



## ارزیابی محاسباتی نانو حامل کربن عامل دار شده برای استفاده به عنوان حامل داروی داکاربازین: مطالعات QM/MC

پوریا درویش‌غلامی<sup>۱</sup>، فهیمه نجفی<sup>۲\*</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه شیمی، واحد رودهن، دانشگاه آزاد اسلامی، رودهن، ایران.

<sup>۲</sup> گروه شیمی، واحد رودهن، دانشگاه آزاد اسلامی، رودهن، ایران

### چکیده

یکی از درمان‌های اساسی و با اهمیت در معالجه بیماران سرطانی شیمی درمانی بوده است ولی این شیوه درمانی اختصاصی نبودن داروها نسبت به سلول‌های سرطانی محدوده شده است که باعث تشدید کنتراست‌های ناخواسته و جانبی در سلول‌های سالم بدن انسان شده است. بنابراین یافتن نانوسامانه‌های دارویی برای درمان و معالجه هدفمند سرطان از اهمیت بسیار زیاد و شگفت‌انگیز برخوردار بوده است. در این پروژه، توان و پتانسیل نانولوله‌های کربنی تک جداره عامل دار شده به عنوان نانوسامانه تحویل دارو داکاربازین بررسی شد. در نتیجه کاندید اصلی، گروه عاملی COOH برای نانولوله کربنی تک جداره جهت دارورسانی در محیط آبی بوده است و احتمال برهمکنش اتصالی داکاربازین با SWCNT-COOH بررسی شد. بهینه‌سازی جزء‌های سازنده برهمکنش و کمپلکس این برهمکنش در فاز گازی و محاسبات ترمودینامیکی توسط متود تابع چگالی \*G/6-311+3BLYP انجام شد که نتایج نشان دادند که ساختار نانوسامانه کمپلکسی d پایدار تر است و فرایند به طور خودبه خودی و گرمازا انجام شده است. همچنین با توجه به نتایج، برهمکنش بین مولکولی داکاربازین با SWCNT-COOH از نوع پیوند هیدروژنی است و انتقال بار از سوی SWCNT-COOH به سمت داکاربازین است. در محاسبات مونت کارلو انرژی کل برهمکنش نانوسامانه کمپلکسی افزایش یافته که معادل ۱۷/۹۲۶- و  $\Delta G_{sol}$  دارای مقدار عددی ۱۱۵/۰۲- کیلوکالری بر مول بوده است. بنابراین این نانوحامل برای سنتز، حمل و رهاسازی دارو کاربرد داشته اما با وجود سوالات بیشماری در مورد این نانوحامل در پزشکی وجود دارد. می‌توان امیدوار بود که این معضل در سال‌های آینده حل گردد. و بتواند راهگشای درمان هدفمند سرطان باشد.

واژه‌های کلیدی: داکاربازین، DFT، مونت کارلو، گروه عاملی، SWCNTCOOH

ایمیل نویسنده مسئول: [fahimeh@iau.ac.ir](mailto:fahimeh@iau.ac.ir) & [fahimnajafi@gmail.com](mailto:fahimnajafi@gmail.com)

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۹/۲۸ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۴/۱۰/۲۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۱/۲۶

### ۱- مقدمه

کاربردهای پزشکی منجمله تحویل دارو به بافت هدف قرار گیرند. (۳) نانوحامل‌ها به عنوان یکی از قسمت‌های اصلی و پراهمیت سیستم‌هایی هستند که به عنوان نانومقیاس شناخته شده و می‌توانند برای انتقال هدفمند مواد فعال بیولوژیکی و داروها مورد استفاده قرار گیرند. (۴-۵) استفاده از این نانوحامل‌ها در دارورسانی

در عصر حاضر، بر روی موضوع مهم نانو تکنولوژی تحقیقات بسیار مهم و عمده‌ای انجام شده است. (۱-۲) زیرا دارای ویژگی‌های بی‌همتا و منحصر به فردی همانند سهولت سنتز، شیمی سطح قابل کنترل و تنظیم، اندازه قابل کنترل و سطح به حجم زیاد هستند و می‌توانند در

سبب سمیت کمتر داروها و بهتر شدن راندمان درمان بیماران مبتلا به سرطان شده است. زیرا این نانوحامل های دارویی با توجه به ابعادشان توان عبور از موانع و سدهای بیولوژیکی و فیزیولوژیکی را دارا هستند. این نانوحامل های دارویی مزایای بسیاری مانند بهبود پروفایل های فارماکوکینتیک و توزیع زیستی عوامل دارویی بیشتر به دلیل نسبت ابعاد بزرگ را دارند. (۶) یکی از نانوحامل های بزرگ و پرکاربرد در پزشکی و بیولوژیکی مانند تحویل دارو و هدف گیری سلولی و تصویر برداری زیستی نانو حامل های کربنی بوده است. (۷) یکی از نانوحامل های کربنی مهم و حیاتی در زمینه پزشکی نانولوله های کربنی است. نانولوله های کربنی دارای دو طبقه نانولوله کربنی تک جداره (SWCNTs) و نانولوله کربنی چند جداره (MWCNTs) است که نانولوله کربنی تک جداره یک لایه ورقه های گرافن که به صورت یکپارچه به عنوان لوله استوانه ای نورد شده اند می باشند در حالیکه در نانولوله های کربنی چند جداره چند لایه ورقه های گرافن که بر روی یکدیگر پیچیده شده اند هستند. (۶، ۸-۹) نانولوله های کربنی تک جداره در بین محققین و دانشمندان جهان که در عمده فعالیتشان زمینه تحویل دارو به سلولهای سرطانی (تحویل و حساسیت بسیار انتخابی مکان) است محبوبیت زیادی پیدا کرده است. (۱۰-۱۴) به علت اینکه دارای خواص و ویژگیهای بسیار مهم و استثنایی مانند پایداری، استحکام و ساختار مخزن ماندی هستند و باعث ذخیره کردن و محافظت خود به خودی داروها در مقابل تخریب می شوند. (۱۰) در معالجه بیماری های متعددی مبتنی بر سیستم های تحویل دارو نوین بر اساس نانولوله کربنی تک جداره به علت اندازه، ساختار سوزنی شکل، پایداری بیشتر، زیست سازگاری قوی، سطح بزرگ و ظرفیت بارگذاری بالای داروها مورد مطالعه و بررسی

ویژه قرار گرفته است زیرا نانولوله های کربنی تک جداره محصورسازی آسان مولکولها را به دلیل چاه پتانسیل عمیق ممکن ساخته و یک سیستم نانوحامل دارویی ویژه ای را برای انواع گوناگونی از حمل و نقل های مولکولی همانند مولکولهای دارویی و زیستی ایجاد می کند و قابلیت حمل مولکولهای فعال زیستی را به درون هسته های سلولی و در سراسر غشای سلولی دارند (۱۵-۱۶) ویژگی های فیزیکوشیمیایی ذاتی نانولوله کربنی تک جداره اتصال کووالانسی و غیرکووالانسی کاربرد دارویی را ممکن ساخته و اجازه طراحی منطقی نانوحامل جدید کاندید برای توسعه دارو را می دهد. (۱۷) در این مطالعه از داروی داکاربازین به عنوان داروی ضدسرطانی برای سیستم های دارو رسانی در نانولوله کربنی تک جداره استفاده شده است. داروی داکاربازین (ایمیدازول کربوکسامید) با نام تجاری DTIC-Dome داروی شیمی درمانی است که در درمان و معالجه ملانوما، ملانوما متاستاتیک، لنفوم و لنفوم هوچکین مورد استفاده قرار گرفته است. (۱۸) این دارو دارای عوارض جانبی بسیاری مانند از دست دادن اشتها، استفراغ، تعداد گلبولهای سفید پایین و پلاکت پایین، مشکلات کبدی، واکنش های آلرژیک و سرکوب کننده سیستم ایمنی می باشد و در دسته داروهای آلکینه کننده و آنالوگ پورین بوده است. (۱۹) داکاربازین توسط آنزیم های میکروزومی کبد به مونو متیل تریازنوایمیدازول کربوکسامید (MTIC) که یک ترکیب آلکینه کننده است فعال می شود. (۲۰) این باعث متیلاسیون، اصلاح و پیوند متقابل DNA شده و سنتز DNA، RNA و پروتئین را مهار می سازد. (۲۱) ناتالیا ون رنک و همکاران در سال ۲۰۲۲ از روش مدل سازی رایانه ای برای بررسی تعاملات نانولوله کربنی تک جداره با سه داروی ضدسرطانی مختلف مانند

نشان داده است که CNT-COO-FA اتصال قوی تری با مولکول‌های دارو داشته است. (۲۶)

بر این اساس، فرضیه اصلی این پژوهش آن است که عامل دار کردن نانولوله‌های کربنی تک‌جداره با گروه‌های کربوکسیل، قابلیت آن‌ها را به عنوان نانوحامل داروی ضدسرطانی داکاربازین از طریق تشکیل کمپلکس‌های پایدار و خودبه‌خودی بهبود می‌بخشد. برای آزمون این فرضیه، یک راهبرد محاسباتی چندمقیاسی شامل محاسبات تئوری تابعی چگالی (DFT) در سطح B3LYP/6-311+G\* برای تعیین پایدارترین پیکربندی برهمکنش و کمی‌سازی انرژی‌های جذب و پارامترهای ترمودینامیکی، تئوری کوانتومی اتم‌ها در مولکول‌ها و آنالیز اوربیتال پیوند طبیعی برای تعیین ماهیت پیوندهای هیدروژنی و پدیده انتقال بار، و در نهایت شبیه‌سازی مونت کارلو در محیط آبی برای ارزیابی پایداری و رفتار نانوسامانه در شرایط شبه فیزیولوژیکی به کار گرفته شد. بنابراین در این تحقیق، توانایی و پتانسیل نانولوله کربنی تک‌جداره عاملدار شده با COOH به عنوان نانوحامل دارویی در انتقال داروی ضدسرطانی داکاربازین ارزیابی شده است. این دارو یک داروی شیمی درمانی بوده و دارای گزینش بافت کم و عوارض جانبی قابل توجهی بود. بنابراین برای رسیدن به این هدف از محاسبات کامپیوتری مکانیک کوانتومی (تابع چگالی DFT) و مونت کارلو (MM like MC) استفاده شد.

## ۲- بخش محاسباتی

### روش های محاسباتی

این بررسی و مطالعه از دو بخش مکانیک کوانتومی و شبیه سازی مونت کارلو تشکیل شده است. ادغام روش

دوکسوروبیسین، بنداموستین و کارموستین استفاده کرده و نتایج انرژی آزاد اتصال نشان داده است که SWCNT (۱۵،۱۵) با قطر ۲۰/۳ انگستروم به عنوان مطلوبترین نانولوله کربنی تک‌جداره برای محصور کردن داروهایی از ۱۲ تا ۳۹ اتم سنگین بوده است. (۲۲) لینک زنگ در سال ۲۰۲۳ بر روی مکانیسم دارورسانی دوکسوروبیسین و کمپوتوسین بر روی نانولوله های کربنی تک‌جداره با روش DFT مطالعه کرده و نتایج مشابه ای با بررسی حاضر بدست آورده بودند. (۲۳) ف. شجاعی و همکار در سال ۲۰۱۶ بر روی مطالعات نظری نانولوله کربنی تک‌جداره عامل دار شده (۵ و ۵) با داروی میتوکسانترون تحقیق کردند و دریافتند که انرژی اتصال میتوکسانترون در فاز گاز ۶/۵۰۷ الکترون ولت و در فاز حلال ۹/۹۴۳ الکترون ولت محاسبه شده که با تغییر فاز دارو از گاز به مایع، مقدار BE کاهش یافته است. پارامترهای شیمیایی کوانتومی نانولوله کربنی تک‌جداره و f-SWNT-Mitoxantrone نشان داد که واکنش‌پذیری f-SWNT-Mitoxantrone در مقایسه با نانولوله کربنی تک‌جداره در هر دو فاز افزایش یافته است. (۲۴) نصرت مددی ماهانی در سال ۲۰۱۷ به مطالعه ONIOM در مورد برهمکنش نانولوله کربنی تک‌جداره و مشتقات گالات به عنوان عوامل ضد سرطان پرداخته و نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان داد که (۵، ۵) SWCNT دارای اندرکنش ضعیفی بود که این فعل و انفعالات حاوی فعل و انفعالات Vander Waals بوده و به وضوح نشان داده شد که این سیستم‌ها دوام نسبتاً کمی داشته و بنابراین (۵، ۵) SWCNT در دارورسانی مناسب بود. (۲۵) کردزاده ا و همکاران در سال ۲۰۲۳ درباره بینش دینامیک مولکولی برهمکنش بین نانولوله کربنی عامل دار و غشای سلول سرطانی در تحویل دوکسوروبیسین بررسی کرده و نتایج

پایدارترین حالت سازه های موجود این بررسی انجام شده است. (۲۸-۳۲) (معادله ۱)

$$\eta_{\text{adsorption}} = \eta_{\text{Decarbonize \& SWCNTCOOH}} - [\eta_{\text{Decarbonize}} + \eta_{\text{SWCNTCOOH}}] + \eta_{\text{BSSE}} \quad (1)$$

که مولفه  $\tau$  مقادیر انرژی، انرژی آزاد گیس و آنتالپی جذب بوده است. با استفاده از نرم افزار AIM 2000 آنالیز نظریه اتم ها در مولکول ها و آنالیز اربیتالهای پیوند طبیعی توسط نرم افزار NBO3.1 که در بسته گوسین ۰۹ ادغام بوده انجام شده است. (۳۳-۳۴) پتانسیل و توان برهمکنش های غیرکووالانسی در محل های اتصال به وسیله مولفه و شاخصه های هندسی و توپولوژیکی، توصیف کننده های انرژی، تغییرات انرژی آزاد گیس و انتقال بار در این محل های برهمکنشی پیوند اتصال ارزیابی گردیده است. برای نمایش انتقال الکترونی در داخل سامانه کمپلکس های برهمکنشی آنالیز اربیتالهای HOMO و LUMO استفاده و اندیس های واکنش پذیری مولکولها تخمین زده شده است. (۳۵)

## ۲-۲- متود مونت کارلو MC

قسمت دوم بررسی با هدف مطالعه امکان برهمکنش داروی ضدسرطانی داکاربازین، SWCNTCOOH و Dacarbazine & SWCNTCOOH در فاز آبی انجام گرفته است. از نمونه گیری گروه کانونی و متروپلیس در شبیه سازی مونت کارلو استفاده شده است. (۳۶) در این قسمت بررسی لبه های بهینه جعبه  $42 \times 42 \times 42$  سانتی متر مکعب بوده که مرتبط به  $3250$  مولکول آب با چگالی  $0.993$  گرم بر سانتی متر مکعب در  $298$  کلوین بود. (۳۷-۳۸) به طوریکه محلول های رقیق کمپلکس های دارو داکاربازین و Decarbonize & SWCNTCOOH در این روش اجرا شده است.

های مکانیک کوانتومی و مونت کارلو دقت قابل توجهی را با حفظ سرعت محاسباتی کارآمد نشان داده است. شیمی محاسباتی یک رویکرد عملی و مقرون به صرفه برای بهینه سازی ساختارها مانند نانوحامل به عنوان نانوحامل دارویی ارائه داده و بهترین فرصت برای بهینه سازی موثر بوده است. بهینه سازی انرژی به وسیله محاسبات QM برای آماده سازی سیستم جهت شبیه سازی MC در محلول در این مطالعه استفاده شده تا هر گونه تعامل نامناسب و نامطلوب را در پیکربندی اولیه کم کند.

## ۱-۲- متود مکانیک کوانتومی QM

روش تئوری تابع چگالی با علامت اختصاری DFT در این مطالعه و بررسی مورد استفاده قرار گرفته است. به علت اینکه مصالحه بسیار خوبی مابین هزینه محاسباتی، پوشش و دقت نتایج داشته است. (۲۷) جهت طراحی ساختارهای مورد مطالعه از نرم افزار HyperChem استفاده شده است. برای تولید نانولوله کربنی تک جداره زیگزاک (۰، ۸) به طول  $14$  انگستروم و قطر  $6/26$  انگستروم و طول کربن کربن هر پیوند  $1/41$  انگستروم از نرم افزار Nanotube Modeler و از نرم افزار گوسین ۰۹ برای انجام همه محاسبات DFT استفاده شده است. این نانولوله از نوع زیگزاگ است (به دلیل  $m=0$ ) و قطر آن در محدوده نانولوله های تک جداره با قطر متوسط قرار می گیرد که برای کاربردهای دارورسانی بسیار مناسب است. در محاسبات مکانیک کوانتومی با روش تابع چگالی برای بدست آوردن مقدار انرژی های بهینه از متود B3LYP تحت سری پایه  $6-311+G^*$  در فرایندهای اپتیمایز کردن سازه ها موجود در این مطالعه استفاده شده است. مقادیر انرژی های جذب به وسیله تصحیح خطای برهم نهی مجموعه پایه ارزیابی شده و در جهت تخمین

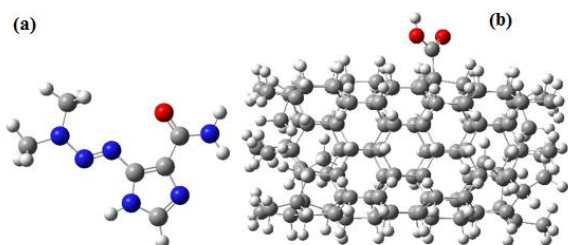
انرژی های آزاد سامانه کمپلکسی برهمکنش Dacarbazine و SWCNTCOOH به وسیله چرخه ترمودینامیکی مناسب تخمین زده شد. مقدار  $\Delta G_{\text{complex nanosystem(Dacarbazine\& SWCNTCOOH)}}$  توسط معادله ۳ و چرخه ترمودینامیکی تعیین شده است.

$$\Delta G_{\text{complex nanosystem(Dacarbazine\& SWCNTCOOH)}} = \Delta G_{\text{sol Dacarbazine}\rightarrow 0} + \Delta G_{\text{sol SWCNTCOOH}\rightarrow 0} - \Delta G_{\text{sol Dacarbazine\& SWCNTCOOH}\rightarrow 0} \quad (3)$$

که شاخصه های  $\Delta G_{\text{sol}}$  ،  $\Delta G_{\text{sol Dacarbazine}\rightarrow 0}$  و  $\Delta G_{\text{sol Dacarbazine\& SWCNTCOOH}\rightarrow 0}$  معرف تفاوت انرژی آزاد در ناپدید شدن هر یک از این اجزا در محلول بوده است.

### ۳- تجزیه و تحلیل نتایج

در این کاوش و بررسی احتمال نانو سامانه کمپلکسی برهمکنش داروی ضدسرطانی داکاربازین با نانولوله کربنی تک جداره (۰، ۸) عامل دار شده با COOH از طریق متود تابع چگالی در سطح  $B_3LYP/6-311+G^*$  بررسی و بهینه سازی هر یک از اجزا تشکیل دهنده نانو سامانه کمپلکس برهمکنشی انجام شده است. (شکل ۱)



شکل ۱. هندسه های تعادلی ترکیبات مجزا که از محاسبات DFT به دست آمده اند: (الف) مولکول داروی داکاربازین و (ب) یک نانولوله کربنی تک جداره عامل دار شده با گروه کربوکسیل (SWCNT-COOH).

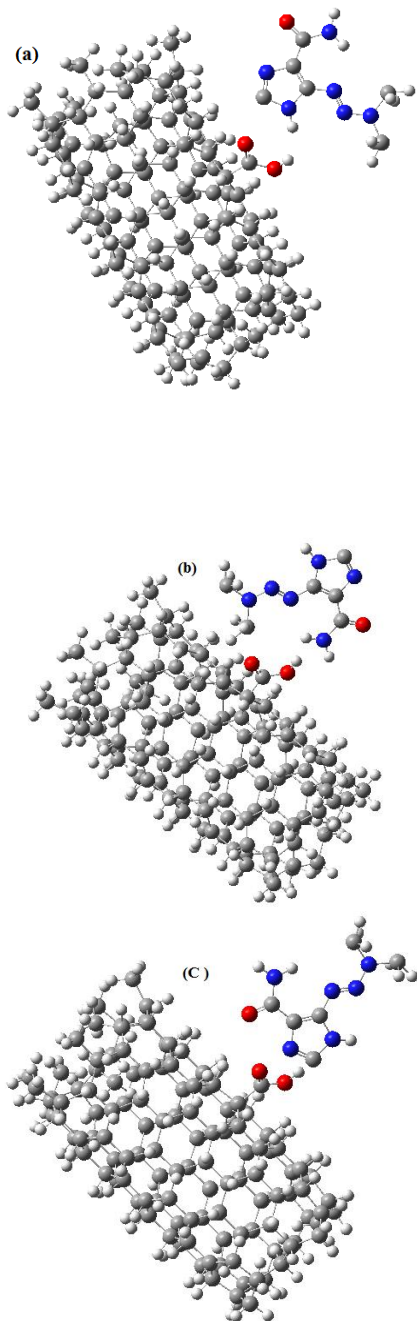
در حقیقت یک مولکول املاح در داخل جعبه مکعبی آب قرار داده و وابسته به اندازه املاح (کمپلکس های Dacarbazine، SWCNTCOOH، مقدار  $\Delta G_{\text{complex nanosystem(Dacarbazine\& SWCNTCOOH)}}$ ، مولکول آب از جعبه خارج شده است. البته این نکته قابل ذکر است که تعداد مولکول های آب افزوده شده به علت اندازه های گوناگون املاح متفاوت بود. در هر چرخه شبیه سازی، یک مولکول  $H_2O$  به طور تصادفی انتخاب شد که دارای مقدار جابجایی تصادفی در محدوده  $\pm 0.12$  انگستروم و شرایط مرزی دوره ای چرخش در محدوده  $\pm 10$  انگستروم بود.

انرژی پتانسیل کل یک محلول شامل برهمکنش بین مولکولی و درون مولکولی بوده است که در این مطالعه تابع پتانسیل بین مولکولی قابل انتقال (TIP3) برای ارزیابی انرژی برهمکنش بین مولکولی مابین مولکولهای آب به کار برده شده است. (۳۹-۴۰) پتانسیل لئاردجونز مناسب برای اتم ها در اجزای Dacarbazine و SWCNTCOOH در محاسبات ارزیابی به کار برده و پارامترهای لئاردجونز مشتق شده از تئوری Lorenz-Berthelot بوده است. (۴۱-۴۳) با استفاده از معادله Zwanzig، اختلاف انرژی آزاد با روش تئوری اختلال آزاد (FEP) ارزیابی شده است. (۴۴)

$$\Delta G_{A \rightarrow B} = -RT \langle \exp^{-(E_B - E_A)/RT} \rangle \quad (2)$$

یک گونه گازی از حالت گاز به محلول منتقل شده و جایی که گونه در هردوفاز گازی و محلول ناپدید شده را برای تعیین انرژی آزاد حلال پذیری  $\Delta G_{\text{sol(A)}}$  توسط روش اختلال در نظر گرفته شده است.

$$\Delta G_{\text{sol A}} = \Delta G_{\text{gas A}\rightarrow 0} - \Delta G_{\text{sol A}\rightarrow 0} \quad (3)$$



مولکولهای داروی ضدسرطانی داکاربازین از راستاهای متفاوت به سطح خارجی دیواره نانولوله کربنی تک جداره نزدیک گردیده و بهینه ترین نانوسامانه تعادلی برهمکنشی منتج شده است. (شکل ۲ و جدول ۱) بنابراین نانوسامانه کمپلکسی برهمکنشی d بعد از تخمین انرژی الکترونی پیکربندی نانوسامانه تعیین شده و مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج مقادیر انرژی های جذب نانوسامانه کمپلکسی برهمکنش داروی ضد سرطانی داکاربازین با SWCNTCOOH در جدول ۱ مشاهده شد که مبین میزان پایداری نانوسامانه کمپلکسی برهمکنشی است. هر چه قدر مقادیر انرژی جذب منفی تر باشد نشان دهنده پایداری بیشتر این نانوسامانه برهمکنشی داروی ضدسرطانی داکاربازین با SWCNTCOOH نسبت به مولکولهای منفرد اجزای تشکیل دهنده این نانوسامانه کمپلکسی بوده است. که منفی ترین مقدار برای نانوسامانه کمپلکس برهمکنشی d، -17.740 کیلوکالری بر مول بود. در نتیجه تعامل بسیار مطلوبی بین داروی ضدسرطانی داکاربازین و نانولوله کربنی تک جداره عامل دار شده با COOH در این فرایند جذب رخ داده است که علت آن را می توان به عامل دار کردن نانولوله کربنی تک جداره نسبت داد. با توجه به نتایج منتج جدول ۱، فرایند جذب این واکنش برهمکنشی گرمازا بود و جذب از نوع جذب فیزیکی بوده است. ترتیب پایداری نانوسامانه کمپلکس برهمکنشی داروی ضدسرطانی داکاربازین با SWCNTCOOH به قرار زیر بوده است:

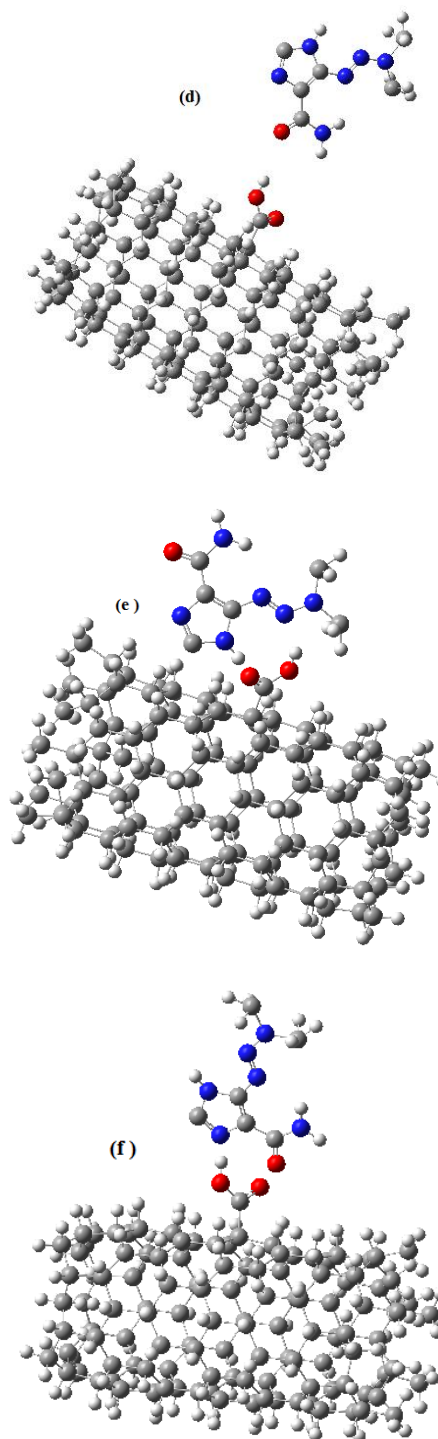
- Dacarbazine&SWCNTCOOH (d) >
- Dacarbazine&SWCNTCOOH(c) >
- Dacarbazine&SWCNTCOOH (f) >
- Dacarbazine&SWCNTCOOH (e) >
- Dacarbazine&SWCNTCOOH (b) >
- Dacarbazine&SWCNTCOOH (a)

جدول ۱: مقادیر انرژی های جذب و تصحیح BSSE نانوسامانه های کمپلکسی برهمکنشی متفاوت حاصل از داکاربازین با SWCNTCOOH بر حسب کیلوکالری

بر مول

A set of investigated Nano systems	$E_{ad}$ (Kcal/mol)	$E_{ad(BSSE)}$ (Kcal/mol)
Dacarbazine&SWCNT COOH(a)	-3.980	-3.969
Dacarbazine&SWCNT COOH(b)	-6.553	-6.546
Dacarbazine&SWCNT COOH(c)	-12.025	-12.010
Dacarbazine&SWCNT COOH(d)	-17.752	-17.740
Dacarbazine&SWCNT COOH(e)	-10.416	-10.398
Dacarbazine&SWCNT COOH(f)	-11.587	-11.571

پیکربندی های دو نانوسامانه های کمپلکس برهمکنشی e، f و C دارای انرژی های جذب تقریباً نزدیکی به همدیگر بوده است ولی پیکربندی های نانوسامانه کمپلکس برهمکنشی a و b دارای مقادیر جذب - 3.969 و -6.546 کیلوکالری بر مول بوده که اختلاف قابل توجهی با دیگر نانوسامانه های کمپلکس برهمکنشی داروی ضدسرطانی داکاربازین با SWCNTCOOH داشتند. مطابق نتایج جدول ۲ که توسط محاسبات فرکانس نانوسامانه کمپلکسی برهمکنشی در دمای ۲۹۸ کلوین و فشار ۱ اتمسفر در متود و سری پایه مشابه بدست آمده است. تمامی نانوسامانه های کمپلکس برهمکنشی دارای مقادیر منفی از شاخصه های آنتالپی و آنتروپی جذب بوده که دارای



شکل ۲. ساختارهای بهینه شده کمپلکس داکاربازین/نانولوله کربنی عامل دار (-SWCNT-COOH) حاصل از محاسبات DFT

محدوده (-15.701) Kcal/mol (-9.658) برای آنتالپی جذب و cal/mol.K (-22.520) (30.379) برای آنتروپی جذب بوده است. مقدار آنتروپی منفی نانوسامانه کمپلکس d مبین این است که در طول فرایند جذب نظم سیستم نانوسامانه افزایش یافته و می تواند معرف کاهش واکنش پذیری باشد. پس با افزایش نظم احتمال بروز واکنش های ناخواسته کاهش یافته و باعث پایداری دارو می شود. مقادیر منفی انرژی آزاد گیس جذب این نانوسامانه مبین این است که فرایند جذب داروی ضدسرطانی داکاربازین بر روی سطح SWCNTCOOH خودبه خودی بوده و باعث افزایش پایداری داروی داکاربازین شده است. (جدول ۲)

**جدول ۲:** مقادیر تصحیح BSSE آنتالپی، آنتروپی و انرژی آزاد گیس نانوسامانه های کمپلکسی برهمکنشی متفاوت حاصل از داکاربازین با SWCNTCOOH بر حسب کیلوکالری بر مول

A set of investigate d Nano systems	$\Delta H_{ad} (\frac{Kcal}{mol})$	$\Delta S_{ad} (\frac{cal}{mol.K})$	$\Delta G_{ad} (\frac{Kcal}{mol})$
Dacarbazin e&SWCNT COOH(a)	-13.632	-28.144	-5.245
Dacarbazin e&SWCNT COOH(b)	-11.565	-25.449	-3.9810
Dacarbazin e&SWCNT COOH(c)	-9.658	-22.520	-2.947
Dacarbazin e&SWCNT COOH(d)	-15.701	-30.379	-6.648
Dacarbazin e&SWCNT COOH(e)	-10.392	-24.658	-3.044
Dacarbazin e&SWCNT COOH(f)	-14.564	-29.171	-5.871

جهت کاوش و بررسی برهمکنش های مختلف بخصوص پیوندهای هیدروژنی بین مولکولی و درون مولکولی از تئوری QTAIM استفاده گردید که دارای ویژگی های خاص مانند توجیه تغییر توزیع الکترونها و ایجاد پیوند اتصال در کمپلکس ها بوده است. توسط تئوری AIM براساس تابع چگالی الکترون، مفاهیمی مانند پیوند شیمیایی و پتانسیل و قدرت آن پیوند ارائه شده است. (۴۵) در این مطالعه، تمامی مولفه هایی مانند چگالی الکترونی، مقدار محلی چگالی الکترونی در نقطه بحرانی، لاپلاسیان  $\nabla^2 \rho_{BCP}$ ، چگالی انرژی جنبشی الکترونی و چگالی انرژی جنبشی ارزیابی شده که برای نانوسامانه کمپلکس برهمکنشی داروی ضدسرطانی داکاربازین با SWCNTCOOH در جدول ۳ ارائه گردیده است. با توجه به نتایج این جدول، مشخص شده است که مقدار  $\nabla^2 \rho_{BCP}$  مثبت است که نشان دهنده برهمکنش پیوند هیدروژنی بوده است. به طور کلی اگر  $\nabla^2 \rho_{BCP} > 0, H_n > 0$  باشد دارای پیوند هیدروژنی ضعیف بوده در حالیکه اگر  $\nabla^2 \rho_{BCP} < 0, H_n < 0$  و  $\nabla^2 \rho_{BCP} > 0, H_n < 0$  ترتیب دارای پیوند هیدروژنی متوسط و قوی است. (۴۶) (۴۷)

با توجه به داده های جدول ۳، در پیوند اتصالی داروی ضدسرطانی داکاربازین در محیط گازی با گروه عاملی COOH متصل به نانولوله کربنی تک جداره، این پیوند اتصالی را در دو سایت فعال به وجود آورده است. با توجه به داده های دانسیته الکترونی می توان بیان کرد که ناحیه اتصال برهمکنشی دارای  $\nabla^2 \rho_{BCP} > 0, H_n < 0$  شده و در همین ناحیه



N280		
$\rho_c$	0.0258	<b>0.0258</b>
$\nabla^2 \rho_c$	0.0055	<b>0.0055</b>
$G_{BCP}$	-0.0010	<b>-0.0010</b>
$V_{BCP}$	-0.045	<b>-0.045</b>
$H_c$	-0.047	<b>-0.047</b>

اتصال برهمکنشی چگالی کاهش یافته است. که همگی این موارد ذکر شده مبین این موضوع است که برهمکنش داروی ضدسرطانی داکاربازین با SWCNTCOOH از نوع پیوند هیدروژنی بوده است. بنابراین بین داروی ضدسرطانی داکاربازین و SWCNTCOOH برهمکنش های جزئی کووالانسی از نوع هیدروژنی (با توجه به مقدار انرژی انتقال بار) در ساختار d که پایدارترین ساختار است مشاهده شد.

Dacarbazine&SWCNTCOOH(d)	Bond length (Å)
C <sub>148</sub> - O <sub>265</sub> .....H <sub>289</sub> - N <sub>280</sub>	<b>1.89</b>
O <sub>266</sub> - H <sub>267</sub> .....O <sub>279</sub> - C <sub>273</sub>	<b>2.058</b>
Dipole moment (Debye)	
Dacarbazine	<b>4.89</b>
SWCNT	<b>0.00</b>
SWCNTCOOH	<b>6.72</b>
Dacarbazine&SWCNTCOOH(d)	<b>10.35</b>

در این مطالعه بررسی برهمکنش های بین مولکولی، درون مولکولی و خصوصا انتقال بار مابین تمامی مولکولهای شیمیایی از روش NBO استفاده شده است. (۴۸-۴۹) که توسط این متود شاخصه  $E(2)$  که متناسب با مقدار انتقال بار جفت الکترون تنهای پروتون گیرنده به اربیتال ضدپیوندی پروتون دهنده بوده ارزیابی شد.

**جدول ۳:** برخی مولفه های مکان شناسی نانوسامانه کمپلکس برهمکنشی حاصل از داکاربازین با SWCNTCOOH در فاز گازی که همگی مولفه ها در واحد اتمی می باشند.

investigated Nano system (d)	resulting interaction	resulting interaction
	C148- O265..... H289-N280	<b>C148- O265..... ...H289-</b>

داده های جدول ۴ مبین این موضوع بوده که در این نانوسامانه کمپلکس برهمکنشی جزء SWCNTCOOH که دارای گروه عاملی COOH است و می تواند انتقال الکترون را به سمت و سوی داروی ضدسرطانی داکاربازین داشته باشد زیرا دارای بالاترین مقدار انرژی رزونانسی حاصل از انتقال الکترون است. بنابراین نانوسامانه کمپلکس برهمکنش داروی ضدسرطانی داکاربازین با SWCNTCOOH (d) دارای مقدار  $E(2) = 11.95 \text{ Kcal/mol}$  بوده است. که حاصل از انتقال الکترون در پیوند برهمکنشی اتصال  $C_{148}-O_{265} \dots \dots \dots H_{289}-N_{280}$  از سوی LP(2)  $O_{265}$  (جفت الکترون غیر پیوندی اکسیژن گروه عاملی COOH نانولوله کربنی تک جداره (۸,۰) به طرف اربیتال ضد پیوندی داروی ضدسرطانی داکاربازین  $BD^*(1) N_{280}-H_{289}$  بود. تمامی داده های حاصل از این بررسی ها مبین فرایند جذب فیزیکی داروی ضدسرطانی داکاربازین با SWCNTCOOH بوده است. بررسی های HOMO و LUMO و سختی شیمیایی که به ترتیب مستقیما به انرژی یونش و الکترون خواهی و شکاف انرژی بین اوربیتالهای مولکولی بوده است. به علت اینکه در انتقال بار وظیفه بسیار مهمی را ایفا کرده و اگر مابین این دو تراز اختلافی وجود داشته باشد بیانگر فعالیت شیمیایی در زیست مولکولی بوده که باعث تغییرات بار جزئی و نهایتا گشتاور دوقطبی مولکولها بوده است. (۵۰-۵۱)

**جدول ۴:** شاخصه های آنالیز NBO نانوسامانه کمپلکس برهمکنشی حاصل از داکاربازین با SWCNTCOOH در سطح B3LYP/6-311+G\*

investigat ed Nano system (d)	investigated Nano system (d)		
Donor of NBO	LP(1) $O_{265}$	LP(2) $O_{265}$	LP(1) $O_{266}$
Acceptor of NBO	BD*(1) $N_{280}-H_{289}$	BD*(1) $N_{280}-H_{289}$	BD*(1) $O_{279}-C_{273}$
$E_2$ (kcal/mol)	6.31	11.95	3.23

در محیط های گازی به روش متود B3LYP/6-311+G\* ، شاخصه های مهم پتانسیل یونش، نرمی شیمیایی، پتانسیل شیمیایی، الکترون خواهی، سختی شیمیایی،  $E_g$  شکاف انرژی مابین دو اربیتال HOMO و LUMO، الکتروفیلیسیتی در داروی ضدسرطانی داکاربازین ، SWCNTCOOH و نانوسامانه کمپلکس برهمکنشی داروی ضدسرطانی داکاربازین با SWCNTCOOH بررسی شده است. (۵۲-۵۶)



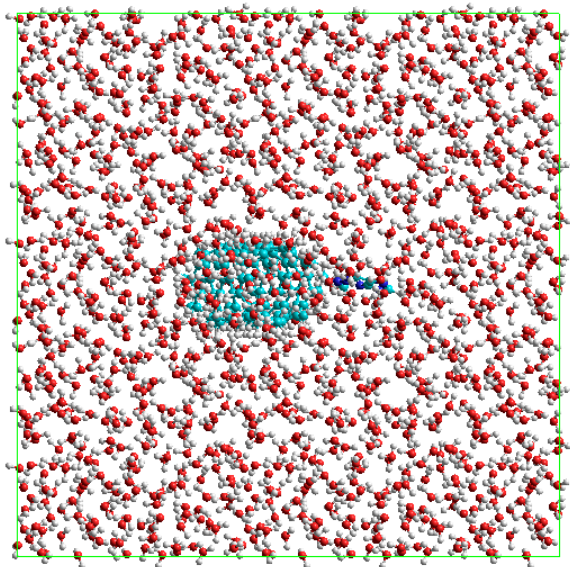
$\omega(\text{ev})$	6		
Or chemical $\eta\text{hardness}/(\text{ev})$	2.371	0.264	<b>0.948</b>

مقدار  $E_g$  بر روی قدرت پیوند بی اثر نبوده زیرا هر چه قدر  $E_g$  حاصل از نانوسامانه کمپلکس برهمکنشی بیشتر باشد دارای مقدار بیشتر انرژی برهمکنش مولکولی بوده است. زیرا با افزایش این مقدار باعث برهمکنش بین دهنده - پذیرنده بوده و نهایتاً پیوند بین مولکولی شکل می گیرد که داده ها در جدول ۵ ارائه شده است. داده های این جدول نشان داد که افزایش مقدار انرژی گپ اربیتالها  $E_g$  در نانوسامانه کمپلکس برهمکنشی داروی ضدسرطانی داکاربازین با SWCNTCOOH در فرایند جذب داروی ضدسرطانی داکاربازین بر روی دیواره SWCNTCOOH جزئی بوده است و کمتر بودن واکنش پذیری داروی ضدسرطانی داکاربازین بعد از مکانیسم جذب این دارو با SWCNTCOOH باعث پایداری سنتیکی بیشتر آن شده است. بنابراین این داده ها کاملاً منطقی و توجیه پذیر بوده زیرا پایدار سنتیکی بیشتر امکان و توانایی رساندن داروی ضد سرطانی داکاربازین با سلولهای سرطانی بیماران تحت معالجه را بیشتر می کند. همه این شاخصه ها با فرایند جذب داروی ضدسرطانی داکاربازین بر روی دیواره SWCNTCOOH باعث تغییرات و دگرگونی ها شده به طوریکه افزایشی در پتانسیل شیمیایی در طی فرایند جذب داروی ضدسرطانی داکاربازین بر روی دیواره SWCNTCOOH مشاهده شده و کاهشی در مقادیرهای الکتروفیلی و نرمی در این فرایند جذب رخ داده است.

جدول ۵: پارامترهای مختلف بررسی شده نانوسامانه کمپلکس برهمکنشی حاصل از داکاربازین با SWCNTCOOH در سطح B3LYP/6-311+G\*

Characteristics	Combination		
	Dacarbazine drug	SWCNT-COOH	SWCNT-COOH & Dacarbazine drug
$E_g/(\text{ev})$	4.748	0.466	<b>1.728</b>
$E_{\text{HOMO}}/(\text{ev})$	-5.912	- 3.475	<b>-4.084</b>
$E_{\text{LUMO}}/(\text{ev})$	-1.160	- 3.009	<b>-2.356</b>
A or electron affinity/ (ev)	1.155	3.009	<b>2.356</b>
$\mu$ or chemical potential/ (ev)	-3.529	- 3.273	<b>-3.304</b>
I or Ionization potential/ (ev)	5.912	3.475	<b>4.084</b>
S or Global softness/ (ev)	0.188	1.017	<b>0.463</b>
Or electrophilicity/	3.011	13.98	<b>6.808</b>

در محاسبات مونت کارلو، انرژی کل مولکول داروی ضد سرطانی داکاربازین، نانولوله کربنی تک جداره عامل دار با COOH و نانوسامانه کمپلکس حاصل از برهمکنش داروی ضد سرطانی داکاربازین همراه SWCNTCOOH ارزیابی شد. نمای شبیه سازی نانوسامانه کمپلکس برهمکنشی داروی ضد سرطانی داکاربازین با SWCNTCOOH در شکل ۳ نمایش داده شده است.



شکل ۳. پیکربندی تعادلی کمپلکس داکاربازین/نانولوله کربنی عامل دار (SWCNT-COOH) حل شده در آب

جدول ۶ انرژی های برآورد شده از شبیه سازی مونت کارلو را نشان می دهد. سهم الکترواستاتیک و سهم واندروالس در انرژی برهمکنش حلال-حلال، سهم انرژی برهمکنش حلال-حلال و تعداد مولکول های آب در ظرف در این جدول قابل ملاحظه بوده است. در جدول ۶، اثر متقابل داروی ضد سرطانی داکاربازین با نانولوله کربنی تک جداره عامل دار شده با COOH انرژی کل را منفی تر نسبت به هر یک از اجزای سازنده این برهمکنش به طور مجزا کرده است. زیرا سهم

الکترواستاتیک در انرژی برهمکنش املاح و آب افزایش می یابد. هنگامی که سهم الکترواستاتیک در تعامل (H<sub>2</sub>O - SWCNTCOOH) افزایش یافت. دلیل آن را می توان در افزایش بار جزئی دیواره نانولوله کربنی تک جداره عامل دار شده با COOH به دلیل نانوسامانه کمپلکس برهمکنشی مرتبط به (داروی ضد سرطانی داکاربازین - SWCNTCOOH) یافت.

بر اساس همین جدول، سهم برهمکنش واندروالس در مورد نانولوله های کربنی تک جداره عامل دار شده COOH و نانوسامانه کمپلکس برهمکنش ناشی از (داروی ضد سرطانی داکاربازین - SWCNTCOOH) تقریباً یکسان بود. در این حالت محلول نانولوله کربنی تک جداره عامل دار شده COOH و همچنین در محلول نانوسامانه کمپلکس برهمکنشی داروی ضد سرطانی داکاربازین با نانولوله کربنی تک جداره عامل دار شده COOH به عنوان انرژی برهمکنش محلول و آب تقریباً یکسان مشاهده شده است. طبق مطالعات قبلی (۴۴)، این نشان داد که فعل و انفعالات واندروالس در فعل و انفعالات بین مولکولی نانولوله های کربنی تک جداره عامل دار شده COOH و آب پس از برهمکنش داروهای ضد سرطانی داکاربازین در آب بی اثر بود.

مول داشت. این نتیجه به دلیل سهم بیشتر برهمکنش الکترواستاتیکی در مقابل اندرکنش واندروالس در انرژی برهمکنش املاح و آب بود. بنابراین، پایداری نانوسامانه کمپلکس برهمکنشی داروی داکاربازین با نانولوله‌های کربنی تک جداره عامل دار شده COOH با برهمکنش الکترواستاتیکی نانوسامانه مجتمع دارویی با نانولوله‌های کربنی تک جداره عامل دار شده COOH حاصل شده است. در ثانی پیوند هیدروژنی ایجاد شده بین داکاربازین و SWCNTCOOH می تواند تاثیر بسیاری بر انرژی آزاد حلالپوشی برهمکنش داکاربازین با SWCNTCOOH داشته است. به علت آنکه داروی داکاربازین دارای گروه CONH<sub>2</sub> بوده و امکان پیوند هیدروژنی با مولکولهای آب در فاز محلول را داشت. بنابراین بیشتر بودن انرژی آزاد حلالپوشی نانوسامانه کمپلکس برهمکنشی داکاربازین با SWCNTCOOH کاملاً توجیه پذیر بوده است و روند آن یک فرآیند خود به خودی بود. نتایج به دست آمده از مونت کارلو مکمل نتایج به دست آمده از مکانیک کوانتومی بود که یکدیگر را تأیید می کردند.

جدول ۷:  $\Delta G_{sol}$  و  $\Delta G_{ass}$  در برهمکنش داروهای ضد سرطانی داکاربازین با نانولوله های کربنی تک جداره عامل دار شده با COOH

Combination	$\Delta G_{sol}$ (kCal/mol)	$\Delta G_{ass}$ (kCal/mol)
Dacarbazine drug	-23.63	-
SWCNT-COOH	-95.48	-
Dacarbazine drug & SWCNT-COOH	-115.02	-10.75

جدول ۶: نتایج محاسبات مونت کارلو نانوسامانه کمپلکس برهمکنشی حاصل از داکاربازین با SWCNTCOOH، (E = Kcal/mol)

Combination	$E_{tot}$	$E_{(H_2O-solute)}$	$N_{H_2O}$
Dacarbazine	-10.711	-2.564	2845
SWCNT-COOH	-17.553	-13.69	3109
Dacarbazine&SWCNTCOOH(d)	-17.926	-14.12	3250
<b><math>E_{(H_2O-solute)}</math> In Van der Waals contribution</b>		<b><math>E_{(H_2O-solute)}</math> In Electrostatic contribution</b>	
Dacarbazine	-0.28	Dacarbazine	-2.284
SWCNT-COOH	-0.33	SWCNT-COOH	-13.36
Dacarbazine&SWCNTCOOH(d)	-0.37	Dacarbazine & SWCNT COOH(d)	-13.75

جدول ۷ انرژی حلالیت ارزیابی شده را به نمایش می گذارد. با روش اختلال ترمودینامیکی، مقادیر انرژی آزاد پوشش حلال تمام اجزا در نانوسامانه کمپلکس و برهمکنش حاصل از نانوسامانه کمپلکس برهمکنشی داروهای ضد سرطانی داکاربازین با نانولوله کربنی تک جداره عامل دار شده COOH برآورد شد. انرژی آزادحلالپوشی نانوسامانه مجتمع دارویی ضد سرطانی داکاربازین با نانولوله کربنی تک جداره عامل دار شده COOH با -115.02 کیلوکالری بر مول به دست آمد. زیرا برهمکنش الکترواستاتیکی -13.75 کیلوکالری بر



## ۴- بحث

از مهمترین و پراهمیت ترین تهدیدات موجود در حال حاضر برای سلامتی بشر ابتلا به بیماری سرطان است زیرا دارای بالاترین نرخ فوت افراد جهان است. یکی از درمانهای اساسی و با اهمیت در معالجه بیماران سرطانی شیمی درمانی بوده است ولی این شیوه درمانی اختصاصی نبودن داروها نسبت به سلولهای سرطانی محدوده شده است که باعث تشدید کنتراوندیکاسیون و پیامدهای ناخواسته و جانبی در سلولهای سالم بدن انسان شده است. بنابراین یافتن نانوسامانه های دارویی برای درمان و معالجه هدفمند سرطان از اهمیت بسیار زیاد و شگفت انگیز برخوردار بوده است. زیرا این نانوحامل های دارویی مانند نانولوله کربنی تک جداره عاملدار شده توانایی و پتانسیل این را داشته که به طور انتخابی تحویل داروهای ضدسرطانی را در ناحیه تومور و سلولهای آسیب دیده انجام دهند. این شیوه تحویل هدفمند دارو به وسیله نانولوله کربنی تک جداره عامل دار شده باعث کاهش پیامدهای ناخواسته و عوارض جانبی شده و بهبود نیمه عمر گردش خون در خون را ایجاد می کند. پایداری دارو بیشتر شده و پتانسیل و توانایی امکان داروهای متفاوت را در درمانهای ترکیبی بهتر ساخته و نهایتاً مقاومت دارویی سلولهای سرطانی را با خاموش کردن همزمان مسیرهای دیگر در سلول را برای داروهای متفاوت از بین ببرد. در این پروژه، هدف بررسی تعامل بین داروی ضدسرطانی داکاربازین و نانولوله کربنی تک جداره عاملدار شده با COOH و همچنین سنجش جذب داروی ضدسرطانی داکاربازین بر روی این نانولوله کربنی عامل دار شده توسط محاسبات مکانیک کوانتومی از نوع تابع چگالی در سطح  $B_3LYP/6-311+G^*$  و شبیه سازی محاسبات

مونت کارلو بوده است زیرا تلفیقی از این دو نوع محاسبات می تواند نتایج پذیرفتنی و سازگاری را در با حفظ سرعت محاسباتی به وجود آورد. با توجه به یافته های مکانیک کوانتومی موجود در این تحقیق می توان بیان کرد که داروی ضدسرطانی فوق گرایش بسیار زیادی به جذب فیزیکی بر روی نانولوله کربنی تک جداره عامل دار شده با COOH داشته است. همچنین یافته های دیگر از این محاسبات بیانگر این موضوع است که طی مکانیسم جذب داکاربازین با SWCNTCOOH و برهمکنش حاصل از آنها تعدادی شاخصه های هندسی داکاربازین و SWCNTCOOH دچار تغییراتی شده است به طوریکه وقتی گروه عاملی COOH نانولوله کربنی تک جداره با سایت های فعال دارو طی مکانیسم جذب اتصال می دهد سبب بلندتر شدن طول پیوند داروی ضدسرطانی داکاربازین در ناحیه اتصال با گروه عاملی COOH نانولوله کربنی تک جداره شده است. در ادامه یافته های محاسبات می توان پیشگویی کرد که انتقال بار از طرف SWCNTCOOH به سمت داکاربازین انجام شده است که از آنالیز NBO مشتق شده است. داده های این پژوهش بیانگر این موضوع بوده که استقرار چگالی الکترون HOMO بر روی SWCNTCOOH بوده در صورتیکه در مورد اربیتال مولکولی LUMO چگالی الکترون بر روی داکاربازین بوده است که شاهدهی بر افزایش مقدار اختلاف انرژی (Eg) بین اربیتالهای مولکولی HOMO و LUMO در طی فرایند جذب داکاربازین بر روی SWCNTCOOH بوده است. در نتیجه افزایش هدایت الکتریکی نانوسامانه کمپلکس برهمکنشی داکاربازین با SWCNTCOOH در طی مکانیسم جذب از این تغییرات نشات گرفته است. یافته بعدی این است که در طی مکانیسم جذب داروی

نانوحامل داروی داکاربازین در سیستم و سامانه های دارورسانی استفاده گردد. چون این متودها توانایی و پتانسیل درمان هدفمند داروهای ضد سرطان (مانند تغییر pH یا دما) برای تحریک و ترغیب رهاسازی داروی ضد سرطانی داکاربازین از SWCNTCOOH داشتند و بازده و عملکرد نانولوله های کربنی تک جداره عامل دار شده با COOH را از نقطه نظر محاسبات تئوری و نظری نشان داده شده است. در راستای تأیید این یافته ها، بریسا (۲۰۲۳) در مطالعه ای با استفاده از تئوری تابعی چگالی (DFT)، برهمکنش داروی ضدسرطانی لنالیدومید با نانوساختارهای کربنی دوبعدی (گرافن و اکسید گرافن) را مورد بررسی قرار داد و نشان داد که تغییرات در اوربیتال های مولکولی مرزی نشان دهنده برهمکنش قوی بین دارو و نانوساختارها می باشد (۵۷). همچنین، مهدی و همکاران (۲۰۲۵) در مطالعه محاسباتی برهمکنش کربوپلاتین با فولرن C<sup>60</sup> عامل دار شده با PEG، از شبیه سازی های DFT و دینامیک مولکولی استفاده نمودند. نتایج پژوهش آنان نشان داد که عامل دار کردن با PEG موجب افزایش پایداری کمپلکس Fe@C<sub>60</sub> شده و انرژی تشکیل ساختار را از ۳.۴- به ۴.۷۷- الکترون ولت بر اتم بهبود می بخشد. علاوه بر این، کمپلکس های تشکیل شده بین Fe@C<sub>60</sub> و کربوپلاتین از پایداری مطلوبی برخوردار بوده و انرژی های جذب فیزیکی محاسبه شده در محدوده مناسبی برای بارگذاری و رهایش کنترل شده دارو قرار دارند (۵۸). کلههر و همکاران در سال ۲۰۲۴ در پژوهشی به توسعه سامانه های نوین دارورسانی ضدسرطان مبتنی بر مایعات یونی با استفاده از کاتیون های آمینوم مشتق شده از کربوهیدرات ها پرداختند. در این مطالعه، تغییرات حلالیت داروهای ضدسرطان در فازهای آبی و آلی پس از تبدیل آن ها به

ضدسرطانی داکاربازین بر روی SWCNTCOOH توسط پیوند هیدروژنی رخ داده است که این یافته از شیوه محاسباتی QTAIM برای برهم کنش های بین مولکولی بدست آمده است. مولفه های سختی، الکترون دوستی و نرمی که جز مولفه های توصیف گر کوانتومی است قادر هستند تغییراتی را در طی مکانیسم جذب داکاربازین بر روی SWCNTCOOH داشته باشند به طوریکه کاهش مولفه های نرمی و الکترون دوستی در فاز گازی در فرایند جذب مشاهده شده است در صورتیکه دارای افزایش مولفه سختی در همین فاز گازی بوده است. برای اتمام و تصدیق محاسبات مکانیکی (QM) از محاسبات شبیه سازی مونت کارلو استفاده گردید. محاسبات مونت کارلو (MC) ارائه می دهد که فرآیند اتصال داروی ضدسرطانی داکاربازین به نانولوله کربنی تک جداره عامل دار شده با COOH خودبخودی بوده که محاسبات حاصل از مکانیک کوانتومی را تأیید و تصدیق می کند. در محاسبات مونت کارلو مقدار کمی ۱۱۵.۰۲- کیلوکالری بر مول برای نانو سامانه کمپلکس برهمکنشی به دست آمده از داروی داکاربازین با SWCNTCOOH ارزیابی شده است. به علت اینکه سهم برهمکنش واندروالس در انرژی برهمکنش حلال-آب کمتر از سهم الکترواستاتیکی بوده است. در این متود و شیوه یعنی محاسبات مونت کارلو (MC) انرژی کل برهمکنش نانو سامانه کمپلکس حاصل افزایش یافته است. به علت اینکه سهم الکترواستاتیکی در انرژی برهمکنش حلال محلول - آب افزایش یافته و با در نظر گرفتن یافته های موجود در این پروژه و قابل قبولترین حامل نانویی زیستی SWCNTCOOH، سیستم تعامل نانو سامانه کمپلکس برهمکنشی & Dacarbazine SWCNTCOOH(d) می تواند به عنوان یک

مایعات یونی مورد بررسی قرار گرفت. برای دستیابی به این اهداف، از شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی (MD) همراه با محاسبات مکانیک کوانتومی (QM) به صورت ترکیبی بهره گرفته شد (۵۹). سروش‌منش و همکاران در سال ۲۰۲۴ در پژوهشی به بررسی جامع محاسباتی چارچوب‌های کووالانسی آلی (COF) مبتنی بر پورفیرین به عنوان نانوحامل داروهای ضدسرطان پرداختند. در این مطالعه که با استفاده از شبیه‌سازی ترکیبی دینامیک مولکولی و محاسبات تئوری تابعی چگالی (DFT) انجام شد، مکانیسم‌های مختلف برهمکنش بین مولکول دارو و ساختار COF و تأثیر آن بر فرآیندهای جذب و رهایش دارو مورد تحلیل قرار گرفت. (۶۰) نتایج همسو و مکمل حاصل از محاسبات مکانیک کوانتومی و شبیه‌سازی‌های مونت کارلو، گواه محکمی بر کارایی بالای نانولوله کربنی تک‌جداره عامل دارشده با گروه کربوکسیل به عنوان یک نانوحامل پیشرفته برای داروی ضدسرطانی داکاربازین است. آنالیزهای تئوری کوانتومی اتم‌ها در مولکول و اوربیتال طبیعی پیوند تشکیل پیوند هیدروژنی قوی و انتقال بار مؤثر را به عنوان عوامل کلیدی در ایجاد یک کمپلکس پایدار تأیید می‌کنند. این برهمکنش‌ها نه تنها منجر به جذب خودبه‌خودی و پایدار دارو بر سطح نانوحامل می‌شود، بلکه با کاهش واکنش‌پذیری و افزایش پایداری سینتیکی دارو، امکان گردش خون طولانی‌تر و هدفمندتر را فراهم می‌آورد. همچنین، تغییرات مطلوب در شاخص‌های جهانی واکنش‌پذیری و افزایش شکاف انرژی، پایداری الکترونی و پتانسیل کنترل بهتر این نانوسامانه را نوید می‌دهد.

با وجود این نتایج نظری بسیار امیدوارکننده، گذار از محیط محاسباتی به کاربردهای بالینی، مستلزم انجام

تحقیقات گسترده و سیستماتیک در شرایط *in vitro* و *in vivo* است. چنین مطالعاتی برای ارزیابی دقیق سمیت، زیست‌تخریب‌پذیری، فارماکوکینتیک و برهمکنش‌های خاص این نانوسامانه با ارگانسیم‌های زیستی ضروری است. اگرچه چالش‌ها و پرسش‌های ناشناخته بسیاری در مسیر استفاده عملی از نانولوله‌های کربنی وجود دارد، اما می‌توان با اتکا به پایه نظری قوی ارائه‌شده در این پژوهش، به حل این چالش‌ها در آینده‌ای نه‌چندان دور امیدوار بود. در نهایت، این نانوسامانه پتانسیل آن را دارد که با بهره‌گیری از محرک‌های خارجی مانند اسیدیته ویژه محیط تومور، به یک سامانه هوشمند رهایش کنترل‌شده دارو تبدیل شده و تحولی اساسی در کارایی و ایمنی شیمی‌درمانی ایجاد کند.

## ۵- نتیجه گیری

در این پروژه، محاسباتی برای مطالعه داکاربازین به عنوان عامل (دارو) ضدسرطان با استفاده از تئوری تابع چگالی DFT و شبیه‌سازی مونت کارلو MC انجام شد. سپس در فاز اول، محاسباتی برای مطالعه برهمکنش داکاربازین با SWCNTCOOH انجام شد. محاسبات نشان داد که انرژی اتصال برهمکنش داکاربازین با SWCNTCOOH منفی‌ترین مقدار بوده است و انرژی آزاد گیبس این برهمکنش نشان داد که پیکربندی Dacarbazine & SWCNTCOOH(d) فرایندش به طور خودبه‌خودی بوده است و جذب حاصل از این برهمکنش اتصالی از نوع فیزیکی بود. همچنین توصیف‌گرهای شیمیایی کوانتومی حاصل از این نانوسامانه کمپلکسی برهمکنشی نشان داد که این فرایند دارای واکنش‌پذیری قابل توجه است. در فاز دوم،

Interaction of green nanoparticles with cells and organs. In: Grumezescu AM, editor. *Inorganic Frameworks as Smart Nanomedicines*. William Andrew Publishing; 2018:185–237.

[2] Gao H, Jiang X. Chapter 1 - the medical applications of nanomaterials in the central nervous system. In: Jiang X, Gao H, editors. *Neurotoxicity of Nanomaterials and Nanomedicine*. Academic Press; 2017:1–31.

[3] Higuchi M, Takagi H, Owada Y, et al. Efficacy and tolerability of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in combination with carboplatin as a late-phase chemotherapy for recurrent and advanced non-small-cell lung cancer: a multi-center study of the Fukushima lung cancer association group of surgeons. *Oncol Lett*. 2017; 13:4315+. doi:10.3892/ol.2017.5998.

[4] Zahra Hadi, Milad Nouraliei, Asal Yousefi-Siavoshani, A DFT study on the therapeutic potential of carbon nanostructures as sensors and drug delivery carriers for curcumin molecule: NBO and QTAIM analyses, *Colloids and Surfaces A Physicochemical and Engineering Aspects*, 2022, 651(4):129698. doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.129698

[5] T.H. Ferreira *et al*, Boron nitride nanotube as a delivery system for platinum drugs: drug encapsulation and diffusion coefficient prediction, *Eur. J. Pharm. Sci*, 2016, 88,291-297. Doi: 10.1016/j.ejps.2016.04.011

[6] Tiago Hilário Ferreira <sup>a</sup>, Daniel Crístian Ferreira Soares and et al, Boron nitride nanotubes coated with organic hydrophilic agents: Stability and cytocompatibility studies, *Materials Science and Engineering: C*, 2013, 33(8), 4616-4623. doi.org/10.1016/j.msec.2013.07.024

[7] Maria Corazon flores Bautista, and et al, Acetylsalicylic acid interaction with

پایداری نانوسامانه کمپلکس داکاربازین - SWCNTCOOH در محلول آبی با شبیه‌سازی مونت کارلو و روش اغتشاش انرژی آزاد برآورد شد. تجزیه و تحلیل محاسباتی نشان داد که انرژی‌های آزاد حلال‌پذیری تمام مجتمع‌های Decarbonize & SWCNTCOOH(d) در آب به طور قابل توجهی در مقایسه با Decarbonize به تنهایی بزرگ‌تر بود. مشاهده شد که COOH عاملی شده بر روی نانولوله کربنی تک جداره قادر به تعامل با Decarbonize در محلول آبی بود. در نتیجه، می‌توان پیش‌بینی کرد که SWCNT عامل‌دار شده هیدروکسیل پتانسیل این را دارند که به عنوان حامل موثر برای Decarbonize در یک محلول آبی با حداقل تغییرات ساختاری دارو و همچنین حلالیت بهبود یافته Decarbonize در مایعات بیولوژیکی برای افزایش فراهمی زیستی آن عمل کند. اگرچه این مطالعه از نظر محاسباتی کارآمدی این SWCNT عامل دار شده با COOH را نشان داده است، تحقیقات بیشتری باید در شرایط آزمایشگاهی انجام شود تا این SWCNTCOOH به سمت آزمایشات بالینی آینده پیش برود. بنابراین پیشنهاد می‌شود که Decarbonize & SWCNTCOOH(d) می‌تواند یک نامزد امیدوارکننده به عنوان عامل دارورسانی برای مولکول‌های داکاربازین باشد.

## ۶- تشکر و قدردانی

نویسندگان از حمایت‌های معنوی دانشگاه آزاد اسلامی واحد رودهن در اجرای این طرح قدردانی می‌کند.

## ۷- منابع

[1] Rahim M, Rizvi SMD, Iram S, Khan S, Bagga PS, Khan MS. Chapter 5 -



- [14] ZEINELDIN, R.; AL-HAIK, M.; HUDSON, L.G. Role of polyethyleneglycol integrity in specific receptor targeting of carbon nanotubes to cancer cells. *Nano Lett.*, 2009, 9(2), p.751-757. DOI: 10.1021/nl8033174
- [15] Bianco A, Kostarelos K, Prato M. Opportunities and challenges of carbon-based nanomaterials for cancer therapy. *Expert Opin Drug Deliv.* 2008; 5: 331–342. doi: 10.1517/17425247.5.3.331
- [16] Kam NWS, Liu Z, Dai HJ. Functionalization of carbon nanotubes via cleavable disulfide bonds for efficient intracellular delivery of siRNA and potent gene silencing. *J Am Chem Soc.* 2005; 127: 6021–6026. DOI: 10.1021/ja053962k
- [17] 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(1): 105-109. DOI:10.1016/j.cplett.2007.08.098
- [18] Yi jH, Yi sy, Lee R, and et al , "Dacarbazine-based chemotherapy as first-line treatment in noncutaneous metastatic melanoma: multicenter, retrospective analysis in Asia". *National Library of medicine: Melanoma Res* .2011, **21** (3), 223–7. doi: 10.1097/CMR.0b013e3283457743
- [19] Aoki S, Iihara H, Nishigaki M, Imanishi Y, Yamauchi K, Ishihara M, et al, "Difference in the emetic control among highly emetogenic chemotherapy regimens: Implementation for appropriate use of aprepitant". *Molecular and Clinical Oncology.* 2013, 1 (1): 41–46. doi: 10.3892/mco.2012.15
- [20] Kewitz S, Stiefel M, Kramm CM, Staeger MS , "Impact of O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) promoter Boron nitride nanostructures – a density functional analysis, *J. Mol. Liq.*, 2022,p 118980.doi.org/10.1016/j.molliq.2022.118980
- [8] TESIS, D.; TAGMATARCHIS, N.; BIANCO, A.; PRATO, M. Chemistry of carbon nanotubes. *Chem. Rev.*, v.106, n.3, p.1105-1136, 2006. [https://doi.org/ 10.1021/cr050569o](https://doi.org/10.1021/cr050569o)
- [9] KIM, S.N.; RUSLING, J.F.; PAPADIMITRAKOPOULOS, F. Carbon nanotubes for electronic and electrochemical detection of biomolecules. *Adv. Mater.*,2007, v.19, n.20, p.3214-3228. doi:10.1002/adma.200700665
- [10] Nouraliei M, Karimkhani M and et al, Geometry-controlled carbon nanostructures as effective drug delivery carriers for MAO enzyme inhibitors: a DFT study, *J. Mol. Liq.*, 2021,116857. doi.org/10.1016/j.molliq.2021.116857
- [11] Kalika E B,Katin K P,Kochaev Al and et al, Fluorinated carbon and boron nitride fullerenes for drug delivery: computational study of structure and adsorption, *J. Mol. Liq.*,2022,118773.doi:10.1016/j.molliq.2022.118773
- [12] LIU, Z.; CHEN, K.; DAVIS, C.; SHERLOCK, S.; CAO, Q.; CHEN, X.; DAI, H. Drug delivery with carbon nanotubes for in vivo cancer treatment. *Cancer Res.*, 2008,16, p.6652-6660. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-1468
- [13] LIU, Z.; DAVIS, C.; CAI, W.B.; HE, L.; CHEN, X.Y.; DAI, H.J. Circulation and long-term fate of functionalized, biocompatible single-walled carbon nanotubes in mice probed by Raman spectroscopy. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2008, 105 (5), p.1410-1415. doi.org/10.1073/pnas.0707654105



- [27] Stephens PJ, Devlin FJ, Chabalowski CF, Frisch MJ. Ab initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields. *J Phys Chem.* 1994; 98(45):11623–7. doi.org/10.1021/ j100 09 6a001
- [28] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.* 2005, 105(8), 2999-3094. doi.org/10.1021/cr9904009
- [29] S. Shahab, M. Sheikhi, L. Filippovich, E. Dikusar, H. Yahyaei, R. Kumar, M. Khaleghian, Design of geometry, synthesis, spectroscopic (FT-IR, UV/Vis, excited state, polarization) and anisotropy (thermal conductivity and electrical) properties of new synthesized derivatives of (E,E)-azomethines in colored stretched poly (vinyl alcohol) matrix, *J. Mol. Struct.*, 2018, 1157, 536-550. <https://doi.org/10.1016/j.mol struc.2017.12.094>
- [30] H. Yahyaei, S. Sharifi, S. Shahab, M. Sheikhi. M. Ahmadianarog, Theoretical study of adsorption of solriamfetol drug on surface of the B12N12 fullerene: a DFT/TD-DFT approach, *Letters in Organic Chemistry*, 2021, 18, 115. doi.org/10.2174/157017861799920081810 4322
- [31] S. Shahab, M. Sheikhi, L. Filippovich, R. Kumar, E. Dikusar, H. Yahyaei, M. Khaleghian, *Journal of Molecular Structure.* 2017, 1148, p 134-149. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.07.036>
- [32] 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.
- [33] Biegler-Konig F., Schonbohm J., Bayles D., AIM2000-A Program to Analyze and Visualize Atoms in Molecules, *J. Comp. Chem.*, 2001, 22: 545-555.
- [21] Marchesi F, Turrizani M, Tortorelli G, Avvisati G, Torino F, De Vecchis L, "Triazene compounds: Mechanism of action and related DNA repair systems". *Pharmacological Research.* 2007, 56 (4): 275–287. DOI: 10.1016/j.phrs.2007.08.003
- [22] Natalia L. von Ranke, and et al, Molecular modeling and dynamics simulations of single-wall carbon nanotube as a drug carrier: New insights into the drug-loading process, *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 2022, 113, 108-145. DOI: 10.1016/j.jm gm.2022.108145
- [23] Ling Zang, Culhong wang and et al, Drug delivery mechanism of doxorubicin and camptothecin on single-walled carbon nanotubes by DFT study, *Applied Surface Science*, 2022, 614(5), 156242. doi.org/ 10.1016/j.apsusc.2022.156242
- [24] F. Shojaie, M. Dehghan, Theoretical study of functionalized single-walled carbon nanotube (5, 5) with Mitoxantrone drug, *Nanomed. J.*, 2016, 3(2): 115-126. doi: 10.7508/NMJ.2016.02.005
- [25] Madadi Mahani N, ONIOM studies of interaction between single-walled carbon nanotube and gallates derivatives as anticancer agents, *Nanomed. J.*, 2017, 4(1): 44-49. doi: 10.22038/NMJ.2017.8052
- [26] Azadeh Kordzadeh, Mahdi Zarif and et al, Molecular dynamics insight of interaction between the functionalized-carbon nanotube and cancerous cell membrane in doxorubicin delivery, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2023, 230, p 107332. doi.org/10.1016/j.cmpb.2022.107332



- [42] Rappé AK, Casewit CJ, Colwell K, Goddard WA III, Skif WM. UFF, a full periodic table force field for molecular mechanics and molecular dynamics simulations. *J Am Chem Soc.* 1992; 114(25):10024–35. <https://doi.org/10.1021/ja00051a040>
- [43] Hansen J-P, McDonald IR. *Theory of simple liquids: with applications to soft matter.* Cambridge: Academic press; 2013.
- [44] Zwanzig RW. High-temperature equation of state by a perturbation method. I. Nonpolar gases. *J Chem Phys.* 1954; 22(8):1420–6. <https://doi.org/10.1063/1.1740409>
- [45] Bader, R.F.W., *A Bond Path: A Universal Indicator of Bonded Interactions,* *J. Phys. Chem. A,* 102: 7314-7323 (1998). <https://doi.org/10.1021/jp981794v>
- [46] Rozas I., Alkorta I., Elguero J., Behavior of Ylides Containing N, O, and C Atoms as Hydrogen Bond Acceptors, *J. Am. Chem. Soc,* 122: 11154-11161 (2000). <https://doi.org/10.1021/ja0017864>
- [47] Ciofani G., Raffa V., Menciassi A., Cuschieri A., and Folate Functionalized Boron Nitride Nanotubes and their Selective Uptake by Glioblastoma Multiforme Cells: Implications for Their Use as Boron Carriers in Clinical Boron Neutron Capture Therapy, *Nanoscale Res. Lett.* 4: 113-121 (2008). doi: 10.1007/s11671-008-9210-9
- [48] Rezk H, Taha M. Exploring the Intermolecular Interaction of Serine and Threonine Dipeptides with Gold Nanoclusters and Nanoparticles of Different Shapes and Sizes By Quantum Mechanics and Molecular Simulations. *J Mol Liq* 2019; 296: 111903. DOI:10.1016/j.molliq.2019.111903
- [49] El-Mageed HA, Mustafa F, Abdel-Latif MK. Boron Nitride Nanoclusters, 559. DOI:10.1002/1096-987X (20010415) 22:5<545::AID-JCC1027>3.0.CO;2-Y
- [34] Glendening E.D., Reed A.E., Carpenter J.E., Weinhold F., NBO, Version 3.1 University of Wisconsin, Madison, (1992).
- [35] Pearson R.G., *Hard and Soft Acids and Bases,* Dowden (Hutchison & Ross), Stroudsburg, (2001).
- [36] Metropolis N, Rosenbluth AW, Rosenbluth MN, Teller AH, Teller E. Equation of state calculations by fast computing machines. *J Chem Phys.* 1953; 21(6):1087–92. doi: 10.1063/1.1699114
- [37] Haar L, Gallagher J, Kell G. *National Bureau of Standards/National Research Council Steam Tables.* Bristol: Hemisphere Publishing Corp; 1984.
- [38] Marsh K. *International Union of Pure and Applied Chemistry: Recommended Reference Materials for the Realization of Physicochemical Properties, Section Optical Refraction.* Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1987. p. 500.
- [39] Jorgensen WL, Chandrasekhar J, Madura JD, Impey RW, Klein ML. Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. *J Chem Phys.* 1983; 79(2):926–35. DOI:10.1063/1.445869
- [40]. Jorgensen WL. Transferable intermolecular potential functions for water, alcohols, and ethers. Application to liquid water. *J Am Chem Soc.* 1981; 103(2):335–40. doi.org/10.1021/ja00392a016
- [41] Jia Y, Wang M, Wu L, Gao C. Separation of CO<sub>2</sub>/N<sub>2</sub> gas mixture through carbon membranes: Monte Carlo simulation. *Sep Sci Technol.* 2007; 42(16):3681–95. DOI:10.1080/01496390701710653



the pristine and functionalized single-walled carbon nanotube surface as a drug delivery vehicle: A DFT study. *J. Mol. Liq* 2021; 322:114890. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114890>

[56] Sheikhpour M, Delorme V, Kasaei A, Amiri V, Masoumi M, Sadeghinia M, et al. An Effective Nano Drug Delivery and Combination Therapy for the Treatment of Tuberculosis. *Sci. Rep* 2022; 12(1):9591. DOI: 10.1038 /s41 5 98-022-13682-4

[57] Berisha A. Density functional theory and quantum mechanics studies of 2D carbon nanostructures (graphene and graphene oxide) for Lenalidomide anticancer drug delivery. *Computational and Theoretical Chemistry* 2023;1230,114371. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2023.114371>.

[58] Mahdi W A, Alhowyan A, Obaidullah A J. Computational study of carboplatin interaction with PEG-functionalized C60 fullerene as a drug carrier using DFT and molecular dynamics simulations. *Scientific Reports* 2025;15,13707. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-98262-y>.

[59] Kalhor S, Fattahi A. Combinatorial MD/QM studies to develop novel ionic liquid-based anticancer drug delivery systems with aminium derived from carbohydrates as cationic components. *Scientific Reports* 2024;14,28980. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-74250-6>.

[60] Soroushmanesh M, Dinari M, Farrokhpour H. Comprehensive Computational Investigation of the Porphyrin-Based COF as a Nanocarrier for Delivering Anti-Cancer Drugs: A Combined MD Simulation and DFT Calculation. *Langmuir* 2024 ; 40(36), 19073. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.4c02154>.

Nanoparticles and Nanotubes as a Drug Carrier for Isoniazid Anti-Tuberculosis Drug, *Computational Chemistry Approaches. J Biomol Struct Dyn* 2022; 40(1): 226-35. DOI:10.1080/07391102.2020.1814871

[50] Wang Q, Zhang P, Ansari MJ, Aldawsari MF, Alalaiwe AS, Kaur J, et al. Electrostatic Interaction Assisted Ca-Decorated C20 Fullerene Loaded to Anti-Inflammatory Drugs to Manage Cardiovascular Disease Risk in Rheumatoid Arthritis Patients. *J Mol Liq* 2022; 350(17): 118564. DOI:10.1016/j.molliq.2022.118564

[51] Felegari Z, Hamedani Sh. Adsorption Properties and Quantum Molecular Descriptors of the Anticancer Drug Cytophosphane on the Armchair Single-Walled Carbon Nanotubes: A DFT Study. *Lett Org Chem* 2022; 19(11): 1034-41. DOI:10.2174/1570178619666220509095156

[52] Pearson RG. The Principle of Maximum Hardness. *Acc Chem Res* 1993; 26(5): 250-5. <https://doi.org/10.1021/ar00029a004>

[53] Cao Y, Khan A, Mirzaei H, Khandoozi SR, Javan M, Lup AN, et al. Investigations of Adsorption Behavior and Anti-Cancer Activity of Curcumin on Pure and Platinum-Functionalized B12N12 Nanocages. *J Mol Liq* 2021; 334: 116516. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.116516>

[54] F. Najafi, Thermodynamic studies of carbon nanotube interaction with Gemcitabine anticancer drug: DFT calculations, *Journal of Nanostructure in Chemistry*, 2020, 10(3), 227-24. DOI:10.1007/s40097-020-00344-y

[55] Karimzadeh S, Safaei B, Jen T-C. Theoretical investigation of adsorption mechanism of doxorubicin anticancer drug on



## Computational Evaluation of Functionalized Carbon Nanocarrier for Dacarbazine Drug Delivery: QM/MC Studies

Pouria Darvishgholami<sup>1</sup>, Fahimeh Najafi<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>, Department of Chemistry, Roudehen Branch, Islamic Azad University, Roudehen, Iran.

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

\*[fahimeh@iau.ac.ir](mailto:fahimeh@iau.ac.ir) & [fahimnajafi@gmail.com](mailto:fahimnajafi@gmail.com)

### Abstract

One of the most important and fundamental methods for the treatment of cancer patients is chemotherapy. However, this therapeutic approach is limited due to the non-specificity of drugs toward cancer cells, which leads to increased contraindications and undesirable side effects in healthy human cells. Therefore, the development of nanoscale drug delivery systems for targeted cancer therapy has attracted considerable attention.

In this project, the potential of functionalized single-walled carbon nanotubes (SWCNTs) as a nanocarrier for the delivery of the anticancer drug dacarbazine was investigated. The results indicated that the COOH functional group is the most suitable candidate for single-walled carbon nanotubes in aqueous drug delivery systems, and the possible interaction between dacarbazine and SWCNT-COOH was studied.

Optimization of the interacting components and the complex structure was performed in the gas phase, and thermodynamic calculations were carried out using the B3LYP/6-311+G density functional theory method. The results showed that the d complex structure of the nanosystem is the most stable configuration, and the interaction process is spontaneous and exothermic.

Furthermore, the results indicate that the intermolecular interaction between dacarbazine and SWCNT-COOH is mainly hydrogen bonding, accompanied by charge transfer from SWCNT-COOH to dacarbazine. Monte Carlo simulations revealed that the total interaction energy of the nanosystem complex increased to  $-17.926 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ , while the calculated  $\Delta G_{\text{sol}}$  value was  $-115.02 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

These findings suggest that this nanocarrier can be considered a promising candidate for the synthesis, transport, and controlled release of drugs. However, many questions regarding the medical application of this nanocarrier remain unanswered. It is hoped that these challenges will be resolved in the coming years and that such systems will contribute to the advancement of targeted cancer therapy.

**Keywords:** Dacarbazine, Density Functional Theory (DFT), Monte Carlo, Functional Group, SWCNT-COOH.