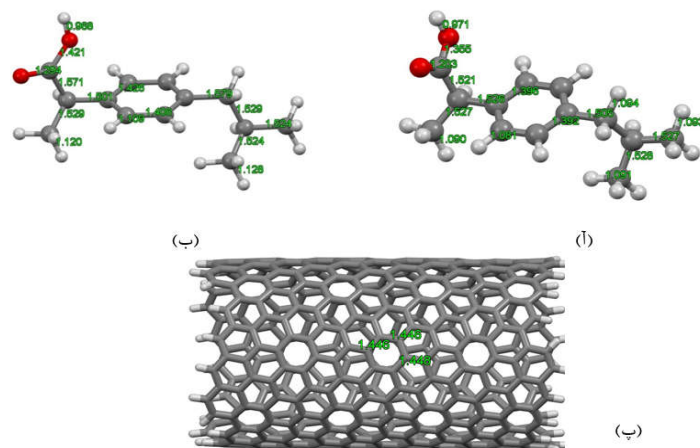
- عدم وجود انفصال در انرژی یا نیرو، حتی در هنگام وقوع واکنش‌ها
- هر عنصر تنها به وسیله یک نوع میدان نیروی اتمی توصیف می‌شود.
- میدان‌های نیروی کنشگر اکسیژن در اکسیدهای فلزی و در مولکول‌های آلی، توسط مولفه‌های یکسانی توصیف می‌شوند.
- میدان نیروی کنشگر، اتم سه وجهی و چهار وجهی جداگانه برای کربن ندارد؛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

راست‌گرد و چپ‌گرد ایبوپروفن مورد بررسی قرار گرفت و برهمکنش بین دو آنانتیومر 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 آنانتیومرهای ایبوپروفن هستند. بین جفت آنانتیومرهای در نظر گرفته شده اختلاف انرژی حدود ۱/۴ کیلوکالری برمول وجود داشت که نشان می‌دهد که این نانولوله‌ها در فرآیند جداسازی آنانتیومرها 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 کوانتومی در تعداد اتم‌های مورد بررسی مربوط می‌شود. به علاوه، با انجام فرایند بهینه سازی با روش کوانتومی، به سختی می‌توان به کمینه سطح انرژی سامانه‌های مولکولی دست یافت و نیازمند اجرای شبیه سازی دینامیک مولکولی است.

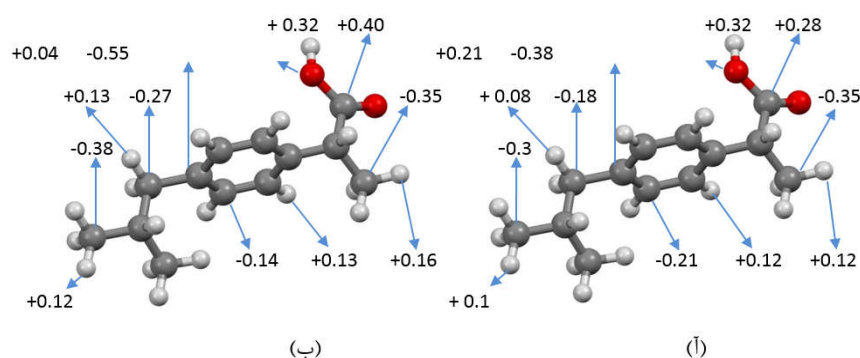
در این طرح، به منظور بررسی امکان استفاده از نانولوله‌های کربنی، به عنوان جاذب‌های مورد استفاده در جداسازی آنانتیومرها، شبیه سازی دینامیک مولکولی برای بررسی برهمکنش بین ایزومرهای ایبوپروفن و سطح بیرونی و داخلی نانولوله کربنی کایرال (۴، ۱۶) را مورد مطالعه قرار دادیم. شبیه سازی در شرایط محیطی (دما و حلال) 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 طور کامل بیان شده است.

## مواد و روشها

در این مطالعه، عملکرد نانو لوله کربنی (۴، ۱۶) برای جداسازی آنانتیومرهای ایبوپروفن با استفاده از شبیه سازی دینامیک مولکولی، مورد ارزیابی قرار گرفت. به علاوه، شبیه سازی دینامیک مولکولی برای تخمین انرژی‌های سامانه آنانتیومر-نانولوله کربنی مورد استفاده قرار گرفت. شبیه سازی دینامیک مولکولی با استفاده از برنامه جامع کاربردی



شکل ۲. ساختار مولکولی بهینه شده (آ) ایبوپروفن راست‌گرد با استفاده از روش مکانیک کوانتومی 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 کوانتومی و (ب) کلاسیکی

است. برهمکنش‌های واندروالسی با فاصله منقطع  $(\approx 5\text{Å})$  ۱۲ آنگستروم صورت گرفتند. طرح جمع اوالد، برای توصیف برهمکنش‌های الکترواستاتیکی به کار رفت. هر سیستم طراحی شده به مدت  $1\text{ ns}$  شبیه‌سازی شد و داده‌ها در هر  $ps$  به  $0.5$  جمع آوری شد. دمای سامانه بعد از حدود  $20\text{ ps}$  به تعادل رسید.

به منظور اعتبار سنجی روش مکانیک مولکولی میدان نیروی کنشگر در شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، بهینه‌سازی ساختار مولکولی دارو و اندازه‌گیری مقدار بار مستقر بر روی هر اتم در آناتیوم‌های ایبوپروفن توسط محاسبات کوانتومی انجام شد. محاسبات کوانتومی توسط نرم‌افزار اورکا (ORCA) و با استفاده از روش DFT و تابعی B3LYP و سری پایه TZVP انجام شد. اعتبار نتایج محاسبات کوانتومی و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی مورد استفاده در این پژوهش در کارهای پژوهشی دیگر نشان داده شده است (۱۸، ۱۹).

- داشتن یک تعریف اولیه از مکان‌های احتمالی وقوع واکنش الزامی نیست، زیرا با توجه به دما و محیط شیمیایی مناسب، واکنش‌ها 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 کوانتومی آغازین (*ab initio*) است. در این پژوهش، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی در حجم ثابت و دمای ثابت (۳۰۰ درجه کلوین) انجام شد که توسط ترموستات آندرسن کنترل شد و دارای گام زمانی ثابت

## یافته‌ها

ابتدا خواص ساختاری آنانتیومرهای 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 (شکل ۲-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 کوانتومی DFT وجود دارد (شکل ۲).

همچنین آنالیز بار برای مولکول ایبوپروفن با استفاده از روش‌های مکانیک کوانتومی 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 راست گرد 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.

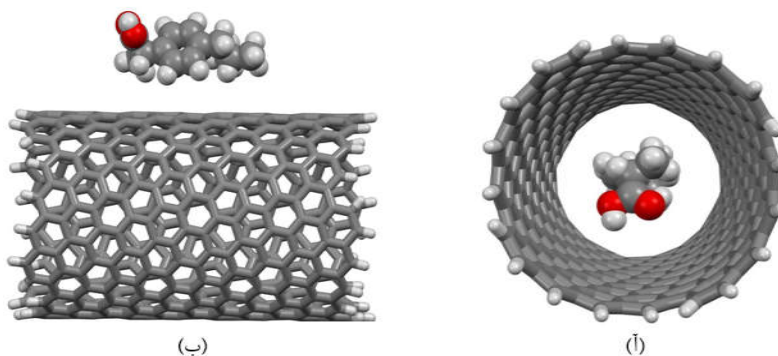
نتایج انرژی کل سیستم نسبت به زمان شبیه سازی برای داروی متصل شده به سطح نانولوله برای آنانتیومرهای R و S در نمودار ۲ نمایش داده شده است. منحنی‌های به دست آمده نشان می‌دهند که سیستم مورد نظر، بعد از حدود ۸۰۰۰ گام زمانی به تعادل ترمودینامیکی رسید. همچنین، تفاوتی در مقادیر انرژی کل سیستم برای آنانتیومرهای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

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

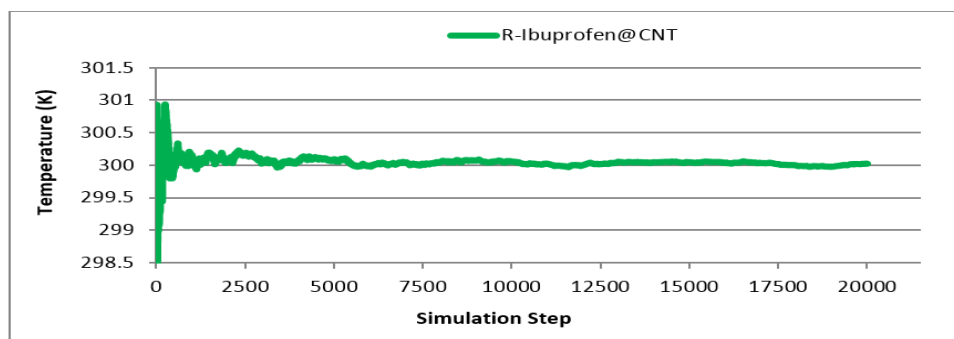
ساختار بهینه سازی شده برای آنانتیومرهای مورد نظر جذب شده بر روی نانولوله در شکل ۵ نشان داده شده است. با توجه به شکل، نزدیک‌ترین فاصله تعادلی میان آنانتیومرهای R و S و سطح نانولوله به ترتیب برابر  $۲/۱۹۵$  و  $۲/۲۹۲$  آنگستروم است. همچنین فاصله حلقه‌های آروماتیک در دارو و نانولوله به ترتیب برابر  $۳/۲۷۸$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

برهمکنش داروی کیسوله 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 آنانتیومر چپ‌گرد، نسبت به آنانتیومر راست گرد پایین‌تر قرار می‌گیرد. بعد از اینکه سامانه به تعادل رسید، انرژی آنانتیومر چپ‌گرد روی  $۳۸۹۶/۳۰$  الکترون-ولت ثابت شد، در حالی که انرژی آنانتیومر راست گرد روی  $۳۸۹۶/۲۵$  الکترون-ولت ثابت ماند. این نشان می‌دهد که بین انرژی جذب آنانتیومر چپ‌گرد و راست گرد 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.

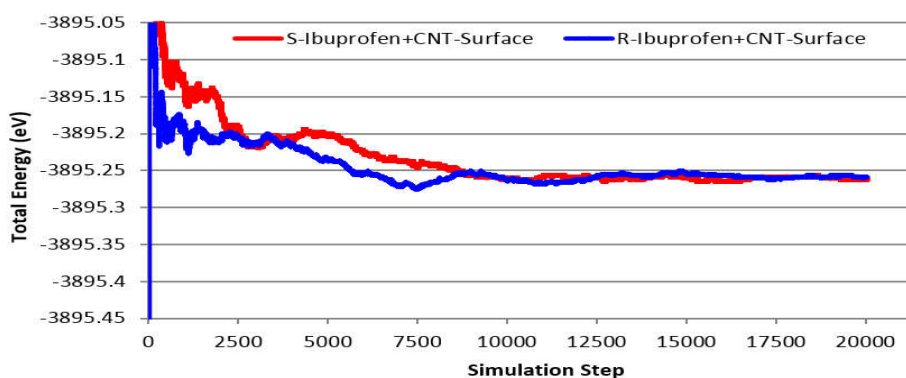
ساختار مولکولی بهینه شده نشان می‌دهد هیدروژن‌های مولکول ایبوپروفن راست گرد در نزدیکترین فاصله تعادلی ( $۲/۲۵$ ) آنگستروم، از سطح داخلی نانو لوله کربنی قرار گرفته، در حالی که اتم‌های هیدروژن مولکول ایبوپروفن چپ‌گرد در نزدیک‌ترین فاصله تعادلی ( $۲/۲۲$ ) آنگستروم، از سطح داخلی نانو لوله قرار می‌گیرند. با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



شکل ۴. نمایی از داروی ایبوپروفن نزدیک شده به نانولوله، در سطح داخلی (ا) و خارجی (ب) نانولوله



نمودار ۱. دمای سیستم ایبوپروفن@نانولوله کربنی (۱۶،۴)



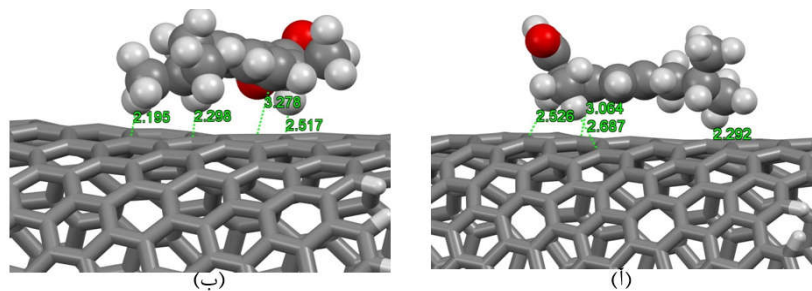
نمودار ۲. ترازهای انرژی آنانتیومر راست‌گرد و آنانتیومر چپ‌گرد ایبوپروفن در برهمکنش با سطح خارجی نانو لوله کربنی (۱۶،۴).

بین حلقه‌های آروماتیک و نانو لوله در آنانتیومر چپ‌گرد ۳/۲۹ آنگستروم و در آنانتیومر راست‌گرد ۳/۵۱ آنگستروم است. این فاصله در آنانتیومر چپ‌گرد نسبت به آنانتیومر راست‌گرد کمتر است که عاملی موثر در جاذبه قوی‌تر بین این آنانتیومر و نانولوله و در نتیجه سطح انرژی پایین‌تر کمپلکس است (شکل ۷).

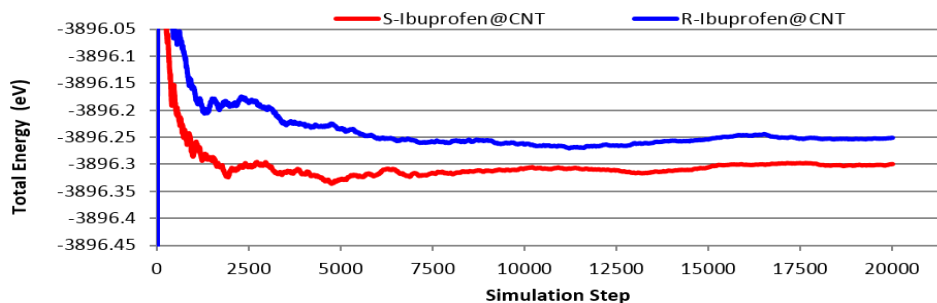
از طرف دیگر، اکسیژن‌های مولکول ایبوپروفن دارای جفت الکترون ناپیوندی و حلقه نانو لوله کربنی نیز دارای الکترونیهای پای است که سبب ایجاد دافعه بین اکسیژن‌ها و حلقه نانو لوله می‌شود. در نتیجه، فاصله بیشتر اکسیژن‌ها با سطح

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

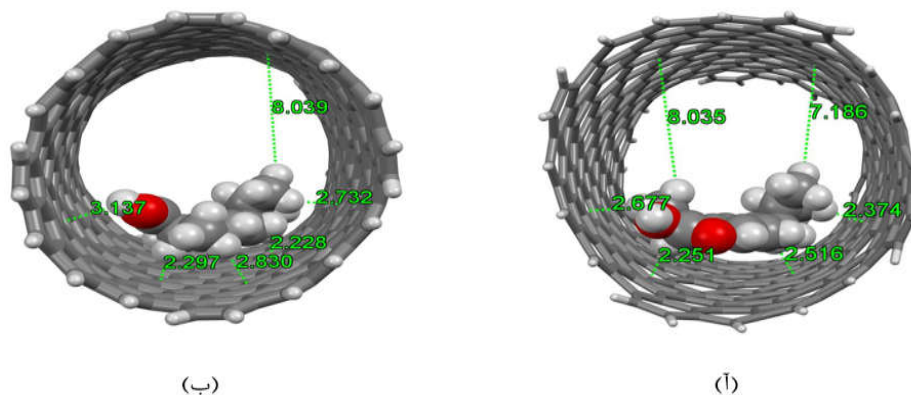
به علاوه، با وجود برهمکنش‌های پای (p) بین حلقه فنیل دارو و حلقه نانولوله، نیروی جاذبه قابل توجهی بین دارو و نانولوله برقرار می‌شود. در واقع فاصله کمتر حلقه فنیل دارو نسبت به سطح نانولوله باعث جذب بیشتر آن خواهد شد. ساختار پهنه شده نشان می‌دهد، فاصله تعادلی



شکل ۵. ساختار بهینه سازی شده برای آنانتیومرهای چپ گرد (آ) و راست گرد (ب)



نمودار ۳. ترازهای انرژی آنانتیومر راست گرد و آنانتیومر چپ گرد 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

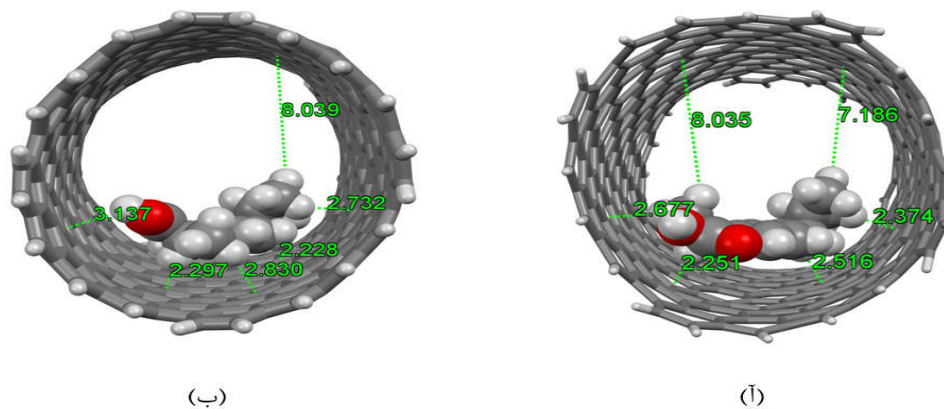
بعد از بهینه سازی سامانه از بالا به پایین و از چپ به راست، نشان داده شده است. مشاهده می شود که قطر نانولوله تحت تاثیر داروی کپسوله شده در داخل آن تغییر می کند.

### بحث

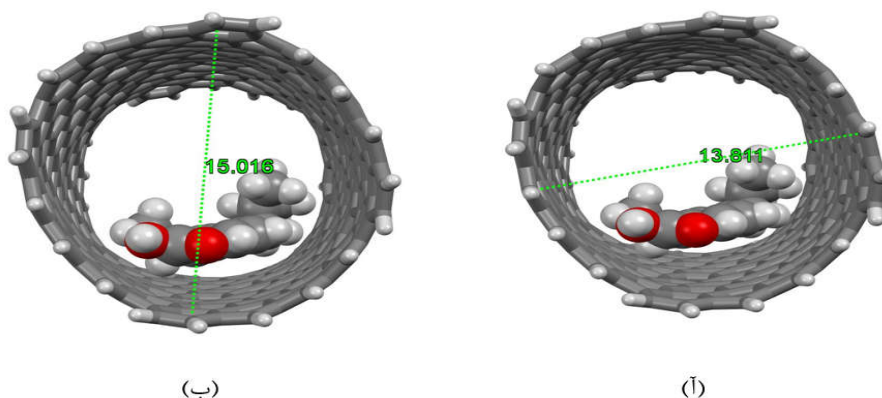
به طور کلی با توجه به اینکه، بین انرژی جذب آنانتیومرهای جذب شده در داخل نانو لوله کربنی (۱۶،۴) اختلاف کافی وجود دارد، می توان انتظار داشت که این نانولوله در فرآیند جداسازی آنانتیومرها موثر عمل کند. با توجه به عملکرد نانولوله کربنی در جداسازی ایزومرهای دارویی، حداقل اختلاف

لوله، منجر به جذب بهتر دارو خواهد شد. فاصله اکسیژن ها و حلقه فنیل ایبوپروفن راست گرد و چپ گرد از سطح داخلی نانو لوله، در شکل ۸ نشان داده شده است. نزدیک ترین فاصله تعادلی بین اتم های اکسیژن از سطح داخلی نانولوله در آنانتیومر راست گرد ایبوپروفن ۲/۷۳ آنگستروم و در آنانتیومر چپ گرد ۳/۵۵ آنگستروم است. این فاصله در آنانتیومر چپ گرد نسبت به آنانتیومر راست گرد بیشتر است و در نتیجه سطح انرژی این سیستم پایین تر 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



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



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 و اختلاف انرژی جذب انانتیومرها

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

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

انرژی لازم برای جداسازی موثر برابر ۰/۱ کیلوکالری بر مول یا ۰/۰۴ 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 فنیل نزدیک‌تر بود. همان‌طور 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

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. Esfandiarpour 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.