

بررسی نانو ساختارهای کربن نیتریدی به عنوان حامل داروی آناگرلید با استفاده از نظریه تابعی چگالی

ایوب احمدی، محبوبه صالح پور*، زهره سعادت

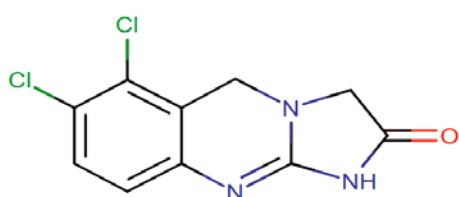
گروه شیمی، واحد امیدیه، دانشگاه آزاد اسلامی، امیدیه، ایران

چکیده: هدف این پژوهش بررسی برهم کنش های داروی آناگرلید (AG) و نانوساختارهای نیترید کربن گرافیتی $g-C_3N_4$ با استفاده از نظریه تابعی چگالی است. تمام محاسبات با استفاده از تابع B3LYP همراه با سری پایه $6-311+G(d,p)$ در محیط گوسین ۰۹ اجرا شدند. بهینه سازی ساختاری بر روی تمام صورت بندی های اولیه $g-C_3N_4:AG$ اجرا شد و انرژی های جذب (E_{ads}) نیز برای آنها محاسبه گردید. در نهایت، سه پیکربندی پایدار برای کمپلکس $g-C_3N_4:AG$ به دست آمد که تمام شیوه های ارتعاشی در هر سه کمپلکس مقادیر مثبت داشتند. مقادیر E_{ads} برای کمپلکس های ۱ تا ۳ به ترتیب $-۰/۱۶$ ، $-۳/۷$ و $-۲۵/۵$ kcal.mol⁻¹ هستند. سطح انرژی HOMO، LUMO و اختلاف انرژی بین آنها (E_g) برای ساختارهای مورد بررسی نشان داد که به طور کلی جذب AG روی سطح $g-C_3N_4$ باعث ناپایداری نسبتاً زیاد سطح انرژی HOMO و پایداری کم سطح انرژی LUMO می شود. محاسبات NBO نشان داد که مقدار بار جزئی اتم های ساختارهای مورد بررسی بعد از تشکیل کمپلکس ها تغییر محسوسی نشان نمی دهند و انتقال بار ناچیزی بین نانوساختار و دارو اتفاق می افتد. زمان مورد نیاز برای رهاسازی AG از $g-C_3N_4$ در کمپلکس های ۱ تا ۳ به ترتیب حدود $۲/۰ \times ۱۰^{-۵}$ s، $۴/۰ \times ۱۰^{-۱۴}$ s و ۸۳ s است. از این رو، به نظر می رسد با در نظر گرفتن انرژی جذب و خواص الکترونی، کمپلکس $g-C_3N_4:AG-3$ گزینه مناسبی برای حمل داروی AG است.

واژه های کلیدی: آناگرلید، نظریه تابعی چگالی، نیترید کربن گرافیتی، نانو حامل، تحویل دارو.

ma.salehpour@iau.ac.ir

پلاکت ها در خون مشخص می شود، استفاده می شود. ساختار آناگرلید شامل یک حلقه ایمیدازول، یک حلقه پیریمیدین و یک گروه فیل است (شکل ۱). این ساختار منحصر به فرد به آناگرلید اجازه می دهد تا به گیرنده های خاص در مغز استخوان متصل شده و فرآیند تولید ترومبوسیت ها را مهار کند [۱].



شکل ۱. ساختار مولکولی داروی آناگرلید

۱- مقدمه

آناگرلید (AG) یک مشتق خوراکی ایمیدازوکینازولین توصیه شده در سراسر جهان است که استفاده از آن در بخش پزشکی با تایید دولت ایالات متحده در سال ۱۹۹۷ آغاز شد. AG با فرمول مولکولی $C_{10}H_7Cl_2N_3O$ را می توان عامل ضد پلاکت در خون شناسی و مهارکننده های PDE-3 نامید که برای درمان ترومبوسیتمی اساسی^۲ یا اولیه، بیماری که با افزایش تعداد

¹ Anagrelide

² Essential thrombocythemia

تحويل کارآمد آناگرلید به سلول‌های هدف برای به حداکثر رساندن اثر درمانی آن در عین به حداقل رساندن عوارض جانبی بالقوه بسیار مهم است [۲]. برای کاهش عوارض جانبی آناگرلید، می‌توان از راهکارهای مختلفی مانند تنظیم مقدار مصرف دارو، مصرف دارو با غذا، نوشیدن مایعات فراوان و استفاده از داروهای ضد تهوع بهره برد. استفاده از نانوحامل‌ها نیز می‌تواند به کاهش عوارض جانبی و افزایش اثربخشی داروی آناگرلید کمک کند.

نانوفناوری به‌عنوان یکی از نوظهورترین و پویاترین شاخه‌های علم و فناوری، دنیایی از امکانات جدید را در زمینه‌های مختلف علمی و صنعتی پیش روی ما می‌گشاید [۳]. انواع مختلفی از نانومواد برای تشخیص و درمان بیماری‌ها، به ویژه سرطان، توسعه یافته‌اند [۴]. نانومواد مزومتخلخل مانند چارچوب‌های فلزی-آلی و نانوذرات سیلیکا به عنوان حامل‌های دارو در درمان سرطان و بسیاری از اهداف زیست‌پزشکی دیگر مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۵-۶]. در سال‌های اخیر، نانومواد کربنی، به عنوان حامل دارو، به دلیل عملکرد سطح منحصر به فرد برای تصویربرداری تشخیصی، توانایی هدف‌گیری سلول‌های سرطانی و سمیت سلولی پایین، پتانسیل کارآمدی را در درمان سرطان نشان داده‌اند [۷]. در میان تمام آلوتروپ‌های نیتريد کربن، نیتريد کربن گرافیتی ($g-C_3N_4$)، یک پلیمر دو بعدی مزدوج، ارزان قیمت، فراوان در زمین و بدون فلز، توجه محققان را به خود جلب کرده است [۸]. این نانوساختار خواص ویژه‌ای مانند پایداری بالا، خاصیت کاتالیزوری، پهنای باند 2.7 eV ، بازدهی بالا در نقش نیمه‌رسانا، حسگر و دیگر کاربردهای تجزیه نشان می‌دهد [۹-۱۲]. نانولایه‌های فوق‌نازک $g-C_3N_4$ در مقایسه با فرم توده $g-C_3N_4$ ، زیست‌سازگاری بالا، حلالیت بهتر در آب، سمیت کمتر و بازده فلوئورسانس نوری قابل توجهی را نشان داده‌اند [۱۳]. این خواص منحصر به فرد $g-C_3N_4$ آن را قادر می‌سازد تا داروها را در حفره‌های نانوساختارها قرار داده و یک کمپلکس تشکیل دهد. محققان زیادی تلاش کرده‌اند تا چنین ترکیباتی از مولکول‌ها را با برهم‌کنش‌های ضعیف بین دهنده و پذیرنده سنتز کنند تا به نتایج کارآمدتری دست یابند [۱۴].

درک چگونگی تعامل نانوساختارهای نیتريد کربن با آناگرلید در

سطح مولکولی می‌تواند بینش ارزشمندی را در مورد بهینه‌سازی سیستم‌های دارورسانی برای بهبود نتایج درمان ارائه دهد. بررسی مکانیسم‌های اتصال ویژه بین نانوساختارهای نیتريد کربن و آناگرلید، تأثیر پیکربندی‌های مختلف نانوساختار نیتريد کربن بر جذب و آزادسازی آناگرلید و تأثیر عوامل محیطی بر پایداری و کارایی کمپلکس‌های کربن نیتريد-آناگرلید از جنبه‌های مهم و ارزشمند این مطالعه است. هدف اصلی این تحقیق بررسی امکان‌سنجی و اثربخشی استفاده از نانوساختارهای نیتريد کربن به عنوان حامل برای دارورسانی آناگرلید از طریق شبیه‌سازی DFT است. هدف این مطالعه با روشن کردن برهم‌کنش‌های مولکولی بین نانوساختارهای نیتريد کربن و آناگرلید، ارائه بینش‌های ارزشمندی در مورد بهینه‌سازی سیستم‌های تحويل دارو برای افزایش نتایج درمانی در درمان ترومبوسیتمی اساسی است.

۲- روش انجام محاسبات

تمام محاسبات براساس نظریه تابعی چگالی و با استفاده از تابع B3LYP همراه با سری پایه $6-311+G(d,p)$ در محیط گوسین ۰۹ اجرا شد [۱۵]. از آنجا که تابع B3LYP برهم‌کنش‌های ضعیف مانند نیروهای وان‌دروالس را به‌خوبی نشان نمی‌دهد، از تصحیح DFT-D3 برای بهبود عملکرد تابعی مورد استفاده قرار گرفت. ساختار نانوصفحه و AG با استفاده از نرم‌افزار Gauss View رسم شدند [۱۶]. به‌طوری که ساختار نهایی نانوصفحه دارای فرمول مولکولی $C_{18}N_{27}H_9$ شد. برای اطمینان از این‌که ساختارهای بهینه شده نقاط کمینه روی سطح انرژی پتانسیل هستند و با نقطه زینی^۲ یا حالت گذار مواجه نیستیم محاسبات فرکانس ارتعاشی نیز انجام شد. همچنین، با اجرای محاسبات فرکانس ارتعاشی، تصحیحات انرژی نقطه صفر (ZPE) و پارامترهایی هم‌چون تغییرات انتالپی (ΔH) و تغییرات انرژی آزاد گیبس (ΔG) به‌دست آمد. تغییرات انتالپی بر اثر جذب AG روی سطح $g-C_3N_4$ در دمای 298 K و فشار ۱ اتمسفر با استفاده از معادله ۱ محاسبه شد:

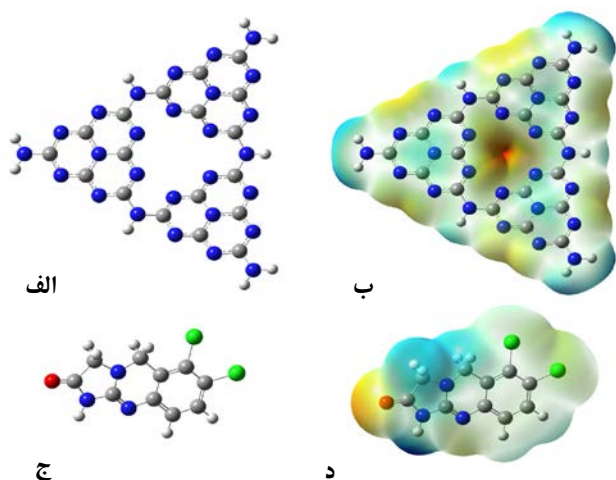
$$\Delta H = H_{g-C_3N_4:AG} - H_{g-C_3N_4} - H_{AG} \quad (1)$$

² Saddle point

³ Zero Point Energy

¹ Graphitic carbon nitride

متخلخل نسبتاً بزرگ در مرکز این ساختار شده است. اتم‌های کربن و نیتروژن هگزاگون‌ها از طریق پیوندهای کووالانسی به هم متصل می‌شوند. طول پیوندهای C-N به طور متوسط حدود $1/34 \text{ \AA}$ است. بالاترین اوربیتال مولکول اشغال شده (HOMO) و پایین‌ترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده (LUMO) نانوساختار به ترتیب دارای انرژی $-6/49 \text{ eV}$ و $-2/61 \text{ eV}$ هستند که منجر به شکافت انرژی (Eg) به میزان $3/87 \text{ eV}$ خواهد شد و آن را در دسته مواد نیمه‌رسانا قرار می‌دهد. نقشه MEP سطح مولکولی را با رنگ‌های مختلفی نشان می‌دهد که هر کدام از آن‌ها بیانگر مقدار خاصی از پتانسیل هستند. ناحیه‌های غنی از الکترون مولکول با رنگ قرمز و ناحیه‌هایی که کمبود الکترون دارند با رنگ آبی نشان داده می‌شوند. پتانسیل‌های حد واسطه نیز به ترتیب با رنگ‌های زرد و سبز مشخص می‌شوند. از شکل ۲ب مشخص می‌شود که تجمع چگالی الکترونی به طور ویژه در مرکز ساختار $\text{g-C}_3\text{N}_4$ است و این ناحیه برای برهم‌کنش با مولکول‌های الکترون دوست مستعد است.



شکل ۲. (الف) و (ب) ساختار بهینه شده و پتانسیل‌های الکتروستاتیکی مربوط به سطح مولکولی $\text{g-C}_3\text{N}_4$ و (ج) و (د) AG که با استفاده از تابعی B3LYP و مجموعه پایه 6-311+G(d,p) محاسبه شده‌اند. راهنمای رنگ‌های نقشه MEP برحسب واحدهای اتمی (a.u.): آبی، مثبت‌تر از $+0/10$ ؛ سبز، بین $+0/10$ و 0 ؛ زرد، بین 0 و $-0/10$ ؛ قرمز، منفی‌تر از $-0/10$.

در مورد داروی AG (شکل ۲ج و ۲د) مشخص است که گروه کربونیل حلقه ایمیدازول، نیتروژن حلقه پیریمیدین و اتم‌های کلر متصل به حلقه بنزن آماده حمله به مراکز الکترون دوست مولکول‌های دیگر هستند، در حالیکه هیدروژن‌های حلقه

در معادله ۱، $H_{\text{g-C}_3\text{N}_4}$ ، $H_{\text{g-C}_3\text{N}_4:\text{AG}}$ و H_{AG} به ترتیب نشان از تغییرات انتالپی کمپلکس $\text{g-C}_3\text{N}_4:\text{AG}$ ، نانوصفحه $\text{g-C}_3\text{N}_4$ و مولکول AG هستند که از محاسبات فرکانس ارتعاشی به دست آمده‌اند. تغییرات انرژی آزاد گیبس (ΔG) ناشی از تشکیل کمپلکس و انرژی جذب (E_{ads}) AG روی نانوصفحه نیز با استفاده از داده‌های متناظر در شرایط مشابه دما و فشار محاسبه می‌شوند. همچنین، اثرات حلال ضمنی از طریق میدان واکنش خود سازگار (SCRF) و با به کارگیری مدل پیوستار قطبش‌پذیر^۲ (PCM) با در نظر گرفتن ثابت دی‌الکتریک آب ($\epsilon = 78/36$) تعیین می‌شوند. برای این که فرایند انتقال بار بین نانوساختار و مولکول آناگرلید را دقیق‌تر بررسی کنیم و درک بهتری از توزیع بار و انرژی‌های پایدارکننده کمپلکس $\text{g-C}_3\text{N}_4:\text{AG}$ داشته باشیم، محاسبات اوربیتال پیوندی طبیعی (NBO) را انجام خواهیم داد. به علاوه، نرم‌افزار Gauss Sum [۱۷] برای به دست آوردن نمودار چگالی حالات (DOS) استفاده شد. شکافت انرژی (Eg) بین بالاترین اوربیتال مولکول اشغال شده (HOMO) و پایین‌ترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده (LUMO) نانوصفحه قبل و بعد از تشکیل کمپلکس با AG با استفاده از معادله ۲ بدست می‌آید:

$$E_g = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}} \quad (2)$$

۳- نتایج و بحث

۳-۱- ویژگی‌های ساختاری و الکترونی $\text{g-C}_3\text{N}_4$ و AG

ساختار بهینه شده و نقشه پتانسیل الکتروستاتیک مولکولی (MEP) مولکول‌های $\text{g-C}_3\text{N}_4$ و AG در شکل ۲ نشان داده شده است. همانگونه که در شکل ۲الف مشاهده می‌شود می‌توان گفت که $\text{g-C}_3\text{N}_4$ از ۹ حلقه شش ضلعی تشکیل شده که هر ۳ حلقه به یکدیگر جوش خورده‌اند و ساختاری مسطح و صفحه مانند را تشکیل داده‌اند. نحوه قرارگیری شبکه‌های شش ضلعی در ساختار $\text{g-C}_3\text{N}_4$ باعث پدیدار شدن یک فضای

¹ Self-consistent reaction field

² Polarizable continuum model

³ Natural bond orbital

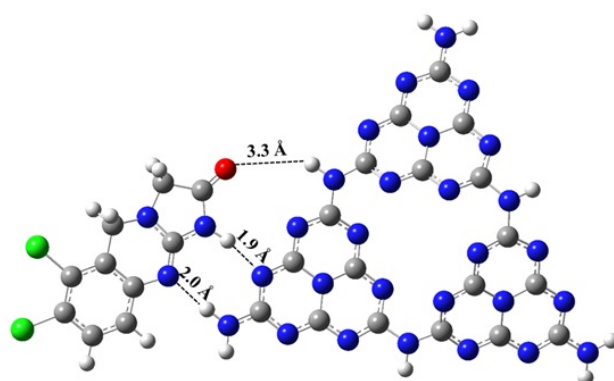
⁴ Density of States

ایمیدازول دارای بار الکتریکی مثبت بود و احتمالاً درگیر واکنش-های هسته‌دوست خواهند شد.

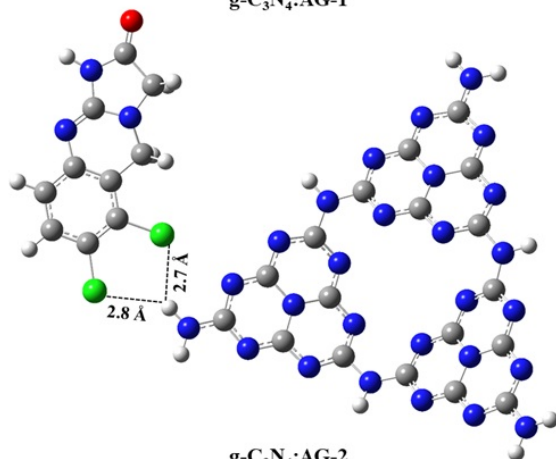
۲-۳ ویژگی‌های ساختاری و الکترونی کمپلکس‌های g-C₃N₄:AG

به‌منظور شناسایی پایدارترین پیکربندی کمپلکس g-C₃N₄:AG، از نقشه پتانسیل الکتروستاتیک مولکولی دارو و نانوساختار استفاده کردیم. به این ترتیب که، تمام جهت‌گیری‌های ممکن برای قرار گرفتن AG روی سطح g-C₃N₄ بررسی شد. بهینه‌سازی ساختاری بر روی تمام صورت‌بندی‌های اولیه g-C₃N₄:AG اجرا شد و انرژی‌های جذب (E_{ads}) نیز برای آنها محاسبه گردید. در

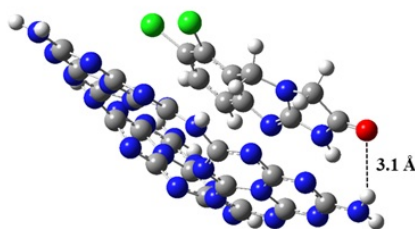
نهایت، سه پیکربندی پایدار برای کمپلکس g-C₃N₄:AG بدست آمد که همراه با نمودار DOS مربوط به آنها در شکل ۳ با شماره‌های ۱ تا ۳ مشخص شده‌اند. برای اطمینان از این‌که گساختارهای بهینه شده متناظر با کمینه‌های واقعی روی سطح انرژی پتانسیل هستند و همچنین برای محاسبه انرژی نقطه صفر (E_{ZPE})، محاسبات فرکانس ارتعاشی نیز با استفاده از تابعی B3LYP و مجموعه پایه 6-311+G(d,p) اجرا شدند. نتیجه نشان داد که تمام شیوه‌های ارتعاشی در هر سه کمپلکس مقادیر مثبت دارند. بنابراین، کمپلکسی که منفی‌ترین مقدار انرژی را داشت به-عنوان پایدارترین ساختار در نظر گرفته می‌شود. هر چند، در ادامه به بررسی ویژگی‌های ساختاری و الکترونی هر سه کمپلکس



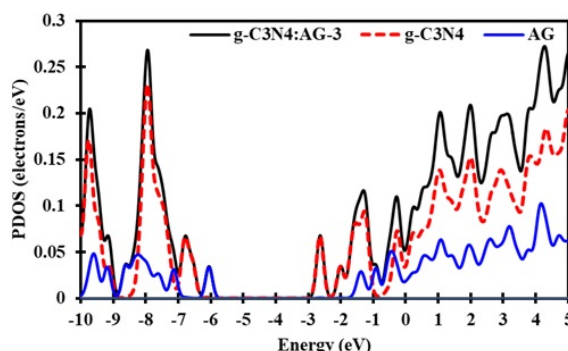
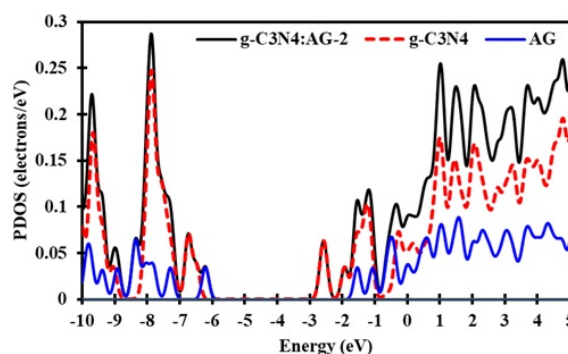
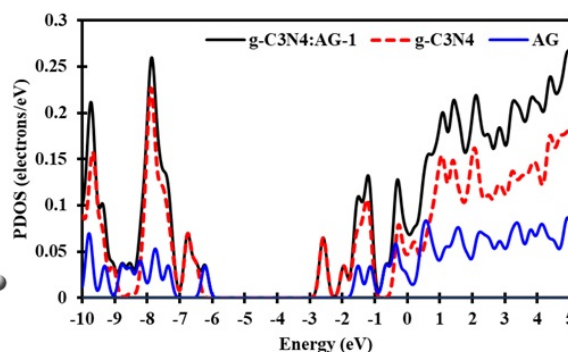
g-C₃N₄:AG-1



g-C₃N₄:AG-2



g-C₃N₄:AG-3



شکل ۳. ساختار کمپلکس‌های g-C₃N₄:AG و نمودار چگالی حالات (PDOS) که با استفاده از تابعی B3LYP و مجموعه پایه 6-311+G(d,p) به‌دست آمده است.

سطح انرژی HOMO, LUMO و اختلاف انرژی بین آنها (E_g) برای ساختارهای مورد بررسی نشان می‌دهد که به‌طور کلی جذب AG روی سطح $g-C_3N_4$ باعث ناپایداری سطح انرژی HOMO و پایداری سطح انرژی LUMO می‌شود. اما، در همه موارد تغییرات HOMO به مراتب محسوس‌تر از LUMO است.

در مورد کمپلکس اول برهم‌کنش بین $g-C_3N_4$ و AG باعث می‌شود که HOMO و LUMO به ترتیب به اندازه 0.27 eV و 0.1 eV تغییر کنند؛ بنابراین E_g به میزان $7/1\%$ کاهش می‌یابد. همچنین تشکیل کمپلکس دوم منجر به کاهش $7/4\%$ در مقدار E_g می‌شود. بیشترین مقدار کاهش E_g نانوساختار پس از برهم‌کنش با AG در کمپلکس سوم دیده می‌شود ($12/1\%$) که ناشی از ناپایداری 0.42 eV سطح انرژی HOMO و پایداری 0.04 eV سطح انرژی LUMO است. این امر نشان می‌دهد که خواص الکترونی $g-C_3N_4$ نسبت به مولکول AG حساس است. نمودار PDOS (شکل ۳) محاسبه شده برای کمپلکس‌های مختلف $g-C_3N_4:AG$ نشان می‌دهد که AG مسئول تعیین سطح انرژی HOMO در کمپلکس است، درحالی‌که $g-C_3N_4$ در تعیین انرژی LUMO نقش دارد. نحوه توزیع اوربیتال‌های HOMO و LUMO در ساختارهای $g-C_3N_4:AG$ در شکل ۴ آورده شده است که نشان از همخوانی با نمودار PDOS دارد. مقدار عددی بارهای اتمی مولکول‌های $g-C_3N_4$ و AG قبل و بعد از تشکیل کمپلکس $g-C_3N_4:AG$ با آنالیز NBO محاسبه شدند. همان‌طور که مشاهده می‌شود مقدار بار جزئی اتم‌های ساختارهای مورد بررسی بعد از تشکیل کمپلکس‌ها تغییر محسوسی نشان نمی‌دهند و انتقال بار ناچیزی بین نانوساختار و دارو اتفاق می‌افتد.

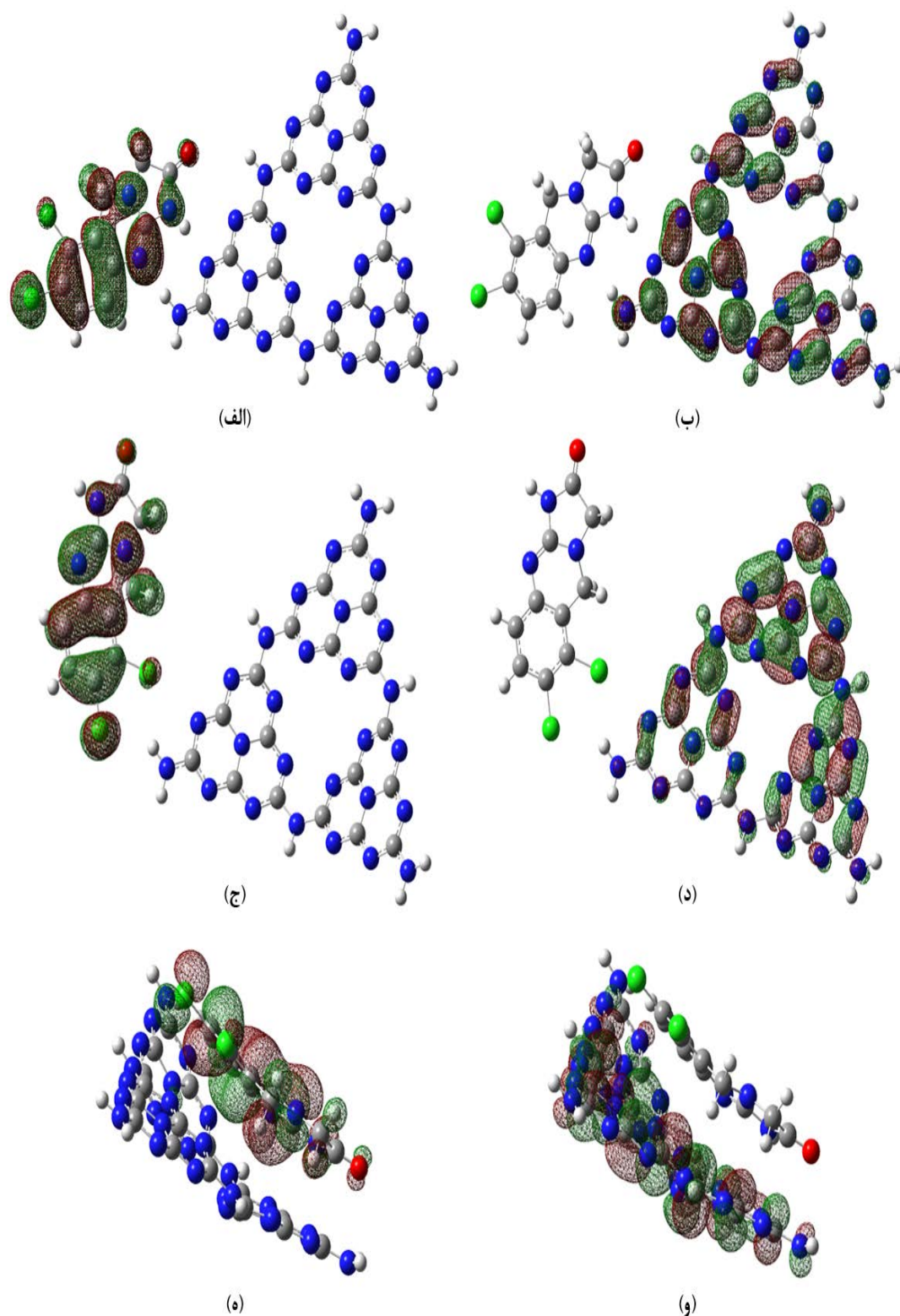
زمان بازبایی در برهم‌کنش نانوحامل-دارو به زمانی گفته می‌شود که دارو پس از رها شدن از نانوحامل، به حالت فعال و مؤثر خود باز می‌گردد. این زمان به عوامل مختلفی از جمله نوع دارو، نوع نانوحامل، روش بارگذاری دارو و محیط اطراف بستگی دارد. نقش حیاتی این پارامتر در رهاسازی دارو در محل و زمان مناسب است. اگر برهم‌کنش بین دارو و نانوحامل بسیار قوی باشد (مثلاً پیوندهای کووالانسی قوی)، رهاسازی دارو به سختی انجام می‌شود. این امر می‌تواند منجر به زمان بازبایی طولانی و یا حتی عدم رهاسازی دارو در محل مورد نظر شود. در این حالت، دارو

پرداخته شد. جدول ۱ مقادیر ΔG ، ΔH و E_{ads} پیکربندی‌های $g-C_3N_4:AG$ را در 298 K و 1 atm برحسب kcal.mol^{-1} نشان می‌دهد. مقادیر E_{ads} برای کمپلکس‌های ۱ تا ۳ به ترتیب $-16/0$ ، $-3/7$ و $-25/5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ هستند. اعداد محاسبه شده حاکی از این هستند که قوی‌ترین برهم‌کنش‌های بین $g-C_3N_4$ و AG مربوط به کمپلکس $g-C_3N_4:AG-3$ می‌باشد. ضعیف‌ترین برهم‌کنش نانوساختار-دارو نیز در کمپلکس $g-C_3N_4:AG-2$ دیده می‌شود. برهم‌کنش بین یک نانوحامل و دارو نباید آنقدر قوی باشد که امکان رهاسازی دارو در هنگام رسیدن به سلول-های هدف وجود نداشته باشد؛ از سوی دیگر، انرژی جذب ضعیف نیز منجر به رهاسازی دارو در محیط نامطلوب می‌شود. شکل هندسی مولکول‌های AG و $g-C_3N_4$ پس از برهم‌کنش تغییرات ناچیزی دارد که این امر نشان می‌دهد که علی‌رغم برهم‌کنش-های نسبتاً قوی طول پیوندها و زوایای پیوندی تقریباً ثابت می‌مانند.

همچنین ΔG برای کمپلکس $g-C_3N_4:AG-2$ در شرایط استاندارد، مثبت به‌دست آمده است که نشان‌دهنده غیر خودبه‌خودی بودن فرایند جذب در شرایط استاندارد است. با توجه به رابطه ترمودینامیکی $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$ ، در صورتی که تغییر آنتالپی و تغییر آنتروپی نیز مثبت باشد، افزایش دما می‌تواند منجر به کاهش ΔG° و حتی تغییر علامت آن به منفی (خودبه‌خودی شدن فرایند) شود. در کاربردهای دارویی، افزایش دما ممکن است به دلیل محدودیت‌های فیزیولوژیکی (مانند دمای بدن انسان) چالش‌برانگیز باشد، اما در شرایط آزمایشگاهی یا سامانه‌های رهایش داروی خارج از بدن، کنترل دما می‌تواند یک راهکار مؤثر باشد. همچنین، بهینه‌سازی پارامترهایی مانند pH یا غلظت کمپلکس نیز می‌تواند به خودبه‌خودی شدن فرایند کمک کند.

جدول ۱. پارامترهای ترمودینامیکی (ΔG ، ΔH) و انرژی جذب AG بر سطح $g-C_3N_4$ که برای سه پیکربندی متفاوت در 298 K و 1 atm محاسبه شده‌اند.

کمپلکس	ΔH	ΔG	E_{ads}
$g-C_3N_4:AG-1$	$-16/6$	$-5/6$	$-16/0$
$g-C_3N_4:AG-2$	$-4/9$	$4/2$	$-3/7$
$g-C_3N_4:AG-3$	$-26/1$	$-11/3$	$-25/5$



شکل ۴. نمای اوربیتال‌های HOMO و LUMO در کمپلکس‌های $g-C_3N_4:AG$ که با استفاده از تابع B3LYP و مجموعه پایه 6-311+G(d,p) به دست آمده است.

برهم‌کنش‌های واندروالس ضعیف)، دارو قبل از رسیدن به محل هدف از نانوحامل جدا می‌شود. این امر منجر به کاهش غلظت دارو در محل هدف و کاهش اثر درمانی می‌شود. در این حالت، زمان بازیابی کوتاه است، اما دارو در مکان و زمان نامناسب رها

ممکن است به طور کامل از نانوحامل جدا نشود و در نتیجه اثر درمانی خود را از دست بدهد. این موضوع می‌تواند به دلیل انرژی جذب بسیار بالا باشد که جدا شدن دارو را بسیار دشوار می‌کند. اگر برهم‌کنش بین دارو و نانوحامل بسیار ضعیف باشد (مثلاً

گرفتن انرژی جذب و خواص الکترونی کمپلکس سوم یعنی $g-C_3N_4:AG-3$ گزینه مناسبی برای حمل داروی AG است.

۴- نتیجه گیری

تجزیه و تحلیل اوربیتال‌های مولکولی مرزی نشان داد که HOMO و LUMO نانوساختار به ترتیب دارای انرژی برابر با $eV -6/49$ و $eV -2/61$ هستند که منجر به شکاف انرژی (E_g) به میزان $eV 3/87$ خواهد شد. به منظور شناسایی پایدارترین پیکربندی کمپلکس $g-C_3N_4:AG$ از نقشه پتانسیل الکتروستاتیک مولکولی دارو و نانوساختار استفاده شد. به این ترتیب که، تمام جهت‌گیری‌های ممکن برای قرار گرفتن AG روی سطح $g-C_3N_4$ بررسی شد. بهینه‌سازی ساختاری بر روی تمام صورت‌بندی‌های اولیه کمپلکس اجرا شد و انرژی‌های جذب (E_{ads}) نیز برای آنها محاسبه گردید. در نهایت، سه پیکربندی پایدار برای کمپلکس $g-C_3N_4:AG$ به دست آمد که تمام شیوه‌های ارتعاشی در هر سه کمپلکس مقادیر مثبت داشتند. مقادیر انرژی‌های جذب برای کمپلکس‌های ۱ تا ۳ به ترتیب برابر با $kcal.mol^{-1} -16/0$ ، $-3/7$ و $-25/5$ به دست آمد. سطح انرژی HOMO، LUMO و اختلاف انرژی بین آنها (E_g) برای ساختارهای مورد بررسی نشان داد که به طور کلی جذب AG روی سطح $g-C_3N_4$ باعث ناپایداری نسبتاً زیاد سطح انرژی HOMO و پایداری کم سطح انرژی LUMO می‌شود. در مورد کمپلکس اول E_g به میزان $7/1\%$ کاهش می‌یابد. تشکیل کمپلکس دوم منجر به کاهش $7/4\%$ در مقدار E_g می‌شود. همچنین بیشترین مقدار کاهش E_g نانوساختار پس از برهم‌کنش با AG در کمپلکس سوم دیده می‌شود ($12/1\%$). این امر نشان می‌دهد که خواص الکترونی $g-C_3N_4$ نسبت به مولکول AG حساس است. نمودار PDOS کمپلکس‌های $g-C_3N_4:AG$ نشان می‌دهد که AG مسئول تعیین سطح انرژی HOMO در کمپلکس است، در حالی که $g-C_3N_4$ در تعیین انرژی LUMO نقش دارد. محاسبات NBO نشان داد که مقدار بار جزئی اتم‌های

می‌شود. انرژی جذب پایین عامل اصلی این مشکل است. تعیین انرژی جذب بهینه دارو بر روی سطح نانوساختار برای رهاسازی در زمان و مکان مناسب، بسیار پیچیده و وابسته به عوامل متعددی است. هیچ مقدار دقیقی وجود ندارد که برای همه داروها و نانوحامل‌ها یکسان باشد. این انرژی باید به گونه‌ای باشد که به اندازه کافی قوی باشد تا دارو را تا رسیدن به محل هدف بر روی نانوحامل نگه دارد و از رهاسازی زودرس جلوگیری کند. از طرف دیگر این انرژی باید به اندازه کافی ضعیف باشد تا رهاسازی دارو در محل هدف به راحتی و در زمان مناسب انجام شود. این تعادل ظریف معمولاً با استفاده از روش‌های مختلف مهندسی سطح نانوحامل، مانند اصلاح سطح با پلیمرهای حساس به pH یا دما، یا استفاده از لیگاند‌های هدفمند، به دست می‌آید. به عبارت دیگر، هدف این است که انرژی جذب در محدوده‌ای باشد که رهاسازی دارو را در پاسخ به محرک‌های خاص مثل pH اسیدی تومور، یا دما فعال کند. برای تعیین انرژی جذب بهینه، از روش‌های مختلفی مانند شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی، طیف‌سنجی و کروماتوگرافی استفاده می‌شود. این روش‌ها به محققان کمک می‌کنند تا برهم‌کنش‌های بین دارو و نانوحامل را در سطح مولکولی بررسی کرده و انرژی‌های جذب را محاسبه کنند. در نهایت، انتخاب انرژی جذب بهینه به نوع دارو، نانوحامل، و کاربرد مورد نظر بستگی دارد و نیازمند بهینه‌سازی دقیق و آزمایش‌های تجربی است. یافتن این نقطه تعادل، کلید موفقیت در طراحی سیستم‌های دارورسانی هدفمند با استفاده از نانوحامل‌ها است. در محاسبات DFT زمان‌بازیابی با استفاده از معادله ۳ که به عنوان نظریه حالت گذار شناخته می‌شود به دست می‌آید:

$$\tau = \nu_0^{-1} \exp\left(-E_{ads}/kT\right) \quad (3)$$

در معادله فوق k ثابت بولتزمن است که مقدار آن برابر با $kcal.mol^{-1}.K^{-1} 1/99 \times 10^{-3}$ است و ν_0 فرکانس تلاش است. معادله ۳ بیان می‌کند که انرژی‌های جذب منفی‌تر منجر به زمان‌بازیابی طولانی‌تر می‌شود. با در نظر گرفتن ν_0 برابر با مقدار $s^{-1} 10^{16}$ در دمای بدن، زمان مورد نیاز برای رهاسازی AG از $g-C_3N_4$ در کمپلکس‌های ۱ تا ۳ به ترتیب حدود $s 10^{-5} \times 2/0$ ، $s 10^{-4} \times 4/0$ و $s 83$ است. از این رو، به نظر می‌رسد با در نظر

9. X. Wang, K. Maeda, A. Thomas, K. Takanabe, G. Xin, J.M. Carlsson, et al., *Nat. Mater.* 8(1), 76 (2009).
10. E.Z. Lee, Y.S. Jun, W.H. Hong, A. Thomas, M.M. Jin, *Angew. Chem. Int. Ed.* 122(50), 9900 (2010).
11. C. Cheng, Y. Huang, J. Wang, B. Zheng, H. Yuan, D. Xiao, *Anal. Chem.* 85(5), 2601 (2013).
12. X. Wang, X. Chen, A. Thomas, X. Fu, M. Antonietti, *Adv. Mater.* 21(16), 1609 (2009).
13. X. Zhang, X. Xie, H. Wang, J. Zhang, B. Pan, Y. Xie, *J. Am. Chem. Soc.* 135(1), 18 (2013).
14. Z. Miao, G. Wu, Q. Wang, J. Yang, Z. Wang, P. Yan, P. Sun, Y. Lei, Z. Mo, H. Xu, *Materials Reports: Energy*. 3(4), 100235 (2023).
15. M. Caricato, M.J. Frisch, J. Hiscocks, M.J. Frisch, *Gaussian 09: I/Ops Reference*, Gaussian, (2009).
16. R. Dennington, T. Keith, J. Millam, *GaussView*, version 5. (2009).
17. N.M. O'boyle, A.L. Tenderholt, K.M. Langner, *J. Comput. Chem.* 29(5), 839 (2008).

ساختارهای مورد بررسی بعد از تشکیل کمپلکس‌ها تغییر محسوسی نشان نمی‌دهند و انتقال بار ناچیزی بین نانوساختار و دارو اتفاق می‌افتد. زمان مورد نیاز برای رهاسازی AG از $g-C_3N_4$ در کمپلکس‌های ۱ تا ۳ به ترتیب حدود 2.0×10^{-5} s، 4.0×10^{-4} s و ۸۳ s است. از این رو، به نظر می‌رسد با در نظر گرفتن انرژی جذب و خواص الکترونی کمپلکس $g-C_3N_4:AG-3$ گزینه مناسبی برای حمل داروی AG است.

مراجع

1. M.G. Mazzucconi, R. Redi, S. Bernasconi, L. Bizzoni, F. Dragoni, R. Latagliata, C. Santoro, F. Mandelli, *Haematologica*. 89(11), 1306 (2004).
2. K. Toivanen, L. De Sutter, A. Wozniak, K. Wyns, N. Merikoski, S. Salmikangas, J. Duan, M. Maksimow, M. Lahtinen, T. Böhling, P. Schöffski, *Drug Deliv.* 32(1), 2463433 (2025).
3. M. Nishat, M.R. Hossain, M.M. Hasan, M.K. Hossain, M.A. Hossain, F. Ahmed, J. Biomol. Struct. Dyn. 41(8), 3413 (2023).
4. O.O. Ltaief, I.B. Amor, H. Hemmami, W. Hamza, S. Zeghoud, A.B. Amor, M. Benzina, A.A. Alhamad, *Ann. med. surg.* 86(8), 4541 (2024).
5. R. Fatima, P. Katiyar, K. Kushwaha, *Frontiers in Nanotechnol.* 7, 1564188 (2025).
6. H.D. Lawson, S.P. Walton, C. Chan, *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 13(6), 7004 (2021).
7. A.N. Al-Thani, A.G. Jan, M. Abbas, M. Geetha, K.K. Sadasivuni, *Life Sci.* 122899 (2024).
8. A. Wang, C. Wang, L. Fu, W. Wong-Ng, Y. Lan, *Nanomicro Lett.* 9, 1 (2017).



Investigating carbon nitride nanostructures as anagrelide drug carrier using density functional theory

Ayob Ahmadi, Mahboobeh Salehpour *, Zohreh Saadati

Department of Chemistry, Omidiyeh Branch, Islamic Azad University, Omidiyeh, Iran.

Abstract: The objective of this study was to investigate the interactions between the drug anagrelide and carbon nitride nanostructures g-C₃N₄ using density functional theory. All calculations were performed using the B3LYP functional with the 6-311+G(d,p) basis set in the Gaussian 09 software. Structural optimization was carried out on all initial g-C₃N₄:AG conformations and the adsorption energies (E_{ads}) were calculated. Finally, three stable configurations of the g-C₃N₄:AG complex were obtained, with all vibrational modes exhibiting positive frequencies in each complex. The E_{ads} values for complexes 1 to 3 are -0.16, -3.7 and -25.5 kcal.mol⁻¹, respectively. The HOMO and LUMO energy levels, as well as the energy gap (E_g) of the studied structures, indicated that adsorption of AG on the g-C₃N₄ surface causes relatively high instability of the HOMO energy level and low stability of the LUMO energy level. NBO calculations showed that the partial charge of the atoms of the studied structures does not change significantly after the formation of the complexes and that there is negligible charge transfer between the nanostructure and the drug. The time required for the release of AG from g-C₃N₄ in complexes 1 to 3 is about 0.2×10^{-5} s, 0.4×10^{-14} s and 83 s, respectively. Therefore, considering the adsorption energy and electronic properties, the g-C₃N₄:AG-3 complex appears to be a promising candidate for AG drug delivery.

Keywords: Anagrelide, Density functional theory, Graphitic carbon nitride, Nanocarrier, Drug delivery.