

## Investigation of hydralazine drug adsorption on functionalized single-walled carbon nanotubes by density functional theory (DFT) method

Kimia Maleki<sup>1</sup>, Shahla Hamedani<sup>2</sup>

<sup>1</sup> PharmD, Pharmaceutical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Assistant Professor, Department of Basic Sciences, Abhar Branch, Islamic Azad University, Abhar, Iran

### Abstract

**Background:** In recent years, advances in nanotechnology presents opportunities to overcome limitations in targeted drug delivery. Nano drug carriers have the ability to change the pharmacokinetics of drugs and can improve efficacy and reduce side effects. The objective of the present work is to study the interaction of Hydralazine with functionalized carbon nanotubes by performing density functional theory calculations.

**Materials and methods:** The behavior of hydralazine molecule adsorbed onto functionalized SWCNT was examined. The calculations were performed by Gaussian 09 software, using B3LYP density functional theory at the 6-31G\* level.

**Results:** The optimized structures were used to calculate the adsorption energy, highest occupied molecular orbital (HOMO), lowest unoccupied molecular orbital (LUMO), graphs of density of states, reactivity indexes, parameters of atoms in molecules, thermodynamic properties and molecular electrostatic potential were discussed.

**Conclusion:** Analysis of thermodynamic functions and adsorption energy showed that the complex formed is stable. Furthermore, based on the results of bonding characteristic analysis, it was observed a hydrogen bond formed between hydralazine and functionalized CNT and this type of functionalized carbon nanotube was expected to be suitable nanocarrier for delivery of hydralazine to target cells.

**Keywords:** *Adsorption, Carbon Nanotubes, Hydralazine, Density Functional Theory.*

**Cited as:** Maleki K, Hamedani Sh. Investigation of hydralazine drug adsorption on functionalized single-walled carbon nanotubes by density functional theory (DFT) method. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2022; 32(3): 272-280.

**Correspondence to:** Shahla Hamedani

**Tel:** +98 9104962149

**E-mail:** sh\_hamedani2004@yahoo.com

**ORCID ID:** 0000-0002-3575-4692

**Received:** 27 Oct 2021; **Accepted:** 10 Apr 2022

## بررسی جذب داروی هیدرالازین بر روی نانولوله‌های کربنی تک لایه عامل‌دار شده با استفاده از تئوری تابعیت چگالی

کیمیا ملکی<sup>۱</sup>، شهلا همدانی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> دکتری داروسازی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران  
<sup>۲</sup> استادیار، گروه علوم پایه، ابهر، دانشگاه آزاد اسلامی، ابهر، ایران

### چکیده

**سابقه و هدف:** خواص منحصر به فرد فیزیکی و شیمیایی نانوساختارهای کربنی در سال‌های اخیر باعث به وجود آمدن فرصت‌هایی برای از بین بردن محدودیت‌های دارورسانی هدفمند شده است. حامل‌های نانویی با تغییر خصوصیات فارماکوکینتیک دارو باعث بهبود عملکرد دارو و کاهش عوارض جانبی آن می‌شوند. پژوهش حاضر، با هدف بررسی برهمکنش بین داروی هیدرالازین و نانولوله‌های کربنی عامل‌دار، با استفاده از محاسبات تئوری تابعیت چگالی انجام شد.

**روش بررسی:** عملکرد نانو ساختارهای کربنی برای جذب داروی هیدرالازین بر روی نانولوله‌های کربنی عامل‌دار شده با گروه عاملی کربوکسیلی با استفاده از محاسبات کوانتومی مورد بررسی قرار گرفت. محاسبات با روش تئوری تابعیت چگالی و در سطح \*B3LYP/6-31G با استفاده از نرم افزار گوسین انجام شد.

**یافته‌ها:** با استفاده از ساختارهای بهینه شده، انرژی جذب، انرژی بالاترین اوربیتال مولکولی اشغال شده، انرژی پائین‌ترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده، نمودارهای چگالی حالت، اندیس‌های واکنش پذیری، پارامتر اتم‌ها در مولکول، توابع ترمودینامیکی و نمودار پتانسیل الکتروستاتیکی مولکول محاسبه و نتایج مورد بحث و بررسی قرار گرفت.

**نتیجه‌گیری:** تجزیه و تحلیل توابع ترمودینامیکی و انرژی جذب نشان داد که کمپلکس تشکیل شده پایدار است. همچنین بر اساس نتایج حاصل از بررسی ماهیت پیوند، مشاهده شد پیوند هیدروژنی بین هیدرالازین و گروه عاملی نانولوله کربنی عامل‌دار برقرار شده و پیش‌بینی می‌شود این نوع نانولوله کربنی عامل‌دار حامل مناسبی برای رسانش داروی هیدرالازین به سلول‌های هدف باشد.

**واژگان کلیدی:** جذب سطحی، نانولوله کربنی، هیدرالازین، تئوری تابعیت چگالی.

### مقدمه

در سیستم بیولوژیکی باشد و استفاده از نانوتکنولوژی در سیستم دارو رسانی، فراهم زیستی و پروفایل شیمیایی دارو را در محیط سیستم بیولوژیک بهبود می‌بخشد (۱).

به دلیل پیشرفت سریع در کشف داروها و متنوع بودن خواص فیزیکی و شیمیایی آنها، به سیستم‌های دارو رسانی هوشمند نیاز است. در روش دارورسانی هوشمند، دارو بر روی یک نانو

تعداد زیادی از دارو‌هایی که در آزمایش‌های pre-clinical موفق هستند در آزمایش‌های انسانی، قادر به نشان دادن تاثیر پیش‌بینی شده نیستند. دلایل این شکست‌های درمانی ممکن است به خاطر فارماکوکینتیک ضعیف، فراهم‌زیستی پایین، ماهیت شیمیایی، تغییرات اکسید و احیای دارو انتخاب شده

داروهای دیگر در در مان هایپرتنشن، نارسایی قلبی و هایپرتنشن مزمن در دوران بارداری استفاده می شود. مصرف این دارو می تواند با عوارض تاکی کاردی، احتباس مایعات، تهوع و استفراغ، سردرد، تب، لوپوس اریتماتوز و واسکولیتیس همراه شود. در این تحقیق با استفاده از محاسبات کوانتومی فرایند جذب داروی هیدرالازین بر روی نانولوله کربنی عامل دار شده به عنوان حامل مورد بررسی قرار گرفت (۱۹، ۲۰).

## مواد و روشها

مطالعات محاسباتی می تواند نقطه شروعی برای سنتزهای آزمایشگاهی باشد و یا به عنوان یک روش کمکی در بررسی داده های تجربی مثل موقعیت نوارهای طیف سنجی مورد استفاده قرار گیرد. محاسبات شیمی کوانتومی ابزار قدرتمندی برای درک جزئیات از واکنش های شیمیایی است. در کنار دیگر اطلاعات، ساختار هندسی مولکولی و انرژی صورت بندی های مختلف، به درک بهتر واکنش های فصل مشترک کمک می کند. روش نظریه تابعیت چگالی، یکی از روش های مطرح در محاسبات کوانتومی است. این روش کوانتومی، به طور گسترده ای در مدل سازی ساختارهای سطحی واکنش استفاده می شود.

در این طرح، برای رسم ساختارها از نرم افزار گاس ویو استفاده شد. هم چنین از نرم افزار نانوتیوب مدلر برای رسم نانولوله کربنی به طول ۱۰ آنگستروم استفاده شد. تمام محاسبات تئوری تابعیت چگالی با بهره گیری از نرم افزار گوسین انجام شد (۲۱). همچنین برای بهینه سازی ساختارها جهت رسیدن به انرژی کمینه از روش B3LYP و مجموعه پایه 6-31G\* استفاده شد. انرژی جذب با استفاده از روش تصحیح خطای برهم نهی مجموعه پایه و معادله (۱) محاسبه شده و بر اساس آن پایداری ساختارها بررسی شد و پایدارترین حالت مشخص شد.

$$E_{ad} = [E_{(Hyd/SWCNT)}] - [E_{(SWCNT)} + E_{(Hyd)}] + E_{BSSE}(1)$$

که  $E_{ad}$  انرژی جذب مولکول هیدرالازین بر روی نانولوله کربنی عامل دار،  $E_{(Hyd/SWCNT)}$  انرژی کل مولکول هیدرالازین (Hyd) جذب شده بر روی نانولوله کربنی،  $E_{SWCNT}$  و  $E_{Hyd}$  به ترتیب انرژی کل نانولوله و انرژی کل مولکول هیدرالازین جذب شده و  $E_{BSSE}$  انرژی ناشی از خطای انطباق مجموعه پایه است.

روش تئوری تابعیت چگالی راهکار مناسبی جهت بررسی ویژگی های ساختارهای شیمیایی بر اساس اندیس های واکنش پذیری مولکول ها است. به طوری که برای یک سیستم n الکترونی با در نظر گرفتن انرژی بالاترین اوربیتال مولکولی اشغال شده ( $E_{HOMO}$  Highest Occupied Molecular Orbital) و انرژی پایین ترین

ذره خاص به عنوان حامل دارو قرار داده می شود و به بافت بیمار در بدن می رسد (۲، ۳). با روش های معمول مصرف دارو نظیر مصرف خوراکی و تزریقی، دارو در سراسر بدن توزیع می شود و تمام بدن تحت اثر آن دارو قرار می گیرد.

به منظور به حداقل رساندن عوارض جانبی و سمیت داروها یک روش موثر، ارسال داروهای شیمیایی به نقاط هدف است. فناوری های تحویل دارو اجازه می دهد تا کارایی جذب و توزیع دارو بهبود یابد. با این حال جستجو برای یک حامل دارو چالش برانگیز است، زیرا وسایل حمل و نقل که در بدن انسان استفاده می شوند باید غیر سمی و زیست سازگار باشند (۴-۶).

بیشتر محصولات درمانی بر پایه فناوری نانو از یک سیستم دارورسانی هدفمند شامل نانوذره و دارو تشکیل شده اند که به عنوان نسل دوم درمان های دارویی شناخته می شوند. از حامل های مورد استفاده در دارورسانی می توان به ماکرومولکول ها، پلیمرها، نانولوله های کربنی، لیپوزوم ها، نانوقفس ها و ... اشاره کرد.

نانوساختارهای کربنی به دلیل دارا بودن خواص و ویژگی های منحصر بفرد مانند استحکام بسیار بالا، رسانایی الکتریکی و حرارتی بالا، خصوصیات جالب نوری، سطح ویژه بسیار بالا و نفوذ پذیری زیاد یکی از مورد توجه ترین مواد در بررسی های دانشمندان علوم مختلف در سال های اخیر بوده است (۷).

نانولوله های کربنی خالص دارای سطح شدیداً آبریز هستند که ممکن است موجب تجمع آنها و واکنش های ناخواسته با مولکول های مختلف شود. عامل دار کردن، نانولوله های کربنی را آب دوست می کند و موجب افزایش انحلال آنها در آب می شود، همچنین سازگاری بیولوژیکی آنها را نیز افزایش می دهد. ممکن است باعث کاهش سمیت آنها شود (۸-۱۴). نانولوله های کربنی عامل دار می توانند در غشای سلولی نفوذ کرده و توسط آنها جذب شوند و درون مرزهای متفاوت سلول و حتی هسته حرکت کنند (۱۵).

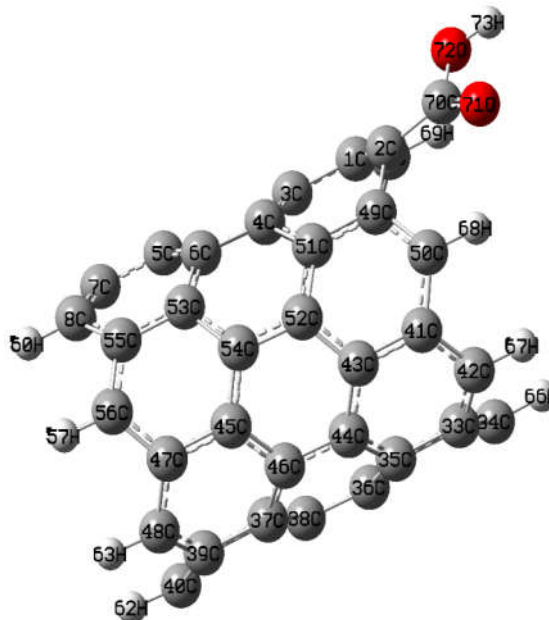
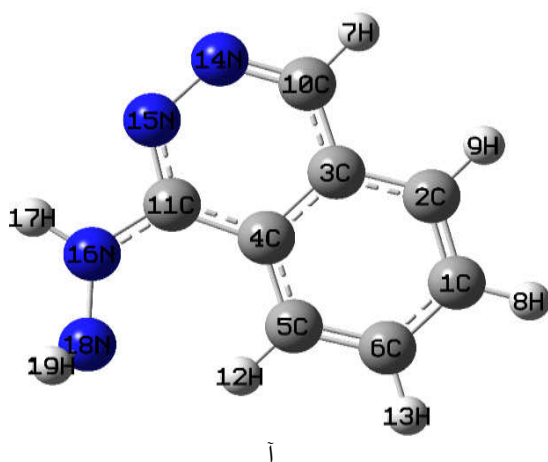
این نوع سیستم دارورسانی برای انواع داروها از جمله داروهای ضد سرطانی نظیر سیس پلاتین، متوتروکسات، دوکسوروبیسین، داروهای درمانی پارکینسون، بیومولکول ها و بسیاری از داروهای دیگر مورد استفاده قرار گرفته است. با این وجود هنوز جنبه های زیادی از این مطالعات شناخته نشده هستند که با توجه به موفقیت این روش نوین دارورسانی نیاز به تحقیق و مطالعه بیشتر احساس می شود (۱۶-۱۸).

هیدرالازین یک اتساع دهنده عروقی است که ماهیچه های موجود در عروق خونی را ریلکس می کند، در نتیجه کاهش فشار خون را به دنبال دارد و از آن به صورت ترکی یا همراه با

## یافته‌ها

## بهینه‌سازی ساختارها

در ابتدا ساختار هندسی نانولوله کربنی عامل‌دار با گروه کربوکسیلی، مولکول هیدرالازین، کمپلکس دارو- نانولوله در سطح B3LYP/6-31G\* بهینه شدند تا پایدارترین ساختارشان تعیین شود (شکل ۱). همان طور که در شکل ۱ نشان داده شده است، تغییر قابل ملاحظه‌ای در طول و زاویه پیوندها مشاهده نشد. طول پیوند C-C نانولوله کربنی ۱/۴۳ آنگستروم محاسبه شد که بسیار نزدیک به طول پیوند یک نانولوله ایده‌آل با هیبریداسیون  $sp^2$  است و نشان دهنده قدرت و پایداری این پیوند است (۲۶، ۲۷).



ب

شکل ۱. ساختار بهینه شده (آ) مولکول هیدرالازین و (ب) نانولوله کربنی عامل دار

اوربیتال مولکولی اشغال نشده (Lowest Unoccupied Molecular Orbital: E<sub>LUMO</sub>) می‌توان پارامترهای شکاف انرژی یا (Energy gap: E<sub>g</sub>)، انرژی یونش (Ionization potential: EI)، انرژی الکترون خواهی (Electron affinity: EA)، شاخص الکترون دوستی (Electrophilicity: ω)، سختی یا Hardness (η)، نرمی یا Softness (S)، پتانسیل شیمیایی یا Chemical potential (μ) مقدار بار (ΔN) را با استفاده از روابط زیر محاسبه کرد (۲۴-۲۲).

$$E_g = E_{LUMO} - E_{HOMO} \quad (۲)$$

$$I = -E_{HOMO} \quad (۳)$$

$$A = -E_{LUMO} \quad (۴)$$

$$\eta = \frac{I-A}{2} \quad (۵)$$

$$\mu = \frac{I+A}{2} \quad (۶)$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (۷)$$

$$S = \frac{1}{2\eta} \quad (۸)$$

$$\Delta N = \frac{\mu(SWCNT) - \mu(HYD)}{2(\eta(SWCNT) + \eta(HYD))} \quad (۹)$$

از نرم افزار GaussSum برای بدست آوردن انرژی های اوربیتال مولکولی و ارزیابی نتایج چگالی های حالت (DOS) استفاده شد (۲۵). همچنین از نظریه اتم ها در مولکول (AIM: Atoms In Molecules)، برای توضیح ساختار مولکولی و ماهیت پیوندهای شیمیایی از طریق توزیع چگالی الکترون استفاده شد. به منظور بررسی ماهیت پیوند و برهم کنش نانولوله عامل دار و داروی هیدرالازین مقادیر مولفه های توپولوژی از قبیل چگالی الکترونی یا Electron Density (ρ<sub>c</sub>)، هامیلتونین یا Electronic Energy Laplacian of (H<sub>c</sub>)، لاپلاسیان چگالی الکترونی یا Laplacian of Kinetic Energies (∇<sup>2</sup>ρ<sub>c</sub>)، انرژی جنبشی یا Potential Energies (V<sub>c</sub>) بر اساس روابط (۱۰) الی (۱۳) محاسبه شد.

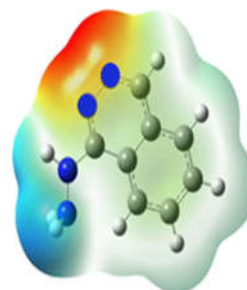
$$(۱۰) \quad L = -4 \nabla^2 \rho_c$$

$$(۱۱) \quad K_c = -K_{EK}$$

$$V_c = 2L + K_{EK} \quad (۱۲)$$

$$H_c = V_c + K_c \quad (۱۳)$$

از پتانسیل الکترواستاتیک (MEP) جهت مشاهده چگالی بار موجود بر روی مولکول هیدرالازین استفاده شد. مشاهد شد در مولکول هیدرالازین بیشترین چگالی الکترون بر روی اتم‌های نیتروژن حلقه متمرکز است (شکل ۲).



-6.904 e0 6.904 e0

شکل ۲. نمودار پتانسیل الکترواستاتیک (MEP) مولکول هیدرالازین

همچنین به منظور یافتن مناسب‌ترین پیکربندی برای کمپلکس (Functionalized SWCNT-Hyd)، پس از بهینه سازی ساختارهای اولیه و انجام محاسبات مربوط به انرژی جذب که نتایج آن در جدول ۱ درج شده است، از بین پیکربندی‌های مختلف، بهینه شده، دو ساختار (۱ و ۲)، بهترین کاندیدا برای جذب دارو در نظر گرفته شدند (شکل ۳). در این محاسبات تمام پارامترهای هندسی ساختارها ضمن بهینه سازی انرژی قابل تغییر بوده و هیچ گونه محدودیتی گذاشته نشده است. با توجه به رابطه (۱) برای کمپلکس هیدرالازین- نانو لوله عامل دار (ساختار ۱)، مقدار

انرژی جذب  $E_{ad} = -18/16$  کیلوکالری بر مول به دست آمده است. آنالیز بار حاصل از محاسبات NBO نشان می‌دهد که در ساختار ۱، باری به اندازه  $0/33$  الکترون از مولکول هیدرالازین به گروه عاملی نانولوله کربنی منتقل شده است که به میزان قابل توجهی بیشتر از ساختار ۲ است (جدول ۱). در ساختار ۱ ممانعت فضایی و ازدحام مولکولی بیشتر بوده، پس باید دافعه فضایی شدیدتر شود. اما چون دهنه نانو لوله باز است، در فضای دهنه بین نانو لوله، دافعه‌ها حذف می‌شود. به همین دلیل ساختار ۱ پایدارتر بوده و از نظر ترمودینامیکی مساعد است که این بیانگر برهمکنش قوی دارو با نانولوله کربنی عامل‌دار است.

برای ارزیابی ترمودینامیکی جذب هیدرالازین بر روی نانو لوله کربنی عامل‌دار، محاسبات فرکانس بر روی ساختار بهینه شده کمپلکس (ساختار ۱)، با استفاده از روش B3LYP و مجموعه پایه  $6-31G^*$  در دمای  $298/15$  کلوین و فشار ۱ اتمسفر انجام شد که نتایج آن در جدول ۲ گزارش شده است. مقادیر محاسبه شده  $\Delta G_{ad}$  و  $\Delta H_{ad}$ ، به ترتیب  $-1/45$  و  $-15/057$  کیلوکالری بر مول بوده و این مقادیر انرژی، گویای کاهش واکنش پذیری و افزایش پایداری دارو بوده و نشان می‌دهد فرایند جذب گرمازا بوده و در دمای اتاق و فشار ۱ اتمسفر خود به خود رخ می‌دهد. نتایج در جدول ۲ گزارش شده است.

به منظور آگاهی از اثر برهمکنش نانولوله کربنی عامل‌دار بر خواص الکترونیکی داروی هیدرالازین از سطح انرژی اوربیتال های هومو و لومو استفاده شد، به همین دلیل توصیف‌گرهای کوانتومی بر اساس روابط ۲ الی ۹ محاسبه شدند. همچنین، برای بررسی میزان قدرت جذب میان دو

جدول ۱. انرژی جذب تصحیح شده، انرژی‌های هومو و لومو، شکاف انرژی ( $E_g$ ) و انتقال بار ( $Q_T$ ) در برهمکنش هیدرالازین با نانو لوله کربنی عامل‌دار

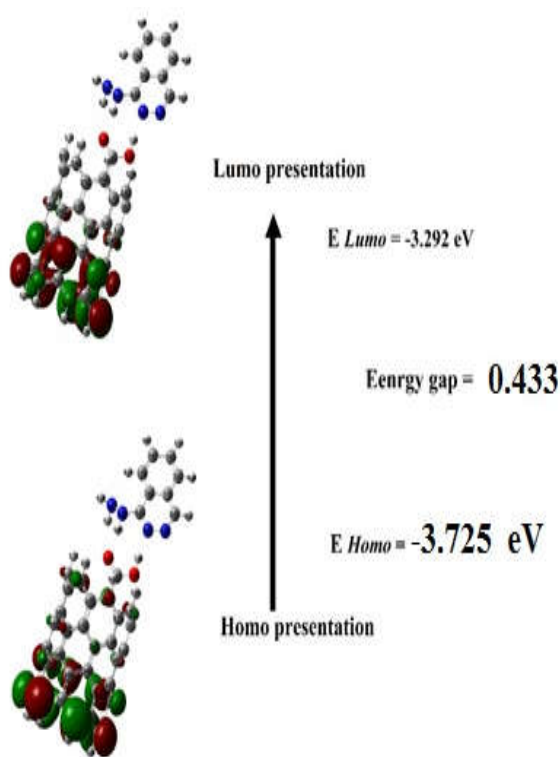
Structures	$E_{ad}$ (kcal/mol)	$E_{ad}$ (kcal/mol) (BSSE corrected)	$E_{HOMO}$ (eV)	$E_{LUMO}$ (eV)	$E_g$ (eV)	$Q_T$ ( e )
Functionalized SWCNT	-	-	-3/887	-3/366	0/521	-
ساختار ۱	-19/23	-18/16	-3/725	-3/292	0/433	0/33
ساختار ۲	-5/94	-5/51	-3/714	-3/001	0/713	0/016

جدول ۲. توابع ترمودینامیکی (آنتالپی جذب، انرژی آزاد گیبس جذب، آنتروپی جذب) برای جذب هیدرالازین روی نانو لوله کربنی عامل‌دار در دمای  $T=298.15$  K و  $P=1$  atm در سطح B3LYP/6-31G\*

Complex	$C_v$ (cal/mol.K)	$\Delta H_{ad}$ (kcal/mol)	$\Delta S_{ad}$ (cal/mol.K)	$\Delta G_{ad}$ (kcal/mol)
Functionalized SWCNT- Hydralazine	187/272	-15/057	-45/635	-1/45

کمپلکس شده و نشان می‌دهد باری به اندازه  $0.33$  الکترون از مولکول هیدرالازین به نانو لوله عامل‌دار منتقل شده است. بنابراین با جذب شدن مولکول دارو توسط نانو لوله عامل‌دار، نرمی و واکنش پذیری دارو بیشتر شده و پایداری سینتیکی آن تا رسیدن به بافت بیمار بیشتر شده است. بنابراین می‌توان گفت در این پیکربندی پایداری دارو کنار نانو لوله عامل‌دار بیشتر است و نانو لوله عامل‌دار جاذب مناسبی برای این دارو است (جدول ۳).

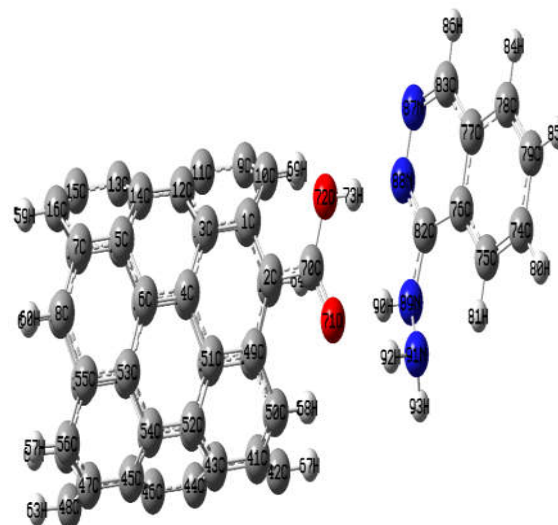
طبق نتایج حاصل از اوربیتال‌های مولکولی دیگرام انرژی‌های هومو و لومو به دست آمده برای مولکول هیدرالازین، نانو لوله عامل‌دار و کمپلکس Functionalized SWCNT-Hyd در شکل ۴ نشان داده شده است.



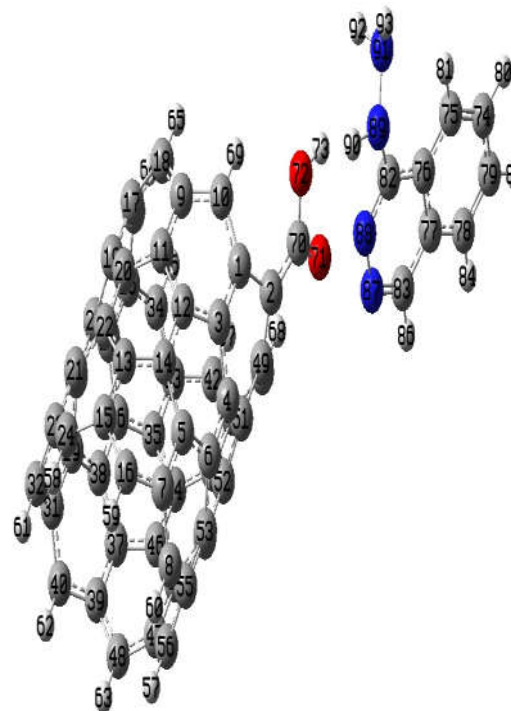
شکل ۴. انرژی‌های هومو و لومو و شکاف انرژی کمپلکس هیدرالازین-نانولوله عامل‌دار (ساختار ۱).

چگالی حالت‌ها اساساً تعداد حالت‌های مختلف در یک سطح انرژی خاص است که الکترون‌ها مجاز به اشغال آن هستند و ویژگی‌های الکترونی هر ماده وابسته به چگالی حالت‌های آن ماده است. محاسبات مربوطه با استفاده از نرم افزار گاس سام انجام شد و نمودارهای DOS مربوط به نانولوله عامل‌دار و کمپلکس رسم شد (شکل ۵).

گونه، آنالیز بار مولیکن بعد از فرآیند جذب انجام شد (۳۱-۲۸). جدول ۳ نتایج حاصله را نشان می‌دهد.



ساختار ۱



ساختار ۲

شکل ۳. ساختارهای بهینه شده کمپلکس هیدرالازین-نانو لوله عامل‌دار. (ساختار ۲ و ۱)

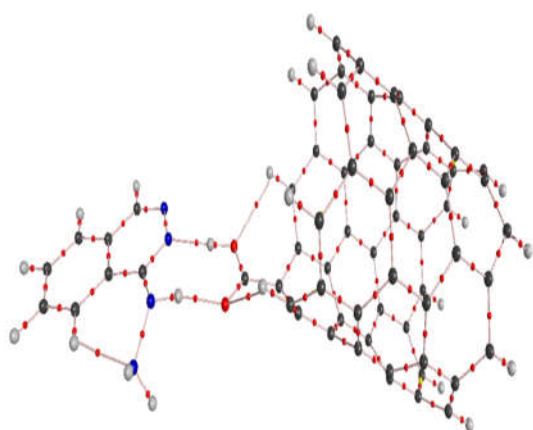
نتایج حاصل از محاسبات توصیف‌گرهای مولکولی کوانتومی برای کمپلکس نشان داد که گپ انرژی هیدرالازین در کمپلکس Functionalized SWCNT-Hyd ( $E_g = 0.433$  eV) نسبت به هیدرالازین خالص ( $E_g = 4.660$  eV) کاهش یافته است. کاهش شکاف انرژی موجب افزایش واکنش پذیری

جدول ۳. توصیفگرهای مولکولی کوانتومی برای نانولوله کربنی عامل دار ، هیدرالازین و کمپلکس هیدرالازین- نانولوله عامل دار (ساختار ۱).

Functionalized SWCNT-Hyd	Functionalized SWCNT	Hydralazine	Molecular descriptors
-۳/۷۲۵	-۳/۸۸۷۹	-۵/۹۵۹	$E_{HOMO}$ (eV)
-۳/۲۹۲	-۳/۳۶۶۰	-۱/۲۹۹	$E_{LUMO}$ (eV)
۰/۴۳۳	۰/۵۲۱۹	۴/۶۶۰	Energy gap (eV)
۳/۷۲۵	۳/۸۸۷۹	۵/۹۵۹	$I = -E_{HOMO}$ (eV)
۳/۲۹۲	۳/۳۶۶۰	۱/۲۹۹	$A = -E_{LUMO}$ (eV)
۰/۲۱۶۵	۰/۲۶۰۹	۲/۳۳	$\eta = (I-A)/2$ (eV)
-۳/۵۰۸۵	-۳/۶۲۶۹	-۳/۶۲۹	$\mu = (I+A)/2$ (eV)
۲۸/۴۲۸۵	۲۵/۲۰۵	۲/۸۲۶۱	$\omega = \mu^2/2\eta$ (eV)
۲/۳۰۹	۱/۹۱۶	۰/۲۱۴	S
۰/۳۳			QT ( e )

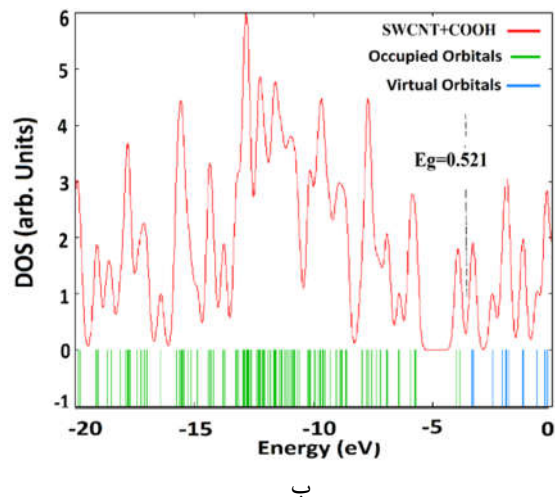
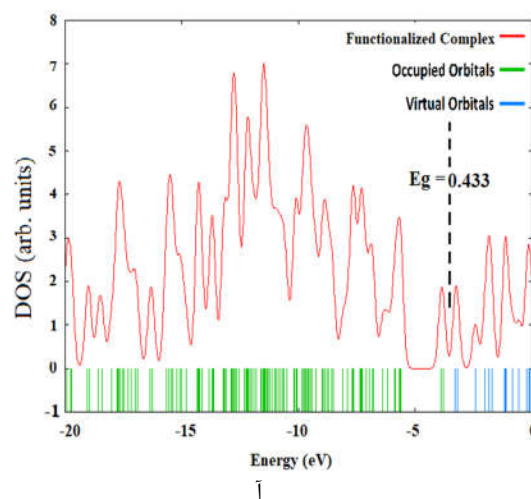
جدول ۴. پارامترهای توپولوژی حاصل از آنالیز AIM برای کمپلکس هیدرالازین-نانولوله کربنی عامل دار (ساختار ۱).

Complex	Interaction	pc	$\nabla^2 pc$	Kc	Vc	Hc
Functionalized SWCNT- Hydralazine	N88...O72-H73	۰/۰۴۴۴	۰/۰۰۷۰	-۰/۰۰۲۹	-۰/۰۵۳۵	-۰/۰۵۶۵
(ساختار ۱)	N89-H90---O71-C70	۰/۰۳۷۶	۰/۰۰۷۱	-۰/۰۰۱۳	-۰/۰۵۶۰	-۰/۰۵۷۴



شکل ۶. گراف نقاط بحرانی در کمپلکس هیدرالازین-نانولوله کربنی عامل دار (ساختار ۱).

به منظور بررسی قدرت و ماهیت پیوند و بر همکنش بین مولکول هیدرالازین و نانولوله‌ی کربنی عامل دار، مقادیر مولفه‌های توپولوژی در نقاط بحرانی پیوند، از جمله پارامترهای هامیلتونین ، لاپلاسیان چگالی الکترونی، انرژی جنبشی و انرژی پتانسیل با استفاده از نظریه اتم در مولکول (AIM) محاسبه و در جدول ۴ گردآوری شد. گراف مولکولی در نقاط بحرانی کمپلکس Functionalized SWCNT-Hyd در شکل ۶ نشان داده شده است که با توجه به این شکل، وجود نقاط بحرانی پیوند بین دارو و نانولوله کربنی عامل دار شده، شواهدی برای بر هم کنش بین دارو و نانولوله است. پارامترهای توپولوژی کمپلکس Functionalized SWCNT-



شکل ۵. نمودار DOS (آ) نانولوله عامل دار (ب) کمپلکس هیدرالازین-نانولوله عامل دار (ساختار ۱).

هیدرالازین-نانولوله کربنی عامل دار در مقایسه با هیدرالازین خالص، برهمکنش بین هیدرالازین و نانو لوله کربنی عامل دار افزایش یافته است. نرمی بیشتر کمپلکس سبب واکنش پذیری بیشتر آن نسبت به داروی هیدرالازین خالص شده و در نتیجه دارای خاصیت بارگذاری مناسب تری برای عملکرد دارویی است. داده های مربوط به میزان آنالیز بار بین دو مولکول بعد از فرایند جذب نشان داد که مقدار  $0.33$  الکترون از سطح هیدرالازین به نانو لوله منتقل شده است. همان طور که از نمودارهای چگالی حالت مشخص است، پس از جذب مولکول هیدرالازین بر نانولوله عامل دار شده، تغییر محسوسی در شکاف انرژی مشاهده می شود. نتایج تجزیه و تحلیل AIM نشان داد برهم کنش های جزیی کووالانسی بین نانو لوله کربنی و دارو وجود دارد. این نوع برهمکنش بین دارو نانولوله نقش کلیدی در رها کردن دارو در ناحیه هدف دارد. همچنین مطالعه انرژی جذب، انرژی برهمکنش و توابع ترمودینامیکی حاکی از آن بود که تشکیل کمپلکس دارو-نانو لوله عامل دار مطلوب است. به طور کلی، بنابر نتایج به دست آمده از محاسبات کوانتومی، نانولوله کربنی عامل دار با گروه کربوکسیلی با استفاده از محاسبات کوانتومی حامل مناسبی برای داروی هیدرالازین و رساندن دارو به سلول-های هدف است.

Hyd و مقادیر  $(\rho c > 0 \text{ و } Hc < 0)$  و همچنین مقدار کم چگالی بار، نشان دهنده برهم کنش های جزیی کووالانسی بین نانو لوله کربنی عامل دار و دارو است (جدول ۴).

## بحث

امروزه نانوساختارهای کربنی به عنوان حامل های نانویی با داشتن اندازه کوچک، نسبت سطح به حجم بزرگ، سازگاری با سلول های زنده، داشتن گروه های عاملی (فعال)، و همچنین برهم کنش مناسب این ترکیبات با ملکول های دارویی در سیستم های جدید رسانش دارویی بسیار مورد توجه هستند. در این پژوهش با استفاده از محاسبات تئوری تابعیت چگالی، به بررسی جذب داروی هیدرالازین بر روی نانولوله کربنی عامل دار با گروه کربوکسیل پرداخته شد و نتایج نشان داد مولکول هیدرالازین پیوند قوی با نانولوله کربنی عامل دار با انرژی جذب  $-18/167$  کیلو کالری بر مول دارد. عامل دار کردن نانولوله کربنی با گروه کربوکسیل باعث افزایش حلالیت نانولوله در محیط های آبی می شود که برای آسان تر شدن انتقال مولکول دارو در سیستم های بیولوژیکی بسیار مناسب است. در نتایج حاصل از محاسبات خواص مولکولی نیز مشاهده شد که با افزایش نرمی و کاهش گپ انرژی برای کمپلکس

## REFERENCES

- Karthivashan G, Ganesan P, Park SY, Kim JS, Choi DK. Therapeutic strategies and nano-drug delivery applications in management of ageing Alzheimer's disease. *Drug Deliv* 2018;25:307-320.
- Ganesh EN. Single-walled and multi-walled carbon nanotube structure, synthesis and applications. *IJITEE* 2013; 2: 311-20.
- Kim BY, Rutka JT, Chan WC. Nanomedicine. *N Engl J Med* 2010;363:2434-43.
- Beltrán-Gracia E, López-Camacho A, Higuera-Ciajara I, Velázquez-Fernández JB, Vallejo-Cardona AA. Nanomedicine review: clinical developments in liposomal applications. *Cancer Nano* 2019; 10: 1-40.
- Ochekpe NA, Olorunfemi PO, Ngwuluka NC. Nanotechnology and drug delivery part 2: nanostructures for drug delivery. *Trop J Pharm Res* 2009; 8.
- Meher JG, Kesharwani P, Chaurasia M, Singh A, Chourasia MK. Carbon nanotubes (CNTs): a novel drug delivery tool in brain tumor treatment. In: Kesharwani P, Gupta U, eds. *Nanotechnology-Based Targeted Drug Delivery Systems for Brain Tumors*. New York: Elsevier; 2018. P.375-96.
- Sadeh H, Shahyari-ghoshekandi R. Functionalization of carbon nanotubes and its application in nanomedicine: A review. *Nanomed J* 2015; 2: 231-248.
- Eatemadi A, Daraee H, Karimkhanloo H, Kouhi M, Zarghami N, Akbarzadeh A, et al. Carbon nanotubes: properties, synthesis, purification, and medical applications. *Nanoscale Res Lett* 2014;9:1-3.
- Klump C, Kostarelos K, Prato M, Bianco A. Functionalized carbon nanotubes as emerging nanovectors for the delivery of therapeutics. *Biochimica et Biophysica Acta* 2006; 1758: 404 – 412.
- Ebbesen TW, Lezec HJ, Hiura H, Bennett JW, Ghaemi HF, Thio T. Electrical conductivity of individual carbon nanotubes. *Nature* 1996;382:54-6.
- Gupta N, Gupta SM, Sharma SK. Carbon nanotubes: synthesis, properties and engineering applications. *Carbon Lett* 2019; 29: 419-47.



12. Naddaf A, Heris SZ. Experimental study on thermal conductivity and electrical conductivity of diesel oil-based nanofluids of graphene nanoplatelets and carbon nanotubes. *Int Commun Heat Mass Transf* 2018;95:116-22.
13. Jena SK, Chakraverty S, Malikan M, Tornabene F. Effects of surface energy and surface residual stresses on vibro-thermal analysis of chiral, zigzag, and armchair types of SWCNTs using refined beam theory. *Mech Based Des Struct* 2020; 15:1-5.
14. Francis AP, Devasena T. Toxicity of carbon nanotubes: A review. *Toxicol Ind Health* 2018;34:200-210.
15. Mahajan S, Patharkar A, Kuche K, Maheshwari R, Deb PK, Kalia K, et al. Functionalized carbon nanotubes as emerging delivery system for the treatment of cancer. *Int J Pharm* 2018;548:540-558.
16. Feazell RP, Nakayama-Ratchford N, Dai H, Lippard SJ. Soluble single-walled carbon nanotubes as longboat delivery systems for platinum(IV) anticancer drug design. *J Am Chem Soc* 2007;129:8438-9.
17. Pastorin G, Wu W, Wieckowski S, Briand JP, Kostarelos K, Prato M, Bianco A. Double functionalization of carbon nanotubes for multimodal drug delivery. *Chem Commun (Camb)* 2006;11:1182-4.
18. Yoosefian M, Rahmanifar E, Etminan N. Nanocarrier for levodopa Parkinson therapeutic drug; comprehensive benserazide analysis. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2018;46:434-446.
19. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 2003;327:955-60.
20. Kumar B, Strouse J, Swee M, Lenert P, Suneja M. Hydralazine-associated vasculitis: overlapping features of drug-induced lupus and vasculitis. *Semin Arthritis Rheum* 2018; 48: 283-87.
21. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, et al, eds. Gaussian 09, Revision A.02. Wallingford CT: Gaussian, Inc.; 2009.
22. Hamedani S, Moradi S, Aghaie H. Adsorption of Folic Acid on the Single-walled Carbon Nanotubes: AIM and NBO Analyses via DFT. *Chin J Chem* 2015; 34: 1161-69.
23. Manz TA, Sholl DS. Improved atoms-in-molecule charge partitioning functional for simultaneously reproducing the electrostatic potential and chemical states in periodic and nonperiodic materials. *J Chem Theory Comput* 2012; 14;8:2844-67.
24. Hamedani S. Fullerene (C60) as a Potential Chemical Sensor for Hydrogen Cyanide Detection. *Chin J Che.* 2019; 38: 1640-1644.
25. Chattaraj PK, Roy DR. Update 1 of: electrophilicity index. *Chem Rev* 2007; 12;107: 46-74.
26. Hazarika KK, Baruah NC, Deka RC. Molecular structure and reactivity of antituberculosis drug molecules isoniazid, pyrazinamide, and 2-methylheptylisonicotinate: a density functional approach. *Struct Chem* 2009; 20:1079-85.
27. Parr RG, Szentpály LV, Liu S. Electrophilicity index. *J Am Chem Soc* 1999;121:1922-24.
28. Pandith AH, Giri S, Chattaraj PK. A comparative study of two quantum chemical descriptors in predicting toxicity of aliphatic compounds towards tetrahymena pyriformis. *Org Chem Int* 2011; 14: 2010.
29. Gallo M, Favila A, Glossman-Mitnik D. DFT studies of functionalized carbon nanotubes and fullerenes as nanovectors for drug delivery of antitubercular compounds. *Chem Phys Lett* 2007; 447:105-9.
30. Hamedania S, Felegari Z. Adsorption properties and quantum molecular descriptors of the folic acid drug adsorbed onto zigzag and armchair single walled carbon nanotubes: DFT simulations. *Chin J Struct Chem* 2017; 36:503-510.
31. Jalali Sarvestani MR, Ahmadi R, Farhang Rik B. Procarbazine adsorption on the surface of single walled carbon nanotube: DFT studies. *Chem Rev Lett* 2020 1;3:175-79.
32. Zhou Z, Parr RG. Activation hardness: new index for describing the orientation of electrophilic aromatic substitution. *J. Am Chem Soc* 1990; 112:5720-4.
33. Kumar PS, Vasudevan K, Prakasam A, Geetha M, Anbarasan PM. Quantum chemistry calculations of 3-Phenoxyphthalonitrile dye sensitizer for solar cells. *Spectrochim Acta A Mol Biomol* 2010;77:45-50.
34. Hamedani S, Hamedani E. Boron Nitride Nanotubes as Novel Vectors for Drug Delivery of Amino Acids: A First Principles Simulation. *Chin J Struct Chem* 2017; 36: 1562-67.