

## مطالعه نظری برهم کنش داروی فاویپیراویر با فولرن B<sub>40</sub> در محلول آبی

### برای بررسی دارورسانی

ستار صابری<sup>۱</sup>، عبدالحکیم پتق<sup>۱\*</sup>، حمید رضا وطن پور<sup>۲</sup>، آرزو ذاکر<sup>۳</sup>، حسن باقری یزدی<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> گروه آموزش شیمی، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران

<sup>۲</sup> گروه آموزش علوم تجربی، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران

<sup>۳</sup> گروه آموزش زیست‌شناسی، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران

#### چکیده

در این پژوهش، برهم کنش مولکول فاویپیراویر با فولرن بور خالص تازه کشف شده B<sub>40</sub> در حلال آبی از طریق محاسبات نظریه تابعیت چگالی بررسی شد. در ابتدا انرژی گیبس حلال‌پوشی فولرن و ایزومرهای مختلف مولکول فاویپیراویر محاسبه شد و مقادیر منفی بدست آمده نشان داد که فرایند انحلال هردو در دمای محیط خودبخودی است. درصد فراوانی چهار ایزومر مختلف فاویپیراویر محاسبه و سپس، پایدارترین ساختار تعادلی داروی فاویپیراویر مشخص شد. در ادامه، برهم کنش آن با فولرن B<sub>40</sub> در جهت گیریهای مختلف بررسی و سپس برهمکنشهای بین مولکولی آنها بررسی و محاسبه شد. نتایج نشان داد که داروی فاویپیراویر از طریق اتم اکسیژن گروه کربونیل آمیدی قویترین برهم کنش با مقدار ۵۳/۳۱- کیلوکالری برمول و سپس از طریق اتم نیتروژن حلقه پیرازینی به مقدار ۴۶/۰۸- کیلوکالری برمول ایجاد می‌کند.

**کلید واژه:** فاویپیراویر، کرونا ویروس، فولرن B<sub>40</sub>، انرژی برهمکنش، انرژی حلال‌پوشی، توتومری

ایمیل نویسنده مسئول: [hakimpangh@yahoo.com](mailto:hakimpangh@yahoo.com)

#### ۱-مقدمه

فناوری نانو یک رویکرد جدیدی در علوم مختلف در استفاده از مواد و ابزارها در مقیاس نانو است. یکی از مهمترین کاربردها می‌تواند در زمینه دارورسانی جهت کاهش عوارض جانبی دارو ها نسبت به روش کلاسیک است که منجر به رویکرد جدید "دارورسانی نانو" یا "دارورسانی مدرن" شده است. اخیرا در سیستم دارو رسانی نوین از بسیاری از مواد در دارو رسانی هدفمند در درمان بیماری‌هایی مانند سرطان تحت بررسی و مطالعه قرار می‌گیرند. در دارورسانی نوین یا دارورسانی نانودارو با مقدار کم و معین به سلولهای هدف هدایت شده و از پخش شدن دارو در اندامهای دیگر بدن جلوگیری می‌شود. این فرایند باعث کاهش موثر اثرات جانبی داروها در بدن بیمار می‌شود.

شیوع سریع ویروس کرونا (COVID-19) در سراسر جهان باعث شد که پژوهشگران به دنبال استفاده از داروهای ضد ویروسی مانند کلروکین، هیدروکسی کلروکین، لوپیناویر/ریتوناویر، فاویپیراویر و رمدسیویر و ... برای درمان بیماری مهلک کرونا شده و مطالعات تجربی آزمایشگاهی [۱] و بالینی [۲-۳] و همچنین، بصورت نظری و محاسباتی بر روی

داروهای مختلف انجام شده است [4-8]. همچنین گروه دیگری از محققان مطالعاتی را از طریق طراحی محاسباتی پروتئین (CPD) برای کنترل بیماری کرونا انجام دادند [۵]. ترکیبات دارای حلقه های هترواتم پیرازینی توانایی ویژه ای در اتصال به پروتئینهای موجودات زنده داشته [۹] و توانایی کنترل ویروس کرونا را دارند. بنابراین، محققان به دنبال سنتز داروهای شامل حلقه های پیریدین، پیریدازین و پیریمیدین مشابه داروی فاویپیراویر هستند [۱۰].

در میان این داروهای ضد ویروسی، فاویپیراویر (T-705) که دارای یک حلقه هترواتم پیرازینی بوده و در درمان بیماری

گرفت. استفاده از فاویپیراویر که به عنوان یک دارو عمل می‌کند نتایج موفقیت آمیزی در کنترل بیماری کرونا که به عنوان یک مهارکننده RNA در برابر ویروس کرونا عمل می‌کند به دست آمده است. فاویپیراویر در مقایسه با داروهای معمولی یک پیش داروی پورینی با خواص بازی است که با فسفریوسیلاسیون داخل سلولی به ریوفورانوسیل-B5-تری فسفات فاویپیراویر فعال (favipiravir-RTP) تبدیل می‌شود

<sup>۱</sup> Computational Protein Design

اینکه در ساختار مولکول جاذب انتخابی، اتم هیدروژن وجود ندارد و فقط در مولکول داروی در نظر گرفته شده اتم هیدروژن وجود دارد و آن هم تاثیر کمی در برهمکنش مولکول-دارو دارد و چون بیشتر برهمکنشهای محاسبه شده از نوع پراکندگی است، جهت در نظر گرفتن اثرات پراکندگی نیروهای برهمکنش، در محاسبات بهینه سازی و انرژی برهمکنش از روش گرایم (Grime-D3) استفاده شد [۲۲].

### ۳- نتایج و تحلیل

#### ۳-۱- ساختار هندسی

ابتدا ساختارهای هندسی مختلف مولکول فاوپیراویور در فاز گازی بهینه شدند. برای در نظر گرفتن آب به عنوان حلال از مدل پلاریزه پیوسته اوزاگر استفاده شد. در این مدل حلالپوشی، مولکول فاوپیراویور در داخل حفره ای در یک محیط دی الکتریک پیوسته با ثابت دی الکتریک ۷۸/۳۹ که مربوط به ثابت دی الکتریک آب می باشد، قرار داده شد. بدلیل چرخش گروه عاملی هیدروکسیل (کنفورماسیونی) و همچنین فرایند توتومری این مولکول [۲۳-۲۴]، چهار ایزومر ساختاری برای مولکول فاوپیراویور در نظر گرفته شد که در شکل ۱ نشان داده شده است. برای اطمینان از اینکه مولکول ساختار پایداری داشته باشد محاسبات فرکانس نیز بدنبال بهینه سازی انجام شد و مشخص شد که هیچ فرکانس منفی در ساختارهای بهینه شده مشاهده نشد. پایداری نسبی این ساختارهای بهینه شده از طریق محاسبات انرژی الکترونی و انرژی آزاد گیبس بررسی شد. برای محاسبه درصد فراوانی ایزومرهای فاوپیراویور در فاز گازی و در حلال آب از رابطه زیر استفاده شده است.

$$\Delta G_{Solvation}^0 = G_{gas\ Phase}^0 - G_{Aqueous}^0 \quad (1)$$

که در آن  $G_{gas\ phase}^0$  و  $G_{aqueous\ phase}^0$  به ترتیب مربوط به انرژی گیبس محاسبه شده ایزومرهای فاوپیراویور در حلال آب و در فاز گازی می باشد. برای محاسبه درصد ایزومرها، برای هر رابطه تعادلی در شکل ۱،  $\Delta G^0$  واکنش و سپس ثابت تعادل آنها از رابطه  $K = e^{-\frac{\Delta G^0}{RT}}$  محاسبه گردید و سپس مقدار عددی ۱ به پایدارترین حالت در نظر گرفته و در نهایت درصد نسبی ایزومرها بدست آمد. و چون درصد ایزومرهای محاسبه نشان داد که فقط یک ایزومر با درصد بسیار بالائی (۹۶/۹۷٪) نسبت به سایر ایزومرها در مخلوط تعادلی در محلول آبی وجود داشت،

که یک مهار کننده انتخابی و قوی RNA پلیمرز ویروسی است و به این طریق منجر به خاتمه زنجیره و جهش زایی ویروسی می شود [۱۱]. این دارو می تواند باعث عوارض جانبی مانند اسهال، کاهش تعداد نوتروفیل ها و افزایش سطح اسید اوریک در خون شود [۱۲]. استفاده گسترده از فاوپیراویور در بیماری همه گیر COVID-19، جذب و شناسایی مولکول فاوپیراویور اهمیت بیشتری یافته است [۱۳-۱۴]. اثربخشی درمانی مولکول های یک دارو در داخل بدن به رسیدن به منطقه مورد نظر بدون از دست دادن خواص آنها بستگی دارد. مولکول های دارو در مسیر رسیدن امکان برهمکنش با مواد بیوشیمیایی داشته و در نهایت ممکن است غیرفعال شده و اثربخشی خود را از دست بدهند. برای غلبه بر این مشکلات به حامل های دارو مناسب در صنعت داروسازی نیاز است. حامل های دارو با کاهش دوز داروی مورد استفاده و غلبه بر مشکل انتشار بین سلول ها، باعث افزایش حلالیت و پایداری دارو می شوند.

فولرن های کربنی و فولرنهای بورنیتیدی گزینه هایی که توسط محققین در زمینه دارورسانی فاوپیراویور بررسی و مطالعه شده است [۱۵-۱۶]. کالیکس [n] آرن ها نیز توسط گروهی از پژوهشگران در زمینه دارورسانی فاوپیراویور انجام شده است [۱۷]. فولرنهای کربنی بدلیل احتمال سرطانی آنها مورد انتقاد برخی محققین قرار گرفته است و بیشتر فولرنهای حاوی بور مانند فولرنهای بورنیتیدی مورد توجه محققین می باشد. اخیرا ساختارهای متخلخل آلی-فلزی (MOF) که ساختارهای پلیمری متخلخل و مشبک هستند نیز مورد توجه پژوهشگران در زمینه دارورسانی قرار گرفته است [۱۸]. کشف ساختار شبه فولرنی از اتم های بور بصورت  $B_{80}$  و  $B_{40}$  توسط گروهی از محققان چینی باعث شده است که در زمینه دارورسانی مورد توجه پژوهشگران قرار بگیرد [۱۹-۲۰]. ساختار فولرن  $B_{40}$  دارای چهار حلقه هفت ضلعی منظم بوده و همچنین دارای دو حلقه شش ضلعی روبروی هم قرار گرفته است. در این پژوهش برهمکنش داروی فاوپیراویور با فولرن بور خالص  $B_{40}$  در محلول آبی برای بررسی پتانسیل دارورسانی فولرن  $B_{40}$  مطالعه شده است.

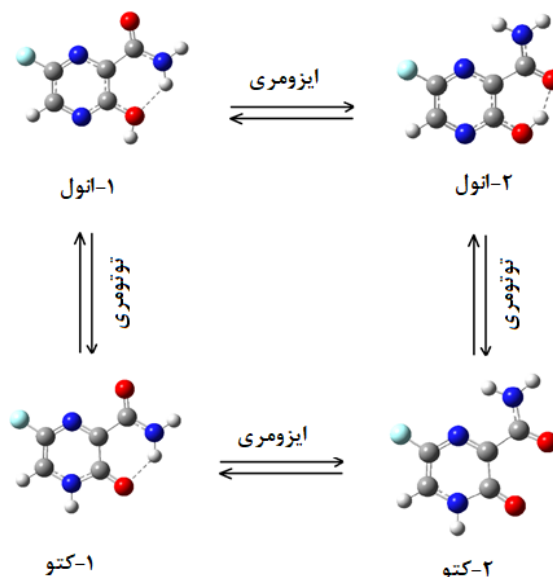
#### ۲- روشهای محاسباتی

در این پژوهش با استفاده از محاسبات کوانتومی و از نرم افزار گوسین [۲۱] برای بررسی برهمکنش مولکول فاوپیراویور و فولرن  $B_{40}$  استفاده شد. از روش محاسباتی B3LYP و سری پایه 6-31+g\* برای تمامی اتمها در نظر گرفته شد. بدلیل

<sup>3</sup> Polarizable Continuum Model (PCM) of Onsager

<sup>2</sup> Metal-organic frameworks (MOFs)

فقط ایزومر با بیشترین درصد آن در مطالعات دارورسانی بررسی شد. در جدول ۱ انرژی گیبس نسبی، درصد فراوانی ایزومرها در مخلوط تعادلی و سایر کمیت‌های ترمودینامیکی فرایند انحلال ایزومرهای فاوپیراویور در حلال آب در دمای ۲۹۸ کلین ارایه شده است.



شکل ۱. ساختار هندسی ایزومرهای مولکول فاوپیراویور در محلول آبی

جدول ۱. انرژی گیبس نسبی، درصد ایزومرها در مخلوط تعادلی و کمیت‌های ترمودینامیکی انحلال ایزومرهای مولکول فاوپیراویور در حلال آب در دمای ۲۹۸ کلین بر حسب kcal/mol (آنتروپی انحلال بر حسب cal/K.mol)

| Structures | $G^{\circ}_{relative}$ | Percentage | $\Delta G_{solvation}$ | $\Delta H_{solvation}$ | $\Delta S_{solvation}$ |
|------------|------------------------|------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 1-enol     | 6.044                  | 0.003      | -11.743                | -11.994                | -0.841                 |
| 1-keto     | 2.068                  | 2.950      | -15.192                | -15.477                | -0.958                 |
| 2-enol     | 0.000                  | 96.97      | -8.336                 | -8.291                 | 0.149                  |
| 2-keto     | 4.230                  | 0.070      | -16.194                | -16.264                | -0.234                 |

نتایج این جدول نشان می‌دهد که ساختار ۲-انول پایدارترین ساختار مولکول فاوپیراویور هم در حالت گازی و

هم در حالت محلول در آب است و با بیشترین مقدار درصد فراوانی (۹۶/۹۷٪) در محلول آبی است. دلیل پایداری ساختار ۲-انول می‌تواند مربوط به پیوند هیدروژنی درون مولکولی قوی O-H...O باشد. ترتیب پایداری ایزومرهای فاوپیراویور هم در فاز گازی و هم در فاز آبی بصورت زیر است:

۲-انول < ۱-کتو < ۲-کتو < ۱-انول

۳-۲- برهمکنش مولکول فاوپیراویور با فولرن  $B_{40}$  برای بررسی برهمکنش داروی فاوپیراویور با فولرن  $B_{40}$  ابتدا انرژی گیبس حلالپوشی فولرن محاسبه و مقدار آن ۱/۹۳- کیلوکالری بر مول بدست آمد که نشان دهنده حل شدن آن در آب در دمای ۲۹۸ کلین می‌باشد. برهمکنش مولکول با فولرن در موقعیتها و جهت گیری‌های مختلف بررسی و در نهایت چهار کمپلکس تعادلی  $T705...B_{40}$  بدست آمد که در شکل ۲ نشان داده شده است. انرژی برهمکنش مولکول فاوپیراویور با فولرن  $B_{40}$  از رابطه زیر بدست می‌آید:

$$E_{int} = E_{T705...B_{40}} - E_{T705} - E_{B_{40}} \quad (2)$$

که در آن  $E_{T705...B_{40}}$ ،  $E_{T705}$  و  $E_{B_{40}}$  به ترتیب انرژی الکترونی کمپلکس فاوپیراویور...فولرن، انرژی الکترونی فاوپیراویور و انرژی الکترونی فولرن است. هرچه انرژی برهم-کنش جاذب-دارو ضعیفتر باشد (و اندروالسی ضعیف) انتقال دارو توسط جاذب مختل خواهد شد، و هرچه انرژی برهمکنش قویتر باشد (کوآلانسی) آزاد سازی دارو در سلولهای هدف انجام نخواهد شد. بنابراین، در بهترین حالت همان برهمکنشهای حدواسط است. در کمپکس شماره ۱ مولکول فاوپیراویور بصورت جانبی(برهمکنش  $\pi$ ) و از طریق

جدول ۲. کمیت‌های ترمودینامیکی و بار الکتریکی کل هر بخش در برهمکنش مولکول فاوپیراویور با فولرن  $B_{40}$  در محلول آبی (بر حسب kcal/mol)

| شماره کمپلکس | $E_{int}$ | $\Delta G_{int}$ | $\Delta H_{int}$ | $\Delta S_{int}$ | Total charge of T705 | Total charge of $B_{40}$ |
|--------------|-----------|------------------|------------------|------------------|----------------------|--------------------------|
| 1            | -35.40    | -32.199          | -40.596          | -32.648          | +0.062               | -0.062                   |
| 2            | -53.31    | -38.993          | -51.452          | -41.792          | +0.403               | -0.403                   |
| 3            | -39.24    | -38.913          | -46.749          | -26.281          | +0.023               | -0.023                   |
| 4            | -46.08    | -38.945          | -48.523          | -32.137          | +0.397               | -0.397                   |

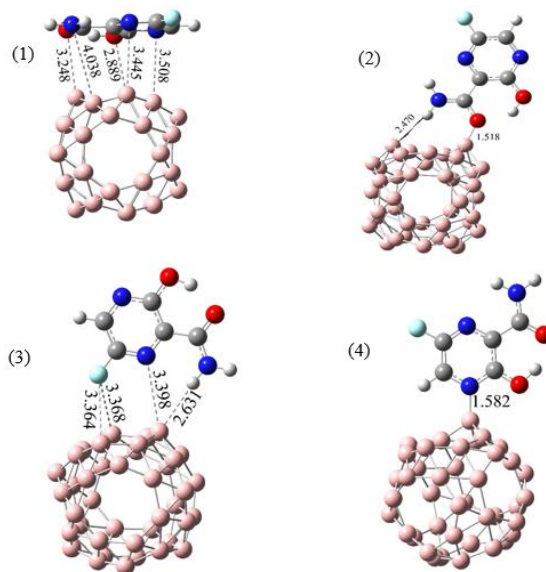
انتهایی جدول ۲ ارائه شده است. باتوجه به اینکه مولکول داروی فاوپیراویرو و فولرن  $B_{40}$  از نظر الکتریکی خنثی هستند، بارهای الکتریکی منتقل شده از اختلاف مجموع بارهای الکتریکی محاسبه از طریق نظریه اوربیتالهای طبیعی پیوندی (NBO) اتهای هر بخش (جاذب و دارو) محاسبه شده است.

نتایج این بارهای الکتریکی نشان می‌دهد که در تمامی کمپلکسها، انتقال الکترون از مولکول فاوپیراویرو به فولرن بور منتقل شده است. این بار منتقل شده ارتباط مستقیمی با میزان انرژی برهمکنش دارو با فولرن دارد. برهمکنشهای انتقال بار روش جدیدی در بررسی و آنالیز داروها در فرایند دارورسانی است [۲۵].

### ۳-۳- تحلیل توپولوژی الکترونی برهمکنشهای مولکول فاوپیراویرو با فولرن $B_{40}$

بر اساس نظریه اتمها در مولکولها<sup>۵</sup> (AIM) ماهیت پیوند و همچنین برهمکنش بین اتمها در یک سیستم مولکولی به ماهیت نقاط بحرانی چگالی الکترونی بستگی دارد. در این نظریه که توسط بایدر ارایه گردید<sup>۶</sup> نقاط بحرانی به چهار نوع نقطه بحرانی هسته (3,-3)، نقطه بحرانی پیوندی (3,-1)، نقطه بحرانی حلقه (3,+1) و نقطه بحرانی قفس (3,+3) می‌تواند وجود داشته باشد. در این پژوهش برای تحلیل نوع برهمکنشها صرفاً به تحلیل نقطه بحرانی پیوندی (3,-1) پرداخته خواهد شد. کمیتهای نقاط بحرانی شامل چگالی الکترونی ( $\rho$ ) و لاپلاسیان آن ( $\nabla^2\rho$ )، چگالی انرژی کل الکترونی (H)، چگالی انرژی پتانسیل الکترونی (V) و انرژی جنبشی لاگرانژی (G) هستند. اگر نسبت  $\frac{|V(r)|}{G(r)}$  از ۲ بزرگتر

باشد برهمکنش از نوع کووالانسی و اگر این نسبت بین ۱ و ۲ باشد برهمکنش از نوع غیرکووالانسی و اگر از ۱ کوچکتر باشد برهمکنشها از نوع الکتروستاتیکی خواهد بود [26]. موقعیت نقاط بحرانی پیوندی هر چهارنوع برهمکنش دارو... فولرن در شکل ۳ نشان داده شده است که در آن نقاط بحرانی برهمکنشها شماره گذاری شده و کمیتهای محاسبه شده نقاط بحرانی مورد نظر نیز در جدول ۳ ارایه شده است. بر اساس نتایج جدول ۳، دو برهمکنش پیوندی در ساختارهای کمپلکسی (۲) و (۴) مشاهده می‌شود که نسبت  $\frac{|V(r)|}{G(r)}$  به ترتیب در حدود ۱/۳۴۲۲ و ۱/۵۰۹۶ است که در آنها مولکول فاوپیراویرو به ترتیب از طریق اتهای اکسیژن و نیتروژن با



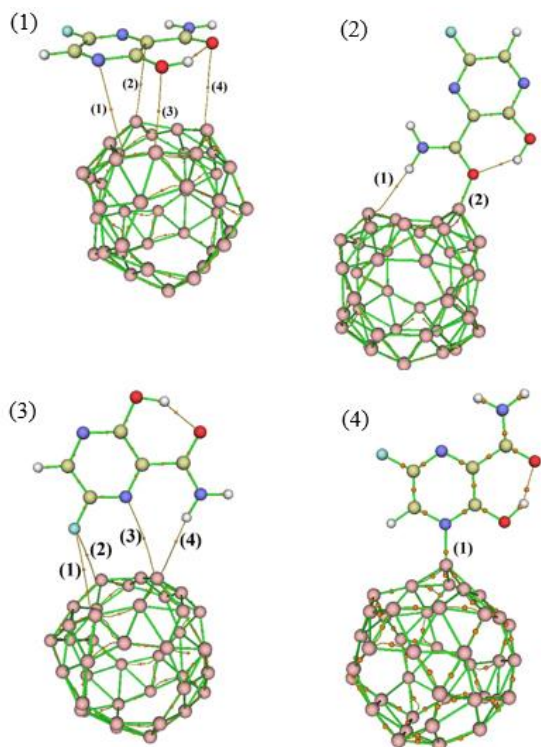
شکل ۲. ساختار هندسی بهینه شده برهمکنشهای مولکول فاوپیراویرو با فولرن  $B_{40}$  در موقعیتهای مختلف در محلول آبی

الکترونیهای حلقه پیرازین با با اوربیتالهای 2p خالی اتهای بور فولرن برهمکنش ایجاد کرده است که نزدیکترین فاصله برهمکنش در آن توسط اتم اکسیژن با اتم بور فولرن با مقدار ۲/۸۸۹ آنگستروم می‌باشد. انرژی برهمکنش محاسبه شده در این جهت‌گیری برابر ۳۵/۴۰ کیلوکالری برمول می‌باشد که ضعیفترین برهمکنش در بین جهت‌گیریهای مختلف است (جدول ۲). در کمپلکس شماره ۲ مولکول فاوپیراویرو از طریق اتم اکسیژن با فاصله تقریبی ۱/۵۱۸ آنگستروم و از طرف اتم هیدروژن با فاصله تقریبی ۲/۴۷۰ آنگستروم با فولرن برهمکنش ایجاد کرده اند. انرژی برهمکنش محاسبه شده در این جهت‌گیری برابر ۵۳/۳۱ کیلوکالری برمول می‌باشد. در کمپلکس شماره ۳ مولکول فاوپیراویرو از طرف اتمهای فلوئور، نیتروژن و هیدروژن با فولرن برهمکنش داشته است. طول متوسط برهمکنشها در این کمپلکس تقریباً ۳/۳۶ آنگستروم محاسبه شده است. در این جهت‌گیری انرژی برهمکنش برابر ۳۹/۲۴ کیلوکالری برمول محاسبه شد. در کمپلکس شماره ۴ برهمکنش مولکول... فولرن تنها از طرف اتم نیتروژن با فاصله ۱/۵۸۲ آنگستروم صورت گرفته است. در این برهمکنش مولکولی انرژی برهمکنش حدود ۴۶/۰۸ کیلوکالری برمول محاسبه شده است. بنابراین، قوی‌ترین برهمکنش مربوط به کمپلکس شماره ۲ است که در آن اتم اکسیژن از طریق جفت الکترونیهای ناپیوندی باعث تشکیل یک جفت اسید- باز لوئیس با فولرن  $B_{40}$  می‌شود. بارالکتریکی کل اوربیتال پیوندی طبیعی (NBO) محاسبه شده برای مولکول فاوپیراویرو و فولرن  $B_{40}$  در بخش

<sup>5</sup> Atoms in Molecules (AIM)

<sup>6</sup> Bader

<sup>4</sup> Natural Bonding Orbital (NBO)



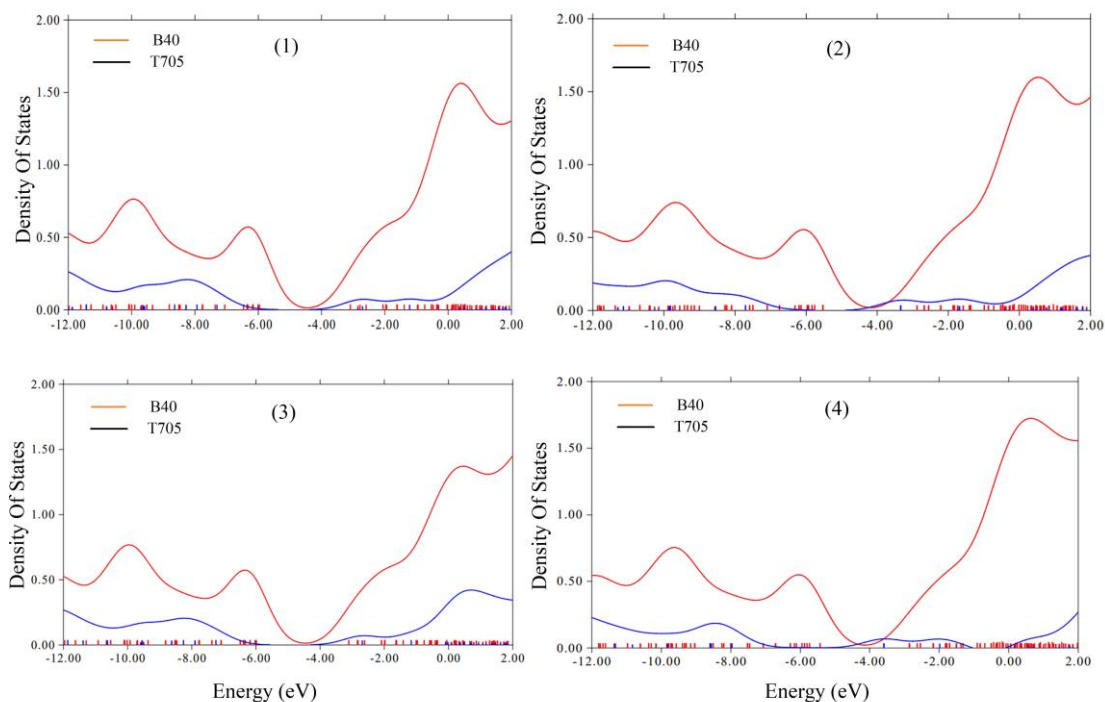
شکل (۳) موقعیت نقاط بحرانی پیوندی حاصل از محاسبات AIM کمپلکسهای فاویپیراویر- فولرن B<sub>40</sub>

اقمهای بور فولرن B<sub>40</sub> بر همکنش قوی نزدیک به پیوند کوالانسی ایجاد می‌کند که انرژی برهمکنش آنها در بخش قبل محاسبه و ارائه شده است. بقیه برهمکنش‌ها از نوع واندروالس لایه الکترونی بسته یا الکتروستاتیکی می‌باشند. با توجه به وجود اتم فلوئور در ساختار فاویپیراویر، انتظار بود که برهمکنش قوی با اتمهای بور فولرن داشته باشد که برعکس آن ضعیف‌ترین برهمکنش در بین همه برهمکنش‌های مذکور مشاهده شده است. قوی‌ترین برهمکنش‌های مولکول فاویپیراویر با فولرن به ترتیب از طریق اتم اکسیژن گروه آمیدی (کمپلکس ۲) و سپس از طریق اتم نیتروژن گروه پیرازینی حلقه (کمپلکس ۴) صورت می‌گیرد.

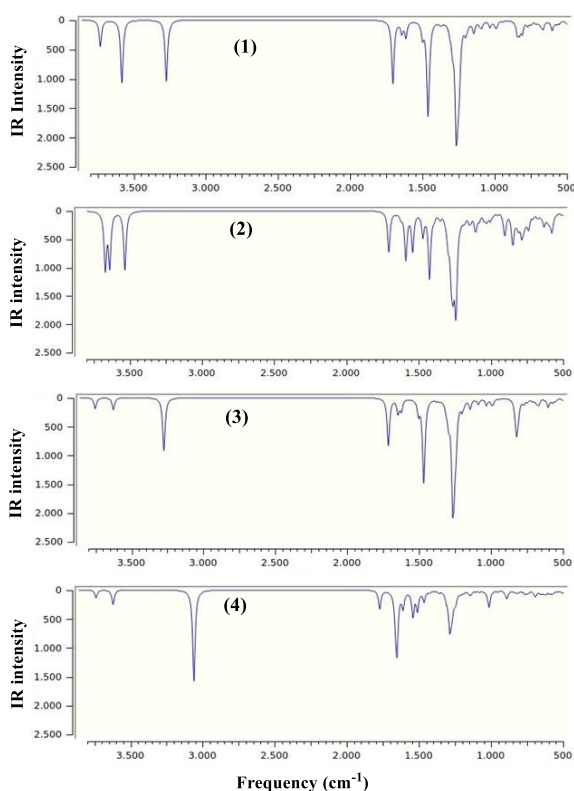
جهت بررسی دقیق‌تر برهمکنش‌های مولکول فاویپیراویر با فولرن B<sub>40</sub>، طیف چگالی حالات الکترونی تصویر شده (PDOS) کمپلکسهای تشکیل شده در محدوده ترازهای الکترونی کمپلکسها بررسی و ترسیم شده است (شکل ۴). چگالی حالات الکترونی تصویر شده توسط نرم افزار Multiwfn رسم شده است [27] و غیر صفر بودن هردو نمودار فولرن و فاویپیراویر نشان دهنده برهم‌کنش اوربیتالی آنها در کمپلکس‌های تشکیل شده است. در تمامی کمپلکسها، برهمکنش‌های اوربیتالی خوبی در محدوده ۶- تا ۱۲- الکترون ولت که مربوط به ترازهای اوربیتالی پر مولکول فاویپیراویر (منحنی آبی) و فولرن B<sub>40</sub> (منحنی قرمز) است برقرار شده است.

جدول ۳. پارامترهای توپولوژی محاسبه شده از نظریه AIM در نقاط بحرانی پیوندی برهمکنش‌های مولکول فاویپیراویر با فولرن B<sub>40</sub> در محلول آبی بر حسب واحدهای اتمی (au)

| شماره کمپلکس | CPs | $\rho(r)$ | $\nabla^2 \rho$ | G(r)   | H(r)    | V(r)    | $\frac{ V(r) }{G(r)}$ |
|--------------|-----|-----------|-----------------|--------|---------|---------|-----------------------|
| کمپلکس ۱     | 1   | 0.0044    | 0.0132          | 0.0027 | 0.0006  | -0.0020 | 0.7407                |
|              | 2   | 0.0062    | 0.0158          | 0.0033 | 0.0007  | -0.003  | 0.9091                |
|              | 3   | 0.0109    | 0.0284          | 0.0069 | 0.0001  | -0.0068 | 0.9855                |
|              | 4   | 0.0063    | 0.0178          | 0.0038 | 0.0005  | -0.0033 | 0.8684                |
| کمپلکس ۲     | 1   | 0.0114    | 0.0350          | 0.0075 | 0.0012  | -0.0062 | 0.8267                |
|              | 2   | 0.1283    | 0.5662          | 0.2149 | -0.0734 | -0.2884 | 1.3422                |
| کمپلکس ۳     | 1   | 0.0037    | 0.0152          | 0.0029 | 0.0009  | -0.0019 | 0.6552                |
|              | 2   | 0.0037    | 0.0152          | 0.0029 | 0.0009  | -0.0019 | 0.6552                |
|              | 3   | 0.0057    | 0.0143          | 0.0031 | 0.0005  | -0.0026 | 0.8387                |
|              | 4   | 0.0072    | 0.0209          | 0.0043 | 0.0009  | -0.0033 | 0.7674                |
| کمپلکس ۴     | 1   | 0.1335    | 0.3684          | 0.1880 | -0.0959 | -0.2838 | 1.5096                |



شکل (۴) چگالی حالت‌های انرژی کمپلکس‌های فاوپیراوی... فولرن  $B_{40}$   
 شکل (۵) طیف IR محاسبه شده مولکول فاوپیراوی و فولرن  $B_{40}$  در محلول آبی

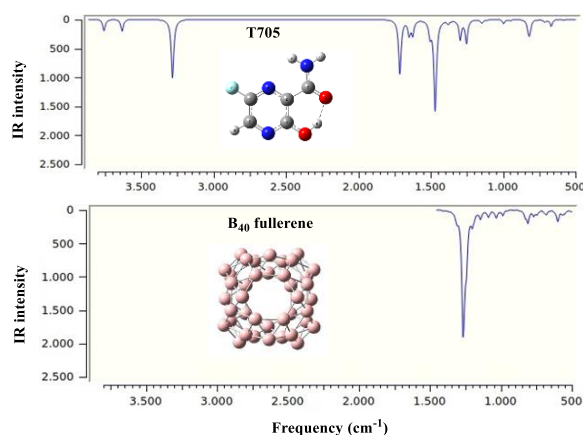


شکل (۶) طیف IR محاسبه شده کمپلکس‌های فاوپیراوی... فولرن  $B_{40}$  در محلول آبی

### ۴-۳- تحلیل IR

فرکانس‌های ارتعاشی برای داروی فاوپیراوی و فولرن  $B_{40}$  کمپلکس‌های آن‌ها با داروی فاوپیراوی جهت ارزیابی تغییرات در فرکانس ارتعاشی باندهای کششی فاوپیراوی قبل و بعد از برهمکنش با فولرن  $B_{40}$  در محلول آبی مورد بررسی قرار گرفت.

در ابتدا طیف‌های ارتعاشی دارو و فولرن بصورت جداگانه محاسبه و بررسی شد که در شکل ۵ نشان داده شده است. نوارهای ارتعاشات کششی متقارن و نامتقارن  $\nu_{N-H}$  محاسبه شده داروی فاوپیراوی در محلول آبی به ترتیب  $3573 \text{ cm}^{-1}$  و  $3696 \text{ cm}^{-1}$  و ارتعاش کششی  $\nu_{O-H}$  و  $\nu_{C=O}$  به ترتیب برابر  $3232 \text{ cm}^{-1}$  و  $1690 \text{ cm}^{-1}$  است.



## ۵-منابع

- [1] Moshikur RM, Ali MK, Wakabayashi R, Moniruzzaman M, Goto M. Favipiravir-Based Ionic Liquids as Potent Antiviral Drugs for Oral Delivery: Synthesis, Solubility, and Pharmacokinetic Evaluation. *Molecular Pharmaceutics*. 2021;18(8):3108-15. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.1c00324>
- [2] Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, Chen B, Lu M, Luo Y, Ju L, Zhang J, Wang X. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv*. 2020;03(17): 20037432. <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
- [3] Shah PL, Orton CM, Grinsztajn B, Donaldson GC, Crabtree Ramirez B, Tonkin J, et al. Favipiravir in patients hospitalised with COVID-19 (PIONEER trial): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial of early intervention versus standard care. *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet]. 2022 Dec 14; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221326002200412X>
- [4] Babashkina MG, Frontera A, Keptman AB, Yasemin Saygideğer Kont, S. Murugavel, Safin DA. Favipiravir: insight into the crystal structure, Hirshfeld surface analysis and computational study. *Journal of the Iranian Chemical Society*. 2021 Jun 9;19(1):85-94. <https://doi.org/10.1007/s13738-021-02285-x>
- [5] Kalita P, Tripathi T, Padhi AK. Computational Protein Design for COVID-19 Research and Emerging Therapeutics. *ACS central science*. 2023 Mar 20;9(4):602-13. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.2c01513>
- [6] Eltayb WA, Abdalla M, Rabie AM. Novel Investigational Anti-SARS-CoV-2 Agent Ensitrelvir "S-217622": A Very Promising Potential Universal Broad-Spectrum Antiviral at the Therapeutic Frontline of Coronavirus Species. *ACS Omega*. 2023 Jan 30;8(6):5234-46. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c03881>
- [7] Wang Y, Li P, Rajpoot S, Saqib U, Yu P, Li Y, et al. Comparative assessment of favipiravir and remdesivir against human coronavirus NL63 in molecular docking and cell culture models. *Scientific Reports*. 2021 Dec 6;11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02972-y>
- [8] Manabe T, Kambayashi D, Akatsu H, Kudo K. Favipiravir for the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC*

ارتعاشات کششی قفسی  $V_{B-B}$  برای فولرن  $B_{40}$  در محدوده  $cm^{-1}$  ۱۳۰۰ محاسبه شده است. طیفهای ارتعاشی IR محاسبه شده کمپلکسها در شکل ۶ نشان می‌دهد که در برهمکنش داروی فاوپیروایر با فولرن در کمپلکس ۱، موقعیت نوارهای ارتعاشی تغییری نمی‌کند. که این عامل بدلیل برهمکنش ضعیف  $\pi$  الکترونهاي حلقه است. ولی در کمپلکس ۲، ارتعاش کششی  $V_{O-H}$  به  $3587 cm^{-1}$  افزایش می‌یابد که این تغییر بدلیل برهمکنش نسبتاً قوی اکسیژن گروه کربونیل داروی فاوپیروایر با اتم بور فولرن است که باعث سست شدن پیوند هیدروژنی درون مولکولی فاوپیروایر شده و در نتیجه منجر به قویتر شدن پیوند O-H داروی فاوپیروایر می‌شود. در کمپلکس ۳ برهمکنشهای ضعیفتری از طرف اتمهای نیتروژن و فلورور صورت می‌گیرد ارتعاش کششی  $V_{O-H}$  نسبت به مولکول آزاد داروی فاوپیروایر تغییری نمیکند ولی ارتعاشات کششی متقارن و نامتقارن  $V_{N-H}$  به ترتیب  $35259 cm^{-1}$  و  $3676 cm^{-1}$  محاسبه شده است که نسبت به داروی فاوپیروایر محلول در آب کمی کاهشی بوده است (تغییر به طرف قرمز)، که نشان دهنده ضعیف شدن پیوند N-H است. در کمپلکس ۴ نیز که برهمکنش دارو با فولرن صرفاً از طرف اتم نیتروژن حلقه پیرازین صورت می‌گیرد ارتعاشات کششی متقارن و نامتقارن  $N-H$  و شدت نوار جذبی تغییر محسوسی نداشته ولی ارتعاش کششی  $V_{O-H}$  کاهشی بوده و همچنین، افزایش در شدت نوار جذبی هم مشاهده شده است.

## ۴- نتیجه گیری

برهمکنش داروی فاوپیروایر که یک داروی مناسب برای مقابله با ویروس کرونا است با فولرن  $B_{40}$  در موقعیتهای و جهت گیریهای مختلف در محلول آبی بررسی شد. بدلیل چرخش گروه آمیدی و همچنین، فرایند توتومری در مولکول فاوپیروایر، ایزومرهای مختلف این دارو در محلول آبی بررسی و سپس از طریق محاسبات نظری پایدارترین ایزومر آن به همراه درصد فراوانی هرکدام محاسبه شد. سپس برهمکنش پایدارترین ایزومر داروی فاوپیروایر با فولرن  $B_{40}$  از طریق محاسبات نظریه تابعیت چگالی (DFT) جهت بررسی دارورسانی مطالعه شد. نتایج نشان داد که ایزومر انولی داروی فاوپیروایر دارای پیوند هیدروژنی درون مولکولی O-H...O پایدارترین ایزومر با درصد فراوانی ۹۶/۹۷٪ در محلول آبی است. محاسبات انرژی برهمکنش نشان داد که داروی فاوپیروایر از طرف اکسیژن گروه کربونیل قویترین برهمکنش را با فولرن دارد. تحلیل NBO در این برهمکنشها نشان داد که انتقال بار از دارو به فولرن انجام می‌شود. آنالیز ارتعاشات IR نشان داد که به هنگام برهمکنش قویتر دارو- فولرن، پیوند هیدروژنی درون مولکولی دارو ضعیفتر می‌شود و در برهم- کنشهای ضعیفتر موقعیت نوارهای ارتعاشات کششی فاوپیروایر تغییر محسوسی صورت نمی‌گیرد.



Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry. 2021 Jun 5;101(1-2):77-89.

<https://doi.org/10.1007/s10847-021-01087-1>

[18] Lawson HD, Walton SP, Chan C. Metal-Organic Frameworks for Drug Delivery: A Design Perspective. ACS Applied Materials & Interfaces. 2021 Feb 7;13(6):7004-20.

<https://dx.doi.org/10.1021/acsami.1c01089>

[19] Kaur H, Kaur J, Kumar R. A review on all boron fullerene (B40): A promising material for sensing and device applications. Materials Today: Proceedings. 2021 Aug;

<https://doi.org/10.1016/j.matpr.2021.07.465>.

[20] Zhai HJ, Zhao YF, Li WL, Chen Q, Bai H, Hu HS, et al. Observation of an all-boron fullerene. Nature Chemistry. 2014 Jul 13;6(8):727-31.

<https://doi.org/10.1038/nchem.1999>

[21] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; et al. Gaussian 09, revision A.1; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.

[22] Grimme S, Antony J, Ehrlich S, Krieg H. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. The Journal of Chemical Physics. 2010 Apr 21;132(15):154104.

<https://doi.org/10.1063/1.3382344>

[23] Antonov L. Favipiravir tautomerism: a theoretical insight. Theoretical Chemistry Accounts. 2020 Aug;139(8).

<https://doi.org/10.1007/s00214-020-02656-2>

[24] Umar Y. Theoretical studies of the rotational and tautomeric states, electronic and spectroscopic properties of favipiravir and its structural analogues: a potential drug for the treatment of COVID-19. Journal of Taibah University for Science. 2020 Jan 1;14(1):1613-25.

<https://doi.org/10.1080/16583655.2020.1848982>

[25] Adekoya OC, Adekoya GJ, Sadiku RE, Hamam Y, Ray SS. Density Functional Theory Interaction Study of a Polyethylene Glycol-Based Nanocomposite with Cephalexin Drug for the Elimination of Wound Infection. ACS Omega. 2022 Sep 12;7(38):33808-20

<https://doi.org/10.1021/acsomega.2c02347>

[26] KUMAR PSV, RAGHAVENDRA V, SUBRAMANIAN V. Bader's Theory of Atoms in Molecules (AIM) and its Applications to Chemical Bonding. Journal of Chemical Sciences. 2016

Oct;128(10):1527-36. <https://doi.org/10.1007/s12039-016-1172-3>

infectious diseases [Internet]. 2021 May 27;21(1):489. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34044777/>

[9] Juhás M, Zitko J. Molecular Interactions of Pyrazine-Based Compounds to Proteins. Journal of Medicinal Chemistry. 2020 Apr 10;63(17):8901-16.

<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b02021>

[10] Wang G, Wan J, Hu Y, Wu X, Marija Prhavic, Dyatkina N, et al. Synthesis and Anti-Influenza Activity of Pyridine, Pyridazine, and Pyrimidine C-Nucleosides as Favipiravir (T-705) Analogues. Journal of Medicinal Chemistry. 2016 Apr 27;59(10):4611-24.

<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01933>

[11] Joshi S, Parkar J, Ansari A, Vora A, Talwar D, Tiwaskar M, et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. International Journal of Infectious Diseases [Internet]. 2020 Oct 29;0(0).

<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.069>

[12] Lagoja IM, Erik De Clercq. Anti-influenza virus agents: Synthesis and mode of action. Medicinal Research Reviews. 2008 Jan 1;28(1):1-38.

<https://doi.org/10.1002/med.20096>

[13] Wang X, Wang L, Yao C, Xie G, Song S, Li H, et al. Novel Formulations of the Antiviral Drug Favipiravir: Improving Permeability and Tabletability. Crystal Growth & Design. 2021 Jun 1;21(7):3807-17.

<https://doi.org/10.1021/acs.cgd.1c00150>

[14] Rad AS, Ardjmand M, Esfahani MR, Khodashenas B. DFT calculations towards the geometry optimization, electronic structure, infrared spectroscopy and UV-vis analyses of Favipiravir adsorption on the first-row transition metals doped fullerenes; a new strategy for COVID-19 therapy. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. 2021 Feb;247:119082.

<https://doi.org/10.1016/j.saa.2020.119082>

[15] Alver Ö, Parlak C, Umar Y, Ramasami P. DFT/QTAIM analysis of favipiravir adsorption on pristine and silicon doped C20 fullerenes. Main Group Metal Chemistry. 2019 Oct 1;42(1):143-9.

<https://doi.org/10.1515/mgmc-2019-0016>

[16] Soliman KA, Aal SA. Theoretical investigation of favipiravir antiviral drug based on fullerene and boron nitride nanocages. Diamond and Related Materials. 2021 Aug;117:108458.

<https://doi.org/10.1016/j.diamond.2021.108458>

[17] Yuksel N, Köse A, Fellah MF. The supramolecularly complexes of calix[4]arene derivatives toward favipiravir antiviral drug (used to treatment of COVID-19): a DFT study on the geometry optimization, electronic structure and infrared spectroscopy of adsorption and sensing.



[27] Lu T, Chen F. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. Journal of Computational Chemistry. 2011 Dec 8;33(5):580-92.  
<https://doi.org/10.1002/jcc.22885>

## Theoretical study of the interaction of favipiravir with B<sub>40</sub> fullerene in aqueous solution for drug delivery

S.Saberi<sup>1</sup>, A. Pangh<sup>1\*</sup>, H.R. Vatanpour<sup>2</sup>, A.Zaker<sup>3</sup>, H. Bagheri Yazdi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Chemistry Education, Farhangian University, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Department of Science Education, Farhangian University, Tehran, Iran

<sup>3</sup> Department of Biology Education, Farhangian University, Tehran, Iran

### Abstract

In this study, the interaction of the Favipiravir drug with B<sub>40</sub> fullerene in aqueous solution was investigated with the Density Functional Theory (DFT). At first, the solvation Gibbs Free energy of fullerene and different isomers of the favipiravir drug and B<sub>40</sub> fullerene were calculated. Results indicate that the solvation of B<sub>40</sub> fullerene and the Favipiravir drug in water as a solvent are thermodynamically feasible. The percentage of different isomers of favipiravir was calculated from relative Gibbs energy and also, the most stable structure of favipiravir isomers was determined. Furthermore, the interaction of the most stable isomer of the Favipiravir in aqueous solution with B<sub>40</sub> fullerene was investigated in different orientations. The results show that the Favipiravir drug strong interacts with B<sub>40</sub> fullerene through the oxygen atom of the amide group with -31.53 kcal/mol and through the nitrogen atom of the pyrazine ring with -46.08 kcal/mol. Results of NBO analysis indicates that charges transferred from drug to fullerene.

Keyword: Favipiravir, Corona virus, B<sub>40</sub> fullerene, Interaction energy, Solvation energy, Tautomerism