



## بررسی DFT نانوذرات کیتوسان به عنوان نانوحامل هیدروکسی اوره

حسین هراتی، علی مرسلی\*، محمدرضا بزرگمهر، صفر علی بیرم آبادی

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

تاریخ ثبت اولیه: ۱۴۰۰/۰۸/۲۳، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۴۰۰/۱۱/۱۵، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۴۰۰/۱۲/۰۳

### چکیده

نانوذرات کیتوسان به دلیل خواص منحصر به فرد خود به طور گسترده در سیستم‌های دارورسانی ضد سرطان استفاده می‌شود. ده ساختار مختلف برای مطالعه برهمکنش بین هیدروکسی اوره و نانوذرات کیتوسان بهینه شدند. انرژی‌های اتصال با استفاده از سطوح B3LYP و M06-2X برای در نظر گرفتن اصلاحات پراکندگی ارزیابی شدند. مقادیر مناسب انرژی اتصال نشان دهنده بار بالای دارو به دلیل تشکیل پیوندهای هیدروژنی متعدد بین هیدروکسی اوره و کیتوسان است. بررسی توصیفگرهای مولکولی کوانتومی نشان داد که هیدروکسی اوره در ساختار الکترونی خود در سیستم دارورسانی تغییر چندانی نمی‌کند، که یک مزیت بزرگ است. محاسبه انرژی‌های اتصال نشان داد که پایدارترین ساختارها (ساختارهای ۵ و ۷) نقش مهمی در سیستم تحویل دارو بازی می‌کنند که علت آن تشکیل پیوندهای هیدروژنی است.

واژه‌های کلیدی: هیدروکسی اوره، نانوذرات کیتوسان، تئوری تابعیت چگالی، انرژی‌های اتصال

### ۱. مقدمه

تحقیقات گسترده‌ای بر روی نانومواد مبتنی بر کربن مانند نانوذرات کیتوسان [۱]، نانولوله‌های کربنی [۲]، نانولیپوزوم‌ها [۳]، سیکلودکسترین‌ها [۴] و دندریمرها [۵] به عنوان نانوحامل برای داروهای ضد سرطان انجام شده است. تحویل هدفمند دارو باعث می‌شود که دارو موثرتر عمل کند و عوارض جانبی را کاهش دهد. نانوذرات کیتوسان دارای خواصی هستند که آن‌ها را به یک نانوحامل ایده‌آل تبدیل می‌کند. این ویژگی‌ها شامل زیست سازگاری، رهایش کنترل شده دارو، حساسیت‌زایی کم، تشکیل پیوند

\*عهده دار مکاتبات: علی مرسلی

نشانی: گروه شیمی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

پست الکترونیک: morsali@mshdiau.ac.ir; almorsali@yahoo.com; E-mail:

تلفن: ۰۹۳۶۵۹۲۱۱۴۰

هیدروژنی، گروه‌های عاملی  $\text{OH}$  و  $\text{NH}_2$ ، فعالیت ضد میکروبی، نفوذپذیری، چسبندگی مخاطی، تجدید پذیری، ماهیت کاتیونی، عدم سمیت و تجزیه پذیری زیستی است [۶-۱۴]. بسیاری از این خواص به گروه آمین نوع اول تعلق دارند [۱، ۱۵].

خواص منحصر به فرد و راحت نانوذرات کیتوسان آن‌ها را به عنوان نانوحامل برای داروهای ضد سرطان مانند سیس پلاتین [۱۶]، جمسیتابین [۱۷، ۱۸]، متوترکسات [۱۹]، ۵-فلوئورویوراسیل [۲۰]، نیفدیپین [۲۱] مفید ساخته است. دوکسوروبیسین [۲۲]، مرکاپتوپورین [۲۳]، پاکلیتاکسل [۲۴]، ملفالان [۲۵]، اتوپوزید [۲۶]، کپسیتابین [۲۷]، ۱۰-هیدروکسی کامپوتوسین [۲۸] و آرتمیزینین [۲۹]. آنها همچنین در برابر HIV [۳۰، ۳۱]، باکتری‌ها [۳۲] و بیماری آلزایمر [۳۳] مورد استفاده قرار گرفتند.

در دو نمونه‌ی مشابه که توسط تیم تحقیقاتی ما انجام پذیرفت، داروهای ضد سرطان دسیتابین و ۵-فلوئورویوراسیل توسط نانوحامل کیتوسان با روش  $\text{DFT}^1$  در فاز آبی و گازی مورد آزمایش قرار گرفت که هر دو دارو با افزایش حلالیت و کاهش سمیت همراه بود؛ نتایج آن‌ها نشان می‌دهد که نانوحامل کیتوسان برای این کار مناسب است [۳۴، ۳۵]. در کار محاسباتی دیگری، برهمکنش بین داروی ضد سرطان تیوگوانین با نانوصفحه اکسید گرافن عامل دار شده با کیتوسان مورد بررسی قرار گرفته که نتایج نشان می‌دهد این نانوحامل گزینه خوبی برای بارگذاری مولکول‌های دارو است [۳۶]. تاکنون کارهای محاسباتی متعددی با داروها و نانوحامل‌های دیگری در سطوح محاسباتی مختلفی گزارش شده است [۳۷-۴۱].

هیدروکسی اوره<sup>۲</sup> (هیدروکسی کاربامید) به عنوان یک داروی ضد سرطان در درمان بیماری‌هایی مانند لوسمی، بیماری سلول داسی شکل، تومور تخمدان و کارسینوم دهانه رحم، سرطان دهانه رحم، استفاده می‌شود [۴۲-۴۵].

محاسبات شیمی کوانتومی کمک بزرگی به درک مکانیسم تشکیل سیستم تحویل دارو است [۳۴، ۴۶-۵۱]. درک عمیق از برهمکنش‌های مولکولی بین داروی ضد سرطان و نانوحامل می‌تواند به دانشمندان در طراحی سیستم‌های دارورسانی جدید کمک کند. در این مطالعه از روش‌های تابعیت چگالی برای بررسی برهمکنش بین داروی ضد سرطان هیدروکسی اوره و نانوذرات کیتوسان استفاده شد. همانطور که گفته شد این دارو برای درمان انواع سرطان استفاده می‌شود اما عوارضی مانند تهوع، استفراغ، اسهال، کاهش اشتها، افزایش وزن، زخم‌های دهان و گلو و بیوست دارد. استفاده از نانوحامل‌های مناسب مانند نانوذرات کیتوسان و دارورسانی هدفمند می‌تواند در کاهش عوارض جانبی داروی ضد سرطان هیدروکسی اوره موثر باشد [۵۲].

## ۲. روش‌های محاسباتی

تمام بهینه سازی‌ها در سطح محاسباتی B3LYP و سری پایه 6-31G(d,p) با استفاده از نرم افزار گوسین ۰۹ انجام شد [۵۳]. انرژی این ساختارها نیز در سطح محاسباتی M06-2X/6-31G(d,p) محاسبه شد تا نقش انرژی‌های پراکندگی در نظر گرفته شود. برای ارزیابی اثرات حلال از مدل پیوستار قطبیده<sup>۱</sup> استفاده شد [۵۴].

<sup>1</sup> Density Functional Theory

<sup>2</sup> Hydroxyurea (HU)

شکاف انرژی ( $E_g$ ) و توصیفگرهای مولکولی کوانتومی مانند سختی ( $\eta$ ) و شاخص الکترون دوستی ( $\omega$ ) را می توان با معادلات زیر محاسبه کرد و برای ارزیابی واکنش پذیری شیمیایی و پایداری استفاده کرد.

$$(1) \quad E_g = E_{LUMO} - E_{HOMO}$$

$$(2) \quad \eta = (I - A) / 2$$

$$(3) \quad \mu = -(I + A) / 2$$

$$(4) \quad \omega = (I + A)^2 / 8\eta$$

در اینجا  $I = -E_{HOMO}$  و  $A = -E_{LUMO}$  به ترتیب پتانسیل یونیزاسیون و الکترون خواهی هستند.

### ۳. نتایج و بحث

هیدروکسی اوره دارای گروه‌های عاملی مانند  $\text{CO}$ ،  $\text{NH}_2$  و  $\text{NHOH}$  است که می‌توانند به طور فعال در تشکیل پیوندهای هیدروژنی شرکت کنند. از طرف دیگر، مونومر کیتوسان دارای گروه‌های عاملی مانند  $\text{OH}$ ،  $\text{NH}_2$  و  $\text{CH}_2\text{OH}$  نیز می‌باشد که می‌توانند با گروه‌های عاملی  $\text{HU}$  پیوند هیدروژنی تشکیل دهند. سه مونومر برای مدل‌سازی نانوذرات کیتوسان در نظر گرفته شد. شکل ۱ ساختارهای بهینه شده  $\text{CS}$  و  $\text{HU}$  را نشان می‌دهد. ما دارو را از جهات مختلف به نانوحامل نزدیک کردیم تا برهمکنش‌های مختلف آن، از جمله ده پیکربندی ( $\text{CS/HU1-10}$ ) را در نظر بگیریم. هندسه‌های بهینه  $\text{CS/HU1-10}$  در  $\text{B3LYP} / 6-31\text{G}(\text{d,p})$  و در محلول آبی در شکل‌های ۱-۳ ارائه شده است.

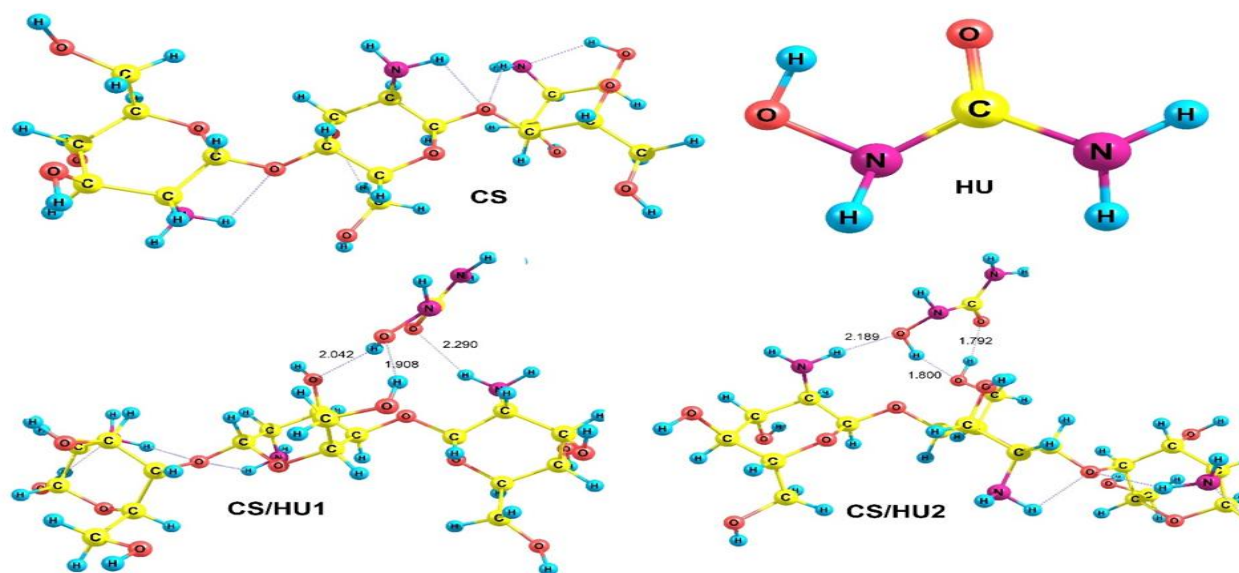
شاید بتوان گفت که مهمترین کمیت در مطالعه برهمکنش دارو و نانوحامل، انرژی اتصال ( $\Delta E$ ) است که به صورت زیر تعریف شده و معیاری برای بارگذاری دارو است.

$$(5) \quad \Delta E = E_{\text{CS/HU1-10}} - (E_{\text{CS}} + E_{\text{HU}})$$

که در آن  $E_{\text{CS/HU1-10}}$ ،  $E_{\text{CS}}$  و  $E_{\text{HU}}$  به ترتیب انرژی‌های  $\text{CS/HU1-10}$ ،  $\text{CS}$  و  $\text{HU}$  هستند. انرژی کل مطلق در هر دو سطح محاسباتی ( $\text{B3LYP}$  و  $\text{M06-2X}$ ) برای همه ساختارها در جدول ۱ ارائه شده است. جدول ۲،  $\Delta E_s$  ساختارهای بهینه شده در سطح محاسباتی  $\text{B3LYP}/6-31\text{G}(\text{d,p})$  را در محلول آبی نشان می‌دهد. همچنین در این جدول مقادیر  $\Delta E$  در سطح محاسباتی  $\text{M06-2X}/6-31\text{G}(\text{d,p})$  گزارش شده است که در آن اصلاحات پراکندگی گنجانده شده است [۵۵].

نگاهی دقیق‌تر به انرژی‌های اتصال در جدول ۲ و شکل ۱-۳ نشان می‌دهد که اولاً، مقادیر انرژی اتصال مربوط به  $\text{M06-2X}$  منفی‌تر است، به این معنی که سهم پراکندگی به عنوان نیروی جاذبه ظاهر می‌شود. دوم، ساختارهای  $\text{CS/HU5}$ ،  $\text{CS/HU7}$  و پیکربندی  $\text{CS/HU6}$ ، که پیوندهای هیدروژنی بیشتری را تشکیل می‌دهند، پایدارتر هستند.

<sup>1</sup> Polarizable Continuum Model (PCM)



شکل ۱. ساختار بهینه شده CS, HU, CS/HU1, CS/HU2

جدول ۱. انرژی‌های مطلق (هاتری) CS/HU1-10

Species	E (B3LYP)	E(M06-2X)	Species	E (B3LYP)	E(M06-2X)
CS	-1849.108827	-1848.408257	HU	-300.443131	-300.319483
CS/HU1	-2149.570352	-2148.754129	CS/HU6	-2149.575390	-2148.759408
CS/HU2	-2149.572604	-2148.753459	CS/HU7	-2149.579752	-2148.762147
CS/HU3	-2149.579586	-2148.758550	CS/HU8	-2149.564735	-2148.745519
CS/HU4	-2149.574850	-2148.755242	CS/HU9	-2149.571018	-2148.756554
CS/HU5	-2149.579430	-2148.764313	CS/HU10	-2149.563949	-2148.741915

جدول ۲. انرژی‌های اتصال نسبی و اتصال پیکربندی‌های CS و HU و CS/HU1-10 در فاز محلول ( $\text{kJ mol}^{-1}$ )

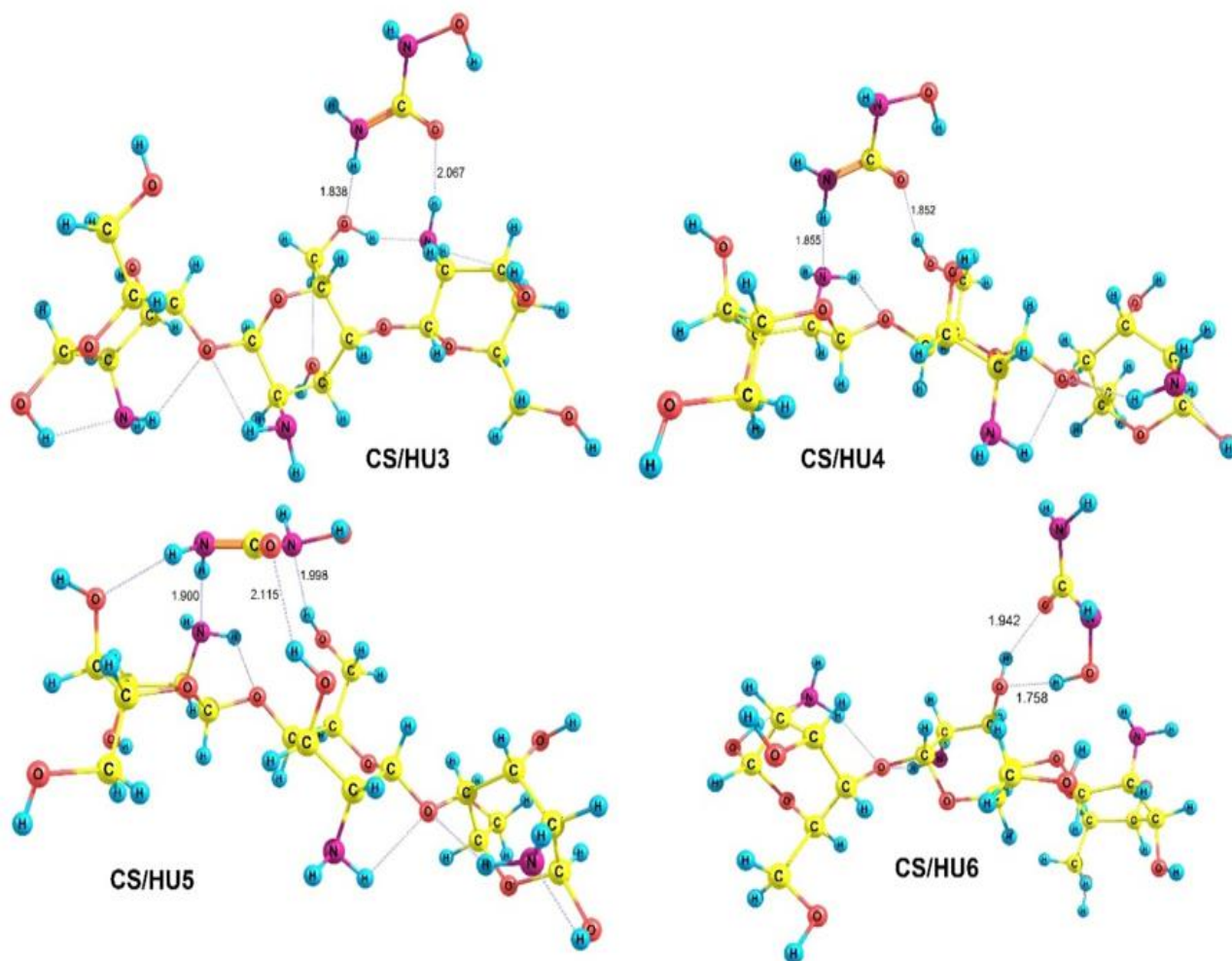
Species	B3LYP				M06-2X			
	$\Delta E$	$\Delta E_{R,i}$	$e^{-\Delta E_{R,i}/kT}$	$P_i$	$\Delta E$	$\Delta E_{R,i}$	$e^{-\Delta E_{R,i}/kT}$	$P_i$
CS/HU1	-48.2	24.7	4.8E-05	1.9E-05	-69.2	26.7	2.1E-05	1.9E-05
CS/HU2	-54.2	18.7	5.2E-04	2.0E-04	-67.5	28.5	1.0E-05	9.2E-06
CS/HU3	-72.5	0.4	8.4E-01	3.3E-01	-80.8	15.1	2.2E-03	2.0E-03
CS/HU4	-60.0	12.9	5.6E-03	2.2E-03	-72.1	23.8	6.8E-05	6.1E-05
CS/HU5	-72.1	0.8	7.1E-01	2.8E-01	-95.9	0.0	1.0E+00	9.0E-01
CS/HU6	-61.5	11.4	9.9E-03	3.8E-03	-83.1	12.9	5.6E-03	5.0E-03
CS/HU7	-72.9	0.0	1.0E+00	3.9E-01	-90.2	5.7	1.0E-01	9.1E-02
CS/HU8	-33.5	39.4	1.2E-07	4.9E-08	-46.6	49.3	2.3E-09	2.1E-09
CS/HU9	-50.0	22.9	9.6E-05	3.8E-05	-75.6	20.4	2.7E-04	2.4E-04
CS/HU10	-31.5	41.5	5.4E-08	2.1E-08	-37.2	58.7	5.0E-11	4.5E-11

میانگین انرژی اتصال  $\overline{\Delta E}$  و بارگذاری دارو مستقیماً مرتبط هستند [۵۶, ۵۷].  $\overline{\Delta E}$  به صورت زیر تعریف می شود:

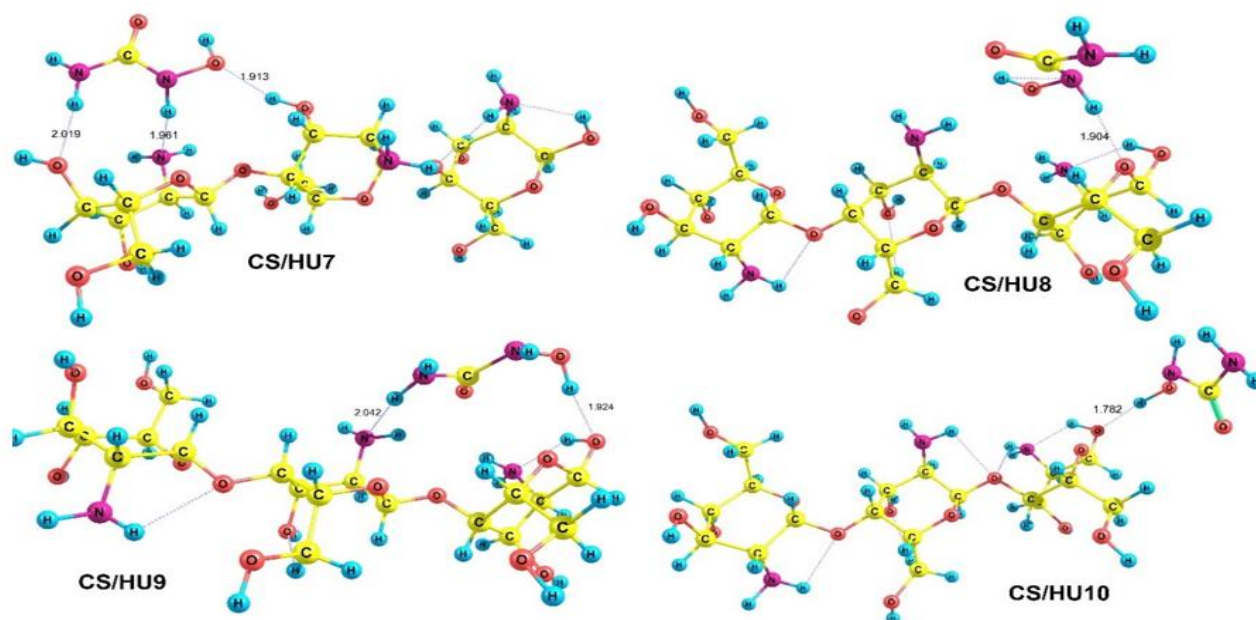
$$(6) \quad \overline{\Delta E} = \sum_i P_i E_i$$

$$(7) \quad P_i = \frac{e^{-\Delta E_{R,i}/kT}}{\sum_i e^{-\Delta E_{R,i}/kT}}$$

که در آن  $\Delta E_{R,i} = E_i - E_5$  و  $\Delta E_{R,i} = E_i - E_7$  به ترتیب انرژی اتصال نسبی در سطوح B3LYP و M06-2X هستند (جدول ۲).  $E_5$ ،  $E_7$ ،  $P_i$  به ترتیب احتمال، انرژی پایدارترین هندسه در سطوح محاسباتی B3LYP و M06-2X هستند [۵۱]. مقادیر احتمال نشان می دهد که CS/HU5 (M06-2X) و CS/HU7 (B3LYP) نقش عمده‌ای در تعیین میانگین انرژی اتصال دارند. در سطوح محاسباتی B3LYP و M06-2X به ترتیب  $(-72.4 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1})$  و  $(-95.3 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1})$  هستند، به این معنی که بارگیری دارو زیاد است. دلیل بالا بودن انرژی اتصال و بارگیری دارو مربوط به پیوندهای هیدروژنی است.



شکل ۲. ساختارهای بپینه شده CS/HU3-CS/HU6



شکل ۳. ساختارهای بهینه شده CS/HU7-CS/HU10

توصیف گرهای مولکولی کوانتومی CS، HU و CS/HU1-10 در سطوح محاسباتی M06-2X و B3LYP در جدول ۳ فهرست شده‌اند. سختی ( $\eta$ ) و  $E_g$  (شکاف انرژی بین LUMO و HOMO) CS و HU تقریباً نزدیک به یکدیگر هستند و در کمپلکس‌های CS/HU1-10 تا حدودی کاهش می‌یابند. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که خواص الکترونیکی داروی HU به دلیل برهمکنش با نانوحامل CS تغییر چندانی نمی‌کند که این یک مزیت بزرگ برای یک سیستم دارورسانی است. پیامد دیگر این است که انتقال بار کمی بین دارو و نانوحامل اتفاق می‌افتد و دارو می‌تواند به راحتی از سطح نانوحامل در محل مورد نظر جدا شود. از آنجایی که الکتروفیلیسیته ( $\omega$ ) معیاری برای سمیت دارو است، مقادیر جدول ۳ نشان می‌دهد که جذب HU روی نانوحامل CS سمیت دارو را تا حدودی کاهش می‌دهد.

جدول ۳. توصیف گرهای مولکولی (eV) برای CS، HU و CS/HU1-10

Species	$E_{LUMO}$	$E_{HOMO}$	$E_g$	$\eta$	$\omega$	Species	$E_{LUMO}$	$E_{HOMO}$	$E_g$	$\eta$	$\omega$
						B3LYP-H <sub>2</sub> O					
CS	1.49	-6.41	7.90	3.95	0.77	CS	2.60	-8.25	10.84	5.42	0.74
HU	0.84	-6.52	7.37	3.68	1.09	HU	2.09	-8.46	10.55	5.27	0.96
CS/HU1	0.77	-6.32	7.08	3.54	1.09	CS/HU1	1.98	-8.18	10.16	5.08	0.95
CS/HU2	0.73	-6.37	7.10	3.55	1.12	CS/HU2	1.96	-8.23	10.19	5.09	0.96
CS/HU3	0.94	-6.43	7.36	3.68	1.02	CS/HU3	2.15	-8.18	10.33	5.17	0.88
CS/HU4	0.96	-6.34	7.30	3.65	0.99	CS/HU4	2.16	-8.25	10.41	5.20	0.89
CS/HU5	0.54	-6.46	7.00	3.50	1.25	CS/HU5	1.73	-8.26	10.00	5.00	1.07
CS/HU6	0.73	-6.35	7.08	3.54	1.11	CS/HU6	1.95	-8.21	10.16	5.08	0.97
CS/HU7	1.24	-6.21	7.44	3.72	0.83	CS/HU7	2.40	-8.08	10.48	5.24	0.77
CS/HU8	0.91	-6.38	7.29	3.65	1.02	CS/HU8	2.12	-8.23	10.35	5.17	0.90
CS/HU9	1.18	-6.41	7.59	3.80	0.90	CS/HU9	2.33	-8.25	10.58	5.29	0.83
CS/HU10	1.18	-6.40	7.58	3.79	0.90	CS/HU10	2.41	-8.24	10.65	5.32	0.80

## ۴. نتیجه گیری

برای بررسی اثر متقابل داروی ضد سرطان هیدروکسی اوره (HU) و نانوذرات کیتوسان (CS)، ده ساختار مختلف (CS/HU1-) در سطح محاسباتی (B3LYP/6-31G(d,p) در محلول آبی بهینه شدند. انرژی اتصال این ساختارها نیز در سطح محاسباتی M06-2X محاسبه شد تا نقش نیروهای پراکندگی در نظر گرفته شود. مقادیر زیاد و منفی انرژی های اتصال نشان دهنده بار بالای دارو است. محاسبه احتمال و انرژی های اتصال متوسط نشان داد که پایدارترین ساختارها (CS/HU5 و CS/HU7) به دلیل تشکیل پیوندهای هیدروژنی نقش عمده ای در این سیستم دارورسانی دارند و برتری این کار نسبت به موارد مشابه نیز همین انرژی های اتصال و پیوندهای هیدروژنی بین دارو و نانوحامل می باشد.

## ۵. مراجع

- [1] Ali A, Ahmed S, A review on chitosan and its nanocomposites in drug delivery, *International journal of biological macromolecules*, 109 (2018) 273-86.
- [2] Kaur J, Gill G, Jeet K. Characterization and biology of nanomaterials for drug delivery. Elsevier Amsterdam, The Netherlands; 2019.
- [3] Large DE, Abdelmessih RG, Fink EA, Auguste DT, Liposome composition in drug delivery design, synthesis, characterization, and clinical application, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 176 (2021) 113851.
- [4] Zhang D, Lv P, Zhou C, Zhao Y, Liao X, Yang B, Cyclodextrin-based delivery systems for cancer treatment, *Materials Science and Engineering: C*, 96 (2019) 872-86.
- [5] Chauhan AS, Dendrimers for drug delivery, *Molecules*, 23 (2018) 938.
- [6] Adhikari HS, Yadav PN, Anticancer activity of chitosan, chitosan derivatives, and their mechanism of action, *International Journal of Biomaterials*, 2018 (2018).
- [7] Ahmed F, Soliman FM, Adly MA, Soliman HA, El-Matbouli M, Saleh M, Recent progress in biomedical applications of chitosan and its nanocomposites in aquaculture: A review, *Research in veterinary science*, 126 (2019) 68-82.
- [8] Alamdaran M, Movahedi B, Mohabatkar H, Behbahani M, In-vitro study of the novel nanocarrier of chitosan-based nanoparticles conjugated HIV-1 P24 protein-derived peptides, *Journal of Molecular Liquids*, 265 (2018) 243-50.
- [9] Barros FCdF, Vasconcellos LCG, Carvalho TV, Nascimento RFd, Removal of petroleum spill in water by chitin and chitosan, *Orbital: The Electronic Journal of Chemistry*, 6 (2014) 70-4.
- [10] Chanphai P, Konka V, Tajmir-Riahi H, Folic acid-chitosan conjugation: A new drug delivery tool, *Journal of Molecular Liquids*, 238 (2017) 155-9.
- [11] Kumar MNR, A review of chitin and chitosan applications, *Reactive and functional polymers*, 46 (2000) 1-27.
- [12] Manea YK, Khan AM, Qashqoosh MT, Wani AA, Shahadat M, Ciprofloxacin-supported chitosan/polyphosphate nanocomposite to bind bovine serum albumin: Its application in drug delivery, *Journal of Molecular Liquids*, 292 (2019) 111337.

- [13] Ratuchne F, Danczuck M, de Castro EG, Enhanced Stability and Conductivity of (polyaniline/chitosan) Composites, *Orbital: The Electronic Journal of Chemistry*, 10 (2018) 239-46.
- [14] Shanmuganathan R, Edison TNJI, LewisOscar F, Kumar P, Shanmugam S, Pugazhendhi A, Chitosan nanoparticles: an overview of drug delivery against cancer, *International journal of biological macromolecules*, 130 (2019) 727-36.
- [15] Shukla SK, Mishra AK, Arotiba OA, Mamba BB, Chitosan-based nanomaterials: A state-of-the-art review, *International journal of biological macromolecules*, 59 (2013) 46-58.
- [16] Nascimento AV, Singh A, Bousbaa H, Ferreira D, Sarmiento B, Amiji MM, Overcoming cisplatin resistance in non-small cell lung cancer with Mad2 silencing siRNA delivered systemically using EGFR-targeted chitosan nanoparticles, *Acta biomaterialia*, 47 (2017) 71-80.
- [17] Arya G, Vandana M, Acharya S, Sahoo SK, Enhanced antiproliferative activity of Herceptin (HER2)-conjugated gemcitabine-loaded chitosan nanoparticle in pancreatic cancer therapy, *Nanomedicine: nanotechnology, biology and medicine*, 7 (2011) 859-70.
- [18] Trickler WJ, Khurana J, Nagvekar AA, Dash AK, Chitosan and glyceryl monooleate nanostructures containing gemcitabine: potential delivery system for pancreatic cancer treatment, *AAPS PharmSciTech*, 11 (2010) 392-401.
- [19] Azadi A, Hamidi M, Rouini M-R, Methotrexate-loaded chitosan nanogels as 'Trojan Horses' for drug delivery to brain: preparation and in vitro/in vivo characterization, *International journal of biological macromolecules*, 62 (2013) 523-30.
- [20] Li P, Wang Y, Peng Z, She F, Kong L, Development of chitosan nanoparticles as drug delivery systems for 5-fluorouracil and leucovorin blends, *Carbohydrate polymers*, 85 (2011) 698-704.
- [21] Portero A, Remunan-Lopez C, Vila-Jato J, Effect of chitosan and chitosan glutamate enhancing the dissolution properties of the poorly water soluble drug nifedipine, *International journal of pharmaceutics*, 175 (1998) 75-84.
- [22] Janes KA, Fresneau MP, Marazuela A, Fabra A, Alonso MaJ, Chitosan nanoparticles as delivery systems for doxorubicin, *Journal of controlled Release*, 73 (2001) 255-67.
- [23] Zheng H, Rao Y, Yin Y, Xiong X, Xu P, Lu B, Preparation, characterization, and in vitro drug release behavior of 6-mercaptopurine-carboxymethyl chitosan, *Carbohydrate polymers*, 83 (2011) 1952-8.
- [24] Nag M, Gajbhiye V, Kesharwani P, Jain NK, Transferrin functionalized chitosan-PEG nanoparticles for targeted delivery of paclitaxel to cancer cells, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 148 (2016) 363-70.
- [25] Alexander A, Saraf S, Saraf S, A comparative study of chitosan and poloxamer based thermosensitive hydrogel for the delivery of PEGylated melphalan conjugates, *Drug development and industrial pharmacy*, 41 (2015) 1954-61.
- [26] Mo R, Xiao Y, Sun M, Zhang C, Ping Q, Enhancing effect of N-octyl-O-sulfate chitosan on etoposide absorption, *International journal of pharmaceutics*, 409 (2011) 38-45.
- [27] Agnihotri SA, Aminabhavi TM, Novel interpenetrating network chitosan-poly (ethylene oxide-g-acrylamide) hydrogel microspheres for the controlled release of capecitabine, *International journal of pharmaceutics*, 324 (2006) 103-15.



- [28] Qu J-B, Shao H-H, Jing G-L, Huang F, PEG-chitosan-coated iron oxide nanoparticles with high saturated magnetization as carriers of 10-hydroxycamptothecin: preparation, characterization and cytotoxicity studies, *Colloids and surfaces B: Biointerfaces*, 102 (2013) 37-44.
- [29] Natesan S, Ponnusamy C, Sugumaran A, Chelladurai S, Palaniappan SS, Palanichamy R, Artemisinin loaded chitosan magnetic nanoparticles for the efficient targeting to the breast cancer, *International journal of biological macromolecules*, 104 (2017) 1853-9.
- [30] Dev A, Binulal N, Anitha A, Nair S, Furuike T, Tamura H, et al., Preparation of poly (lactic acid)/chitosan nanoparticles for anti-HIV drug delivery applications, *Carbohydrate polymers*, 80 (2010) 833-8.
- [31] Kamalzare S, Noormohammadi Z, Rahimi P, Atyabi F, Irani S, Tekie FSM, et al., Carboxymethyl dextran-trimethyl chitosan coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles: An effective siRNA delivery system for HIV-1 Nef, *Journal of cellular physiology*, 234 (2019) 20554-65.
- [32] Li S, Cui S, Yin D, Zhu Q, Ma Y, Qian Z, et al., Dual antibacterial activities of a chitosan-modified upconversion photodynamic therapy system against drug-resistant bacteria in deep tissue, *Nanoscale*, 9 (2017) 3912-24.
- [33] Elnaggar YS, Etman SM, Abdelmonsif DA, Abdallah OY, Intranasal piperine-loaded chitosan nanoparticles as brain-targeted therapy in Alzheimer's disease: optimization, biological efficacy, and potential toxicity, *Journal of pharmaceutical sciences*, 104 (2015) 3544-56.
- [34] Rahbar M, Morsali A, Bozorgmehr MR, Beyramabadi SA, Quantum chemical studies of chitosan nanoparticles as effective drug delivery systems for 5-fluorouracil anticancer drug, *Journal of Molecular Liquids*, 302 (2020) 112495.
- [35] Rahbar M, Morsali A, Bozorgmehr MR, BEYRMABADI S, Quantum chemical studies of chitosan nanoparticles as anticancer drug delivery system for decitabine, *Cellulose Chem Technol*, 54 (2020) 679-88.
- [36] Hasanzade Z, Raissi H, Assessment of the chitosan-functionalized graphene oxide as a carrier for loading thioguanine, an antitumor drug and effect of urea on adsorption process: Combination of DFT computational and molecular dynamics simulation studies, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 37 (2019) 2487-97.
- [37] Hazrati MK, Javanshir Z, Bagheri Z, B24N24 fullerene as a carrier for 5-fluorouracil anti-cancer drug delivery: DFT studies, *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 77 (2017) 17-24.
- [38] Karimzadeh S, Safaei B, Jen T-C, Theoretical investigation of adsorption mechanism of doxorubicin anticancer drug on the pristine and functionalized single-walled carbon nanotube surface as a drug delivery vehicle: A DFT study, *Journal of Molecular Liquids*, 322 (2021) 114890.
- [39] Perveen M, Nazir S, Arshad AW, Khan MI, Shamim M, Ayub K, et al., Therapeutic potential of graphitic carbon nitride as a drug delivery system for cisplatin (anticancer drug): A DFT approach, *Biophysical Chemistry*, 267 (2020) 106461.
- [40] Vatanparast M, Shariatinia Z, Hexagonal boron nitride nanosheet as novel drug delivery system for anticancer drugs: Insights from DFT calculations and molecular dynamics simulations, *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 89 (2019) 50-9.

- [41] Xu H, Tu X, Fan G, Wang Q, Wang X, Chu X, Adsorption properties study of boron nitride fullerene for the application as smart drug delivery agent of anti-cancer drug hydroxyurea by density functional theory, *Journal of Molecular Liquids*, 318 (2020) 114315.
- [42] Agrawal RK, Patel RK, Nainiwal L, Trivedi B, Hydroxyurea in sickle cell disease: drug review, *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, 30 (2014) 91-6.
- [43] Madaan K, Kaushik D, Verma T, Hydroxyurea: a key player in cancer chemotherapy, *Expert review of anticancer therapy*, 12 (2012) 19-29.
- [44] Reardon DA, Egorin MJ, Desjardins A, Vredenburgh JJ, Beumer JH, Lagattuta TF, et al., Phase I pharmacokinetic study of the vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor vatalanib (PTK787) plus imatinib and hydroxyurea for malignant glioma, *Cancer*, 115 (2009) 2188-98.
- [45] Saban N, Bujak M, Hydroxyurea and hydroxamic acid derivatives as antitumor drugs, *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 64 (2009) 213.
- [46] Avarand S, Morsali A, Heravi MM, Beyramabadi SA, Structural and Mechanistic Studies of  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Nanoparticle as Hydroxyurea Drug Nanocarrier, *Orbital: The Electronic Journal of Chemistry*, 11 (2019) 161-7.
- [47] Harati H, Morsali A, Bozorgmehr MR, Beyramabadi SA,  $\beta$ -cyclodextrin-lenalidomide anticancer drug delivery nanosystem: A quantum chemical approach, *Journal of Molecular Liquids*, 344 (2021) 117762.
- [48] Khoshbayan B, Morsali A, Beyramabadi SA, Bozorgmehr MR, DFT-QTAIM Study of Gold Nanoparticles and Cyclic Peptide as Effective Drug Nanocarriers, *Orbital: The Electronic Journal of Chemistry*, 12 (2020) 160-71.
- [49] Nasrabadi M, Beyramabadi SA, Morsali A, Surface functionalization of chitosan with 5-nitroisatin, *International journal of biological macromolecules*, 147 (2020) 534-46.
- [50] Nasrabadi M, Morsali A, Beyramabadi SA, An applied quantum-chemical model for genipin-crosslinked chitosan (GCS) nanocarrier, *International Journal of Biological Macromolecules*, 165 (2020) 1229-40.
- [51] Rezaei A, Morsali A, Bozorgmehr MR, Nasrabadi M, Quantum chemical analysis of 5-aminolevulinic acid anticancer drug delivery systems: Carbon nanotube, -COOH functionalized carbon nanotube and iron oxide nanoparticle, *Journal of Molecular Liquids*, 340 (2021) 117182.
- [52] Olivieri NF, Rees DC, Treatment of thalassaemia major with phenylbutyrate and hydroxyurea, *The Lancet*, 350 (1997) 491-2.
- [53] Frisch M, Trucks G, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, et al., gaussian 09, Revision d. 01, Gaussian, Inc, Wallingford CT, 201 (2009).
- [54] Tomasi J, Persico M, Molecular interactions in solution: an overview of methods based on continuous distributions of the solvent, *Chemical Reviews*, 94 (1994) 2027-94.
- [55] Zhao Y, Truhlar DG, The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals, *Theoretical chemistry accounts*, 120 (2008) 215-41.

[56] Geetha P, Sivaram AJ, Jayakumar R, Mohan CG, Integration of in silico modeling, prediction by binding energy and experimental approach to study the amorphous chitin nanocarriers for cancer drug delivery, *Carbohydrate polymers*, 142 (2016) 240-9.

[57] Lin S-H, Cui W, Wang G-L, Meng S, Liu Y-C, Jin H-W, et al., Combined computational and experimental studies of molecular interactions of albuterol sulfate with bovine serum albumin for pulmonary drug nanoparticles, *Drug design, development and therapy*, 10 (2016) 2973.

## DFT investigation of chitosan nanoparticle as hydroxyurea nanocarrier

Hossein Harati, Ali Morsali\*<sup>1</sup>, Mohammad Reza Bozorgmehr, Safar Ali Beyramabadi

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

Submitted: 14 November 2021, Revised: 04 February 2022, Accepted: 22 February 2022

### Abstract

Chitosan nanoparticles are widely used in anticancer drug delivery systems due to their unique properties. Ten various structures (Chitosan/ Hydroxyurea 1-10) were optimized to study the interaction between hydroxyurea and chitosan nanoparticles. The binding energies were evaluated using B3LYP and M06-2X levels to consider dispersion corrections. Appropriate values of binding energy indicate high drug loading due to the formation of multiple hydrogen bonds between hydroxyurea and chitosan. Examination of quantum molecular descriptors revealed that hydroxyurea does not undergo much change in its electronic structure in the drug delivery system, which is a great advantage. Calculation of binding energies showed that the most stable structures (structures 5 and 7) play a major role in this drug delivery system due to the formation of hydrogen bonds.

**Keywords:** hydroxyurea, chitosan nanoparticle, density functional theory, binding energies.

\*Corresponding author : Ali Morsali

Address: Department of Chemistry, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran

Tel: 09365921140

E-mail: almorsali@yahoo.com; morsali@mshdiau.ac.ir