

ВЗАЄМОДІЯ ДОКСОРУБІЦИНУ З ВУГЛЕЦЕВИМИ НАНОТРУБКАМИ

Є.М. Дем'яненко¹, О.В. Хора¹, О.В. Маркітан¹, Н.А. Гаврилюк^{1,2}, В.В. Лобанов¹,
Б.М. Горєлов¹

¹Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка Національної академії наук України
вул. Олега Мудрака, 17, Київ, 03164, Україна, e-пошта: demianenko_en@ukr.net

²Інститут проблем матеріалознавства ім. І.М. Францевича Національної академії наук
України, вул. Омеляна Пріцака (Кржисжановського), 3, Київ, 03142, Україна

Лікарські речовини, зокрема антибіотики антрациклінового ряду, іммобілізовані на поверхні нанорозмірних носіїв для адресної доставки ліків до цільових органів або тканин-мішеней, дозволяють створити оптимальну концентрацію лікарського препарату в зоні реалізації терапевтичного ефекту. Доксорубіцин – лікарський препарат, що взаємодіє з ДНК і широко використовується в хіміотерапії. Токсична дія доксорубіцину часто є основним обмежувальним фактором проведення високоефективної цитостатичної хіміотерапії і буває вагомою підставою, що вимагає припинення лікування ще до отримання чіткого протипухлинного ефекту. Одними із перспективних допоміжних речовин є нанорозмірні вуглецеві матеріали, зокрема, вуглецеві нанотрубки (ВНТ). Однак, на сьогодні особливості взаємодії доксорубіцину з ВНТ на атомарному рівні залишаються маловивченими. Тому було досліджено методами квантової хімії енергетичні параметри взаємодії одностінної ВНТ з доксорубіцином в його різних протолітичних формах, які існують при різних значеннях рН водного середовища. Також важливим є дослідити, як впливає діаметр ВНТ на адсорбційні властивості доксорубіцину в різних протолітичних формах. Аналіз результатів квантовохімічних розрахунків свідчить, що всі значення ΔH_{298} міжмолекулярної взаємодії є від'ємними величинами, що свідчить про термодинамічну самочинність перебігу адсорбції для всіх розглянутих протолітичних форм доксорубіцину на зовнішній поверхні нанотрубки не залежно від її діаметра. При $pH < 7$ ентальпія адсорбції протонованої форми доксорубіцину на ВНТ є найбільшою не залежно від діаметра фрагмента вуглецевої нанотрубки. При збільшенні діаметра вуглецевої нанотрубки відбувається зростання енергії міжмолекулярної взаємодії як для молекулярної так і для протонованої форм доксорубіцину. Найнижче значення ентальпії взаємодії (-114.8 кДж/моль) є для молекулярної форми доксорубіцину і ВНТ найменшого розміру (діаметром 10 Å). Найбільше значення ентальпії взаємодії (-201.2 кДж/моль) має місце для протонованої форми доксорубіцину і ВНТ максимального розміру (діаметром 20 Å).

Ключові слова: доксорубіцин, вуглецева нанотрубка, кластерне наближення, напівемпіричні методи дослідження.

ВСТУП

Створення нових препаратів «адресної доставки» є одним із пріоритетних напрямків фармакології [1, 2]. Особливо це актуально при лікуванні онкологічних захворювань [3, 4]. Лікарські речовини, зокрема антибіотики антрациклінового ряду, іммобілізовані на поверхні нанорозмірних носіїв для адресної доставки ліків до цільових органів або тканин-мішеней, дозволяють створити оптимальну концентрацію лікарського препарату в зоні реалізації терапевтичного ефекту. Такий метод введення лікарських

препаратів істотно знижує їхню системну токсичність за рахунок зменшення загальної дози і більш тривалого утримання діючої речовини в осередку ураження, а також сприяє підвищенню розчинності та біодоступності ліків. Лікарські речовини, іммобілізовані на поверхні нанорозмірних носіїв для адресної доставки ліків до цільових органів або тканин-мішеней, дозволяють створити оптимальну концентрацію лікарської речовини в зоні реалізації терапевтичного ефекту [5, 6]. Це істотно зменшує системну токсичність за рахунок зниження загальної дози і більш тривалого утримання діючої речовини в осередку ураження. В ідеалі, носії також підвищують їхню розчинність та біодоступність [7–10].

Доксорубіцин – лікарський препарат, що взаємодіє з ДНК і широко використовується в хіміотерапії. Це – антрацикліновий антибіотик, що інтеркалює в молекулу ДНК. Зокрема, він використовується при гострому мієлоїдному лейкозі, гострому лімфобластному лейкозі, хронічному мієлоцитарному лейкозі і саркомі Капоші [11, 12].

Токсична дія доксорубіцину часто є основним обмежувальним фактором проведення високоефективної цитостатичної хіміотерапії [13] і буває ваговою підставою, що вимагає припинення лікування ще до отримання чіткого протипухлинного ефекту. Зокрема ураження міокарду антрациклінами і його попередження за допомогою фармакологічних агентів залишається невирішеною проблемою в онкології [14]. Тому, пошук лікарських речовин природного та синтетичного походження з оптимальними фармакодинамічними та фармакокінетичними параметрами для профілактики та корекції структурно-функціональних порушень в тканині міокарду, за умов хронічної інтоксикації протипухлинними препаратами, може вирішити одну з актуальних задач сучасної медицини [15].

Одними із перспективних допоміжних речовин (носіїв) є нанорозмірні вуглецеві матеріали [16, 17], зокрема, вуглецеві нанотрубки (ВНТ) [18]. Вуглецеві нанотрубки (ВНТ), відкриті японським вченим Іідзіма в 1991 р. [19], зараз вважаються предметом вищого класу в академічних дослідженнях, а також у різних галузях промисловості. Ці наноматеріали є алотропами вуглецю, виготовленими з графіту, і були побудовані в циліндричних трубках нанометрового масштабу у діаметрі та до декількох міліметрів у довжину [20]. Їхні вражаючі структурні, механічні та електронні властивості зумовлені малими розмірами та масою, неймовірною механічною міцністю та високою електро- та теплопровідністю [21, 22]. Вуглецеві нанотрубки вперше були використані як добавки до різних конструкційних матеріалів для електроніки, оптики, пластмас та інших матеріалів галузей нанотехнологій. З початку 21 століття вони були введені у фармацію та медицину для системи доставки ліків у терапії. Завдяки високій площі поверхні, чудовій хімічній стабільності та специфічній електронній поліароматичній структурі ВНТ здатні адсорбуватись або кон'югувати з широкою різноманітністю терапевтичних молекул (ліків, білків, антитіл, ДНК, ферментів тощо). Вони були доведені бути чудовим транспортним засобом для доставки ліків, проникаючи безпосередньо в клітини та зберігаючи ліки неушкодженими без метаболізму під час транспортування в організмі [23]. Багато досліджень продемонстрували, що при зв'язуванні з ВНТ молекули цих речовин доставляються в клітини більш ефективно та безпечно, ніж традиційними методами [24]. Це фантастичне відкриття відкрило новий шлях для приготування ліків, який повністю відрізняється від традиційних методик, що використовувалися у фармацевтичній промисловості раніше, і радикально змінило раніше встановлені концепції фармакології [25].

Очевидно, висока реакційність поверхні ВНТ сприяє закріпленню антрациклінів, основною структурою яких є тетрациклічна молекула з антрахіноновим каркасом,

з'єднаним із цукровим фрагментом глікозидним зв'язком [26]. Однак на сьогодні особливості взаємодії доксорубіцину з ВНТ на атомарному рівні залишаються маловивченими. Тому методами квантової хімії були досліджені енергетичні параметри взаємодії одностінної ВНТ з доксорубіцином в різних протолітичних формах, які існують при значеннях рН водного середовища, які мають місце в біологічних рідинах. Також важливим є дослідити, як впливає діаметр ВНТ на адсорбційні властивості доксорубіцину в різних протолітичних формах.

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Молекула доксорубіцину [27, 28] має дві протонодонорні гідроксильні групи в тетрациклічній структурі антрахінонового каркасу, що з'єднаний глікозидним зв'язком із одним протоноакцепторним аміноцукровим фрагментом, тому у водному розчині, в залежності від рН, доксорубіцин може перебувати в протонованій, депротонованій так і в незарядженій формах, які дещо відмінні за будовою і, як наслідок, мають різну здатність до взаємодії з ВНТ. Однак, з літератури відомо [26], що при високих значеннях рН, молекула доксорубіцину окиснюється і втрачає фармакологічні властивості. Тому, в роботі було досліджено взаємодію з ВНТ молекули доксорубіцину (рис. 1, а) та її протонованої форми, в якій може знаходитись аміногрупа аміноцукрового фрагмента молекули (рис.1, б).

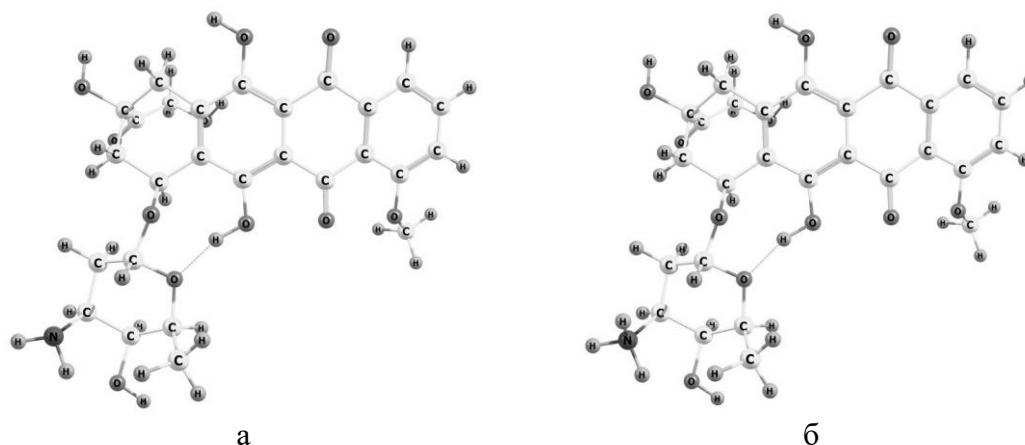


Рис. 1. Молекулярна (а) та протонована (б) форми доксорубіцину

Для дослідження впливу діаметра було обрано три фрагменти одностінних ВНТ однакової хіральності ($\alpha = 0^\circ$) [29] і діаметрами 10, 15 та 20 Å. Довжини вибраних моделей ВНТ були однакові і співрозмірними з максимальним розміром молекули доксорубіцину, який становить 14 Å. На кінцях нанотрубок для нівелювання некомпенсованої валентності на атомах вуглецю було додано атоми водню. Тому дані нанотрубки мають брутто-склад $C_{156}H_{26}$, $C_{240}H_{40}$ та $C_{312}H_{52}$ (рис. 2).

Розрахунки виконувалися за допомогою програми МОРАС2016 [30] з використанням методу РМ6-D3Н4 [31], в якому, крім врахування водневих зв'язків були взяті до уваги також дисперсійні взаємодії. Вплив розчинника враховувався в континуальному наближенні COSMO [32].

Ентальпію адсорбції (ΔH_{298}) при утворенні міжмолекулярного комплексу ($A \cdots B$) при взаємодії молекули доксорубіцину (А) з ВНТ (В) розраховували згідно реакції (1):



за формулою (2):

$$\Delta H_{298} = H_{298}(A \cdots B) - [H_{298}(A) + H_{298}(B)], \quad (2)$$

де $H_{298}(A \cdots B)$ – розраховані ентальпії утворення міжмолекулярного комплексу, $H_{298}(A)$ – доксорубіцину та $H_{298}(B)$ –ВНТ відповідно.

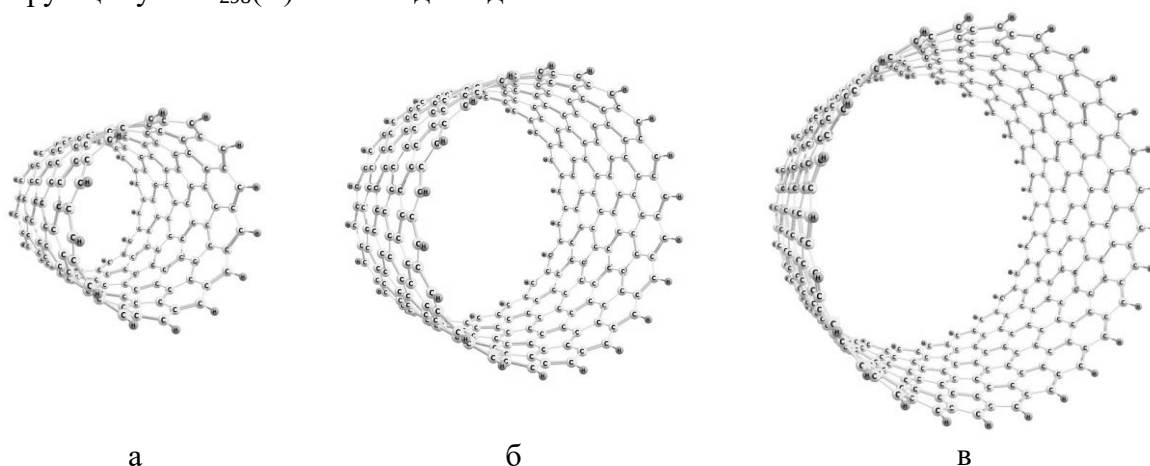


Рис. 2. Фрагменти вуглецевих нанотрубок діаметром: а – 10, б – 15, в – 20 Å

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЄ ОБГОВОРЕННЯ

На початку досліджено взаємодію молекули доксорубіцину (рис.1, а) з фрагментом ВНТ найменшого діаметра, який становить 10 Å (рис. 2, а). Було змодельовано декілька можливих міжмолекулярних комплексів і знайдено для них найбільш ймовірну рівноважну структуру, шляхом порівняння їх повних енергій. Зокрема, на рис. 3, а, зображено міжмолекулярний комплекс у якому молекула доксорубіцину значно деформована в порівнянні з вихідною у ізолюваному стані (рис. 1, а). З рис. 3 а також видно, що аміногрупа доксорубіцину безпосередньо контактує з поверхнею нанотрубки. Гідроксильні групи (–ОН), а також подвійні зв'язки карбонільних груп (C=O) розташовані паралельно до повздожні вісі нанотрубки. Фрагмент ВНТ віддалений від найближчого атома водню молекули доксорубіцину на відстань 2.8 Å. Ентальпія даної взаємодії, що була розрахована за формулою (2), має негативне значення і становить -114.8 кДж/моль, що свідчить про термодинамічну самочинність цього процесу.

Далі було розглянуто взаємодію цього ж фрагмента ВНТ з протонованою формою доксорубіцину (рис.1, б). Видно, що антрахіноновий каркас катіона доксорубіцину також, як і в попередньому випадку, значно деформований, в порівнянні з вихідним (рис. 1, б) внаслідок взаємодії з фрагментом ВНТ. При цьому, його протонована аміногрупа також, як і в попередньому випадку, орієнтована до ВНТ.

Протонована молекула доксорубіцину розташована незначно ближче до фрагмента ВНТ в порівнянні з нейтральною молекулою доксорубіцину. Відстань від найближчого атома водню доксорубіцину і атома вуглецю ВНТ становить в даному випадку 2.4 Å. Більш тісну структуру комплексу, що розглядається, можна пояснити взаємодією додатного заряду протонованої форми з π -системою ВНТ.

Ентальпія даної взаємодії також має від'ємне значення, однак, її абсолютна величина на 33 кДж/моль більша в порівнянні із ентальпією взаємодії молекулярної форми доксорубіцину і даного фрагмента ВНТ і становить -148.1 кДж/моль.

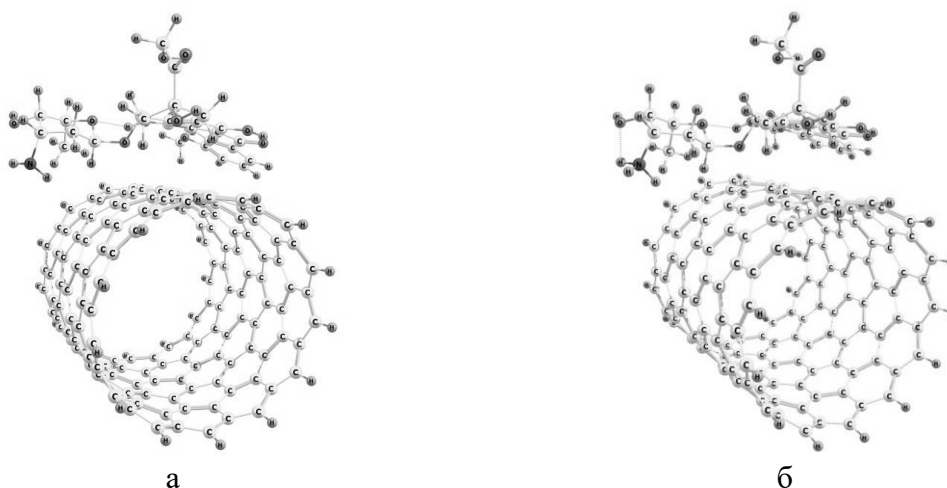


Рис. 3. Рівноважна геометрія міжмолекулярних комплексів одностінної вуглецевої нанотрубки (діаметром 10 Å) з молекулою доксорубіцину в нейтральній (а) та в її протонованій (б) формах

Наступною задачею було дослідити взаємодію з молекули доксорубіцину в різних протолітичних формах (рис. 1) з фрагментом нанотрубки більшого діаметра, який становить 15 Å (рис. 2, б). На рис. 4, а показана рівноважна геометрія міжмолекулярного комплексу, який утворений з молекули доксорубіцину і фрагмента ВНТ. З цього рисунку видно, що як і в попередніх двох випадках аміногрупа доксорубіцину орієнтована до зовнішньої поверхні ВНТ. Крім цього молекула доксорубіцину є досить деформованою в порівнянні вихідною молекулою (рис.1, а). Відстань між молекулою доксорубіцину і ВНТ незначно менша в порівнянні з міжмолекулярним комплексом, який зображений на рис. 3, а, та становить в даному випадку 2.5 Å, за рахунок того, що метоксигрупа доксорубіцину знаходиться паралельно до площини нанотрубки та нанотрубка має меншу кривизну, що зумовлює більший степінь спряження її π -системи. Ентальпія даної взаємодії, яка розрахована за формулою (2), також, як і в попередніх випадках, має від'ємне значення і становить -126.5 кДж/моль, що свідчить про термодинамічну самочинність цього процесу.

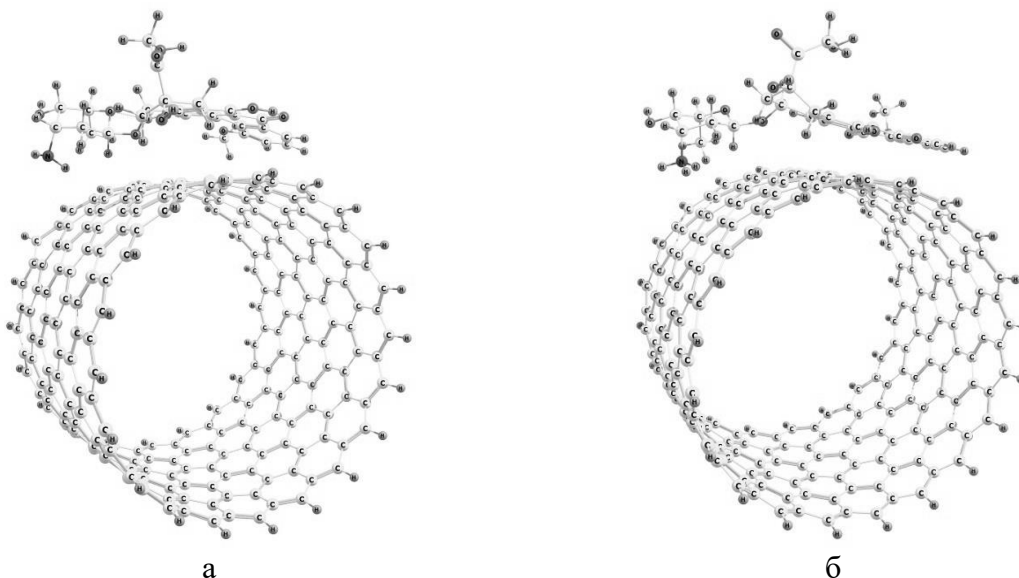


Рис. 4. Рівноважна геометрія міжмолекулярних комплексів одностінної вуглецевої нанотрубки (діаметром 15 Å) з молекулою доксорубіцину її нейтральною (а) та протонованою (б) формами

При взаємодії протонованої форми доксорубіцину з фрагментом ВНТ діаметром 15 Å утворюється міжмолекулярний комплекс (рис.4, б), який незначно відрізняється від попереднього з нейтральною молекулою доксорубіцину. Відмінним може бути те, що метоксигрупа не є паралельною до поверхні ВНТ, однак, відстань між доксорубіцином і поверхнею ВНТ є незначно меншою і становить 2.2 Å. Ентальпія міжмолекулярної взаємодії в цьому випадку є більшою, в порівнянні з аналогічною величиною для взаємодії ВНТ і молекулярної форми доксорубіцину і становить -160,3 кДж/моль.

І наостанок, було розглянуто взаємодію фрагмента ВНТ діаметром 20 Å з доксорубіцином в молекулярній і протонованій формах. Міжмолекулярний комплекс, одержаний внаслідок взаємодії ВНТ з молекулярною формою доксорубіцину (рис. 5, а) за будовою подібний до попередньо розглянутих при взаємодії з нанотрубками меншого діаметра (рис. 3 і 4). Однак, оскільки діаметр ВНТ в даному випадку є найбільший, то спостерігається менша деформація молекула доксорубіцину в результаті утворення міжмолекулярного комплексу. Крім цього, відстань між молекулою доксорубіцину і ВНТ дещо більша, ніж в з міжмолекулярним комплексом, який зображений на рис. 4, а, та становить в даному випадку 2.6 Å. Ентальпія міжмолекулярної взаємодії має досить високе значення, яке складає -164.8 кДж/моль.

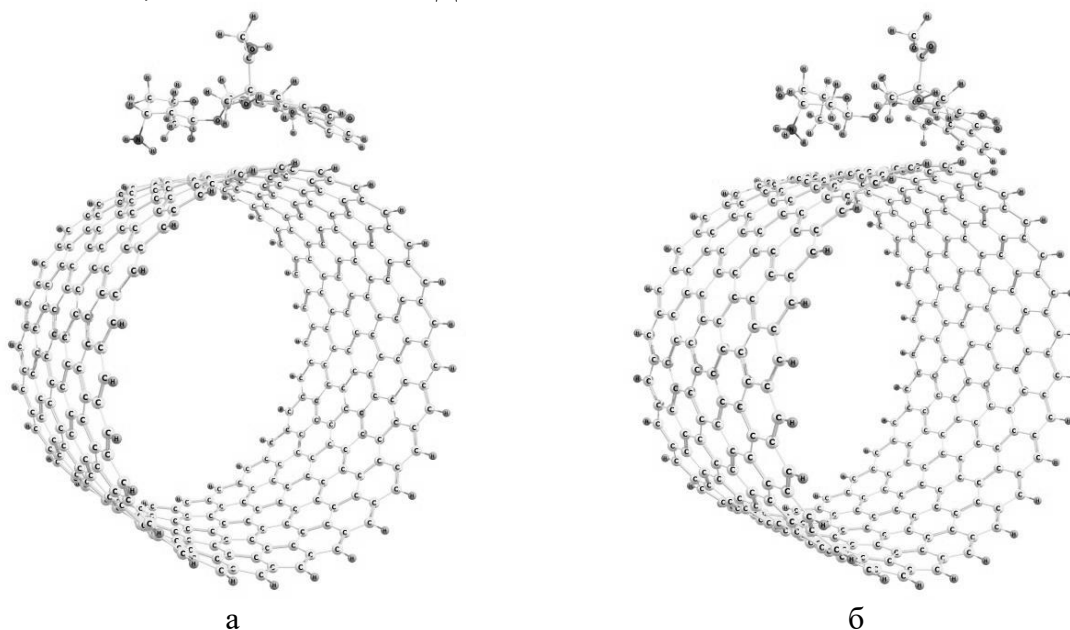


Рис. 5. Рівноважна геометрія міжмолекулярних комплексів, утворених з фрагмента вуглецевої нанотрубки діаметром 20 Å і молекули доксорубіцину (а) та її протонованої форми (б)

На рис. 5, б, зображено міжмолекулярний комплекс ВНТ з протонованою формою доксорубіцину. За будовою цей комплекс також подібний до попереднього (рис. 5, а). Для обох цих міжмолекулярних комплексів характерне паралельне розміщення антрахінонового ароматичного каркаса відносно до площини нанотрубки. Протонована форма розміщена доксорубіцину ближче на 0.6 Å до поверхні ВНТ в порівнянні з його молекулярною формою, і становить 2.0 Å. Як наслідок, ентальпія міжмолекулярної взаємодії також має досить високе значення, яке сягає -201.2 кДж/моль.

З таблиці видно, що всі значення ΔH_{298} міжмолекулярної взаємодії є від'ємними величинами, що свідчить про термодинамічну самочинність перебігу адсорбції для всіх розглянутих протолітичних форм доксобіцину на зовнішній поверхні нанотрубки не залежно від її діаметра.

Слід зазначити, що зі збільшенням діаметра фрагмента нанотрубки, зростає ентальпія міжмолекулярної взаємодії як для молекулярної, так і для протонованої форми доксорубіцину. Це може бути пов'язане з тим, що при взаємодії молекули адсорбата з ВНТ меншого діаметра відбувається більша деформація як молекулярної, так і протонованої форми доксорубіцину в порівнянні з нанотрубками більшого розміру. Як наслідок, енергія деформації впливає на зменшення ентальпії міжмолекулярної взаємодії для нанотрубки меншого діаметра.

Таблиця. Ентальпії (ΔH_{298}) реакції взаємодії доксорубіцину в різних протолітичних формах з фрагментами ВНТ різного розміру (в кДж/моль)

Протолітична форма доксорубіцину	Брутто склад вуглецевих нанотрубок		
	$C_{156}H_{26}$	$C_{240}H_{40}$	$C_{312}H_{52}$
Молекулярна	-114.8	-126.5	-164.8
Протонувана	-148.1	-160.3	-201.2

Аналіз результатів квантовохімічних розрахунків також свідчить (див. таблицю), що не залежно від діаметра ВНТ ступінь адсорбції протонованої форми доксорубіцину, яка може існувати лише при низьких значеннях кислотності середовища (рН), є вищою, ніж її молекулярної форми, яка існує при середніх значеннях рН. З цього можна зробити узагальнення, що в кислому середовищі доксорубіцин адсорбується краще ніж в нейтральному, що узгоджується з експериментальними даними [26].

З таблиці також видно, що найменше значення ентальпії взаємодії (-114.8 кДж/моль) є при утворенні міжмолекулярного комплексу з молекулярної форми доксорубіцину і ВНТ найменшого розміру (діаметром 10 Å). А найбільше значення ентальпії взаємодії є для протонованої форми доксорубіцину і ВНТ максимального розміру (діаметром 20 Å) яка становить -201.2 кДж/моль.

ВИСНОВКИ

Отже від'ємне значення ентальпії взаємодії в двох випадках свідчить про термодинамічну самочинність перебігу адсорбції як в кислому, так і нейтральному водних середовищах. При цьому за $pH < 7$, ентальпія адсорбції доксорубіцину (протонованої форми) на ВНТ є найбільшою не залежно від діаметра фрагмента вуглецевої нанотрубки.

При збільшенні діаметра вуглецевої нанотрубки відбувається збільшення енергії міжмолекулярної взаємодії як для молекулярної, так і для протонованої форми доксорубіцину.

Найменше значення ентальпії взаємодії (-114.8 кДж/моль) є для молекулярної форми доксорубіцину і ВНТ найменшого розміру (діаметром 10 Å). А найбільше значення ентальпії взаємодії (-201,2 кДж/моль) має місце протонованої форми доксорубіцину і ВНТ максимального розміру (діаметром 20 Å).

ЛІТЕРАТУРА

1. Hammond P. T. A Growing place for nano in medicine click to copy article link // ACS Nano. – 2014. – V.8, N 8. – P. 7551–7552.
2. Vorotnikov Yu. A., Novikova E. D., Solovieva A. O., Shanshin D. V., Tsygankova A. R., Shcherbakov D. N., Efremova O. A., Shestopalov M. A. Single-domain antibody C7b for address delivery of nanoparticles to HER2-positive cancers // Nanoscale. – 2020. – V. 12. – P.21885–21894.
3. Vickram A.S., Manikandan S., Richard T., Lakshmi S.V., Chopra H. Targeted gene therapy: promises and challenges in disease management // J. Bio-X Res. – 2024. – V.7. – P. 81–89.

4. *Chen Yu., Liu F., Pal S., Hu Qu.* Proteolysis-targeting drug delivery system (ProDDS): integrating targeted protein degradation concepts into formulation design // *Chem. Soc. Rev.* – 2024. – V. 53. – P. 9582–9608.
5. *Pourmadadi M., Farokh A., Rahmani E. et al.* Polyacrylic acid mediated targeted drug delivery nano-systems: A review // *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* – 2023. – V. 80. – P. 104169/1–104169/6.
6. *Yi L., Yi S., Qian W., Xin S. et al.* An overview of drug delivery nanosystems for sepsis-related liver injury treatment // *International Journal of Nanomedicine.* – 2023. – V. 18. – P. 765–779.
7. *Iravani S., Varma R. S.* Advanced drug delivery micro- and nanosystems for cardiovascular diseases // *Molecules.* – 2022. – V. 27, 5843/1–5843/15.
8. *Cho K., Wang X., Nie S., Chen Z.G., Shin D.M.* Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer // *Clin Cancer Res.* – 2008. – V. 14, N5. – P. 1310–1316.
9. *Liu R., Luo C., Pang Z. et al.* Advances of nanoparticles as drug delivery systems for disease diagnosis and treatment // *Chinese Chemical Letters.* – 2023. – V. 34, N 2. – P. 107518/1–107518/8.
10. *Fabozzi A., Sala F.D., di Gennaro M. et al.* Design of functional nanoparticles by microfluidic platforms as advanced drug delivery systems for cancer therapy // *Lab Chip.* – 2023. – V. 23. – P. 1389–1409.
11. *P. Pautier, A. Italiano, S. Piperno-Neumann et al.* Doxorubicin–Trabectedin with Trabectedin Maintenance in Leiomyosarcoma // *N. Engl. J. Med.* – 2024. – V. 391. – P.789-799.
12. *Kciuk M., GielecińskaA., Mujwar S., Kołat D., Kahuzińska-Kołat Z., Celik I., Kontek R.* Doxorubicin–An Agent with Multiple Mechanisms of Anticancer Activity // *Cells.* – 2023. – V. 12. – P. 659/1–659/30.
13. *Cappetta D., Rossi F., Piegari E. et al.* Doxorubicin targets multiple players: a new view of an old problem // *Pharmacol. Res.* – 2017. – V. 127. – P. 4–14.
14. *Valcovici M., Andrica F., Serban C. et al.* Cardiotoxicity of anthracycline therapy: current perspectives // *Archives of Medical Science.* – 2016. – V. 12. – P. 428–435.
15. *Da-Yong L., Bin X., Ting-Ren L.* Anticancer Drug Development: Evaluative Architecture // *Letters in Drug Design and Discovery.* – 2024. – V. 21, N 5. – P. 836–846.
16. *Wu S., Zhao X., Li Y. et al.* Adsorption properties of doxorubicin hydrochloride onto graphene oxide: equilibrium, kinetic and thermodynamic studies // *Materials.* – 2013. – V. 6. – P. 2026–2042.
17. *Zancan Tonel M., Ortiz Martins M., Zanella I., Borges Pontes R., Binotto Fagan S.* A first-principles study of the interaction of doxorubicin with graphene // *Computational and Theoretical Chemistry.* – 2017. – V. 1115. – P. 270–275.
18. *Babita G., Pramod K. S., Rishabha M.* Carbon Nanotubes for Targeted Therapy: Safety, Efficacy, Feasibility and Regulatory Aspects // *Current Pharmaceutical Design.* – 2024. – V. 30, N 2. – P. 81–99.
19. *Iijima S.* Helical microtubules of graphitic carbon // *Nature.* – 1991. – V. 354, N. 6348. – P. 56–58.
20. *Singh B. G. P., Baburao C., Pispati V. et al.* Carbon nanotubes. A novel drug delivery system // *IJRPC.* – 2012. – V. 2, N. 2. – P. 523–532.
21. *Usui Y., Haniu H., Tsuruoka S., Saito N.* Carbon nanotubes innovate on medical technology // *Medicinal Chemistry.* – 2012. – V. 2, N. 1. – P. 1–6.
22. *Zhang Y., Bai Y., Yan B.* Functionalized carbon nanotubes for potential medicinal applications // *Drug Discovery Today.* – 2010 – V. 15, N. 11-12. – P. 428–435.

23. Hirlekar R., Yamagar M., Garse H., Vij M., Kadam V. Carbon nanotubes and its applications: a review // *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. – 2009. – V. 2, N. 4. – P. 17–27.
24. Gao S, Xu B, Sun J., Zhang Z. Nanotechnological advances in cancer: therapy a comprehensive review of carbon nanotube applications. // *Front. Bioeng. Biotechnol.* – 2024. – V. 12. – P. 1351787.
25. Prashant K., Surya N. P., Farman A. et al. Carbon Nanotubes: A Targeted Drug Delivery against Cancer Cell // *Current Nanoscience*. – 2024. – V. 20, N 6. – P. 769–800.
26. Chudoba D., Łudzik K., Jażdżewska M., Wołoszczuk S. Kinetic and Equilibrium Studies of Doxorubicin Adsorption onto Carbon Nanotubes // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – V. 21. – P. 8230/1–8230/24.
27. Tsoneva Y., Jonker H. R. A., Wagner M., Tadjer A., Lelle M., Peneva K., Ivanova A. Molecular Structure and Pronounced Conformational Flexibility of Doxorubicin in Free and Conjugated State within a Drug–Peptide Compound // *J. Phys. Chem. B*. – 2015. – V. 119, N. 7. – P. 3001–3013.
28. Swietach P., Hulikova A., Patiar S., Vaughan-Jones R.D., Harris A.L. Importance of Intracellular pH in Determining the Uptake and Efficacy of the Weakly Basic Chemotherapeutic Drug, Doxorubicin. // *PLoS ONE*. – 2012. – V. 7, N. 4. – P. e35949.
29. Sinnott S. B., Andrews R. Carbon Nanotubes: Synthesis, Properties, and Applications // *Crit. Rev. Solid State Mater. Sci.* – 2001. – V. 26, N 3. – P. 145–249.
30. Stewart J.J.P. MOPAC2016. Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, [HTTP://OpenMOPAC.net](http://OpenMOPAC.net) (2016).
31. Řezáč J., Hobza P. Advanced Corrections of Hydrogen Bonding and Dispersion for Semiempirical Quantum Mechanical Methods // *Journal of Chemical Theory and Computation*. – 2012. – V. 8, N 1. – P. 141–151.
32. Klamt A., Schüürmann G. COSMO: A New Approach to Dielectric Screening in Solvents with Explicit Expressions for the Screening Energy and its Gradient. // *J. Chem. Soc. Perkin Transactions*. – 1993. – V. 2. – P. 799–805.

REFERENCES

1. Hammond P. T. A Growing Place for Nano in Medicine Click to copy article link. *ACS Nano*. 2014. **8**(8): 7551.
2. Vorotnikov Yu. A., Novikova E. D., Solovieva A. O. et al. Single-domain antibody C7b for address delivery of nanoparticles to HER₂-positive cancers. *Nanoscale*. 2020. **12**: 21885.
3. Vickram A.S., Manikandan S., Richard T., Lakshmi S.V., Chopra H. Targeted Gene Therapy: Promises and Challenges in Disease Management. *J. Bio-X Res*. 2024. **7**: 81.
4. Chen Yu., Liu F., Pal S., Hu Qu. Proteolysis-targeting drug delivery system (ProDDS): integrating targeted protein degradation concepts into formulation design. *Chem. Soc. Rev*. 2024. **53**: 9582.
5. Pourmadadi M., Farokh A., Rahmani E. et al. Polyacrylic acid mediated targeted drug delivery nano-systems: A review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2023. **80**: 104169.
6. Yi L., Yi S., Qian W., Xin S. et al. An overview of drug delivery nanosystems for sepsis-related liver injury treatment. *International Journal of Nanomedicine*. – 2023. **18**: 765.
7. Irvani S., Varma R. S. Advanced drug delivery micro- and nanosystems for cardiovascular diseases. *Molecules*. 2022. **27**: 5843.
8. Cho K., Wang X., Nie S., Chen Z. G., Shin D. M. Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer. *Clin. Cancer Res*. 2008. **14**(5): 1310.

9. Liu R., Luo C., Pang Z. et al. Advances of nanoparticles as drug delivery systems for disease diagnosis and treatment. *Chinese Chemical Letters*. 2023. **34**(2): 107518.
10. Fabozzi A., Sala F. D., di Gennaro M. et al. Design of functional nanoparticles by microfluidic platforms as advanced drug delivery systems for cancer therapy. *Lab Chip*. 2023. **23**: 1389.
11. Pautier P., Italiano A., Piperno-Neumann S. et al. Doxorubicin–Trabectedin with Trabectedin Maintenance in Leiomyosarcoma. *N. Engl. J. Med*. 2024. **391**: 789.
12. Kciuk M., Gielecińska A., Mujwar S., Kołat D., Kałuzińska-Kołat Z., Celik I., Kontek R. Doxorubicin–An Agent with Multiple Mechanisms of Anticancer Activity. *Cells*. 2023. **12**: 659.
13. Cappetta D., Rossi F., Piegari E. et al. Doxorubicin targets multiple players: a new view of an old problem. *Pharmacol. Res*. 2017. **127**: 4.
14. Valcovici M., Andrica F., Serban C. et al. Cardiotoxicity of anthracycline therapy: current perspectives. *Archives of Medical Science*. 2016. **12**: 428.
15. Da-Yong Lu, Bin Xu, Ting-Ren Lu Anticancer Drug Development: Evaluative Architecture. *Letters in Drug Design and Discovery*. 2024. **21**(5): 836.
16. Wu S., Zhao X., Li Y. et al. Adsorption Properties of Doxorubicin Hydrochloride onto Graphene Oxide: Equilibrium, Kinetic and Thermodynamic Studies. *Materials*. 2013. **6**: 2026.
17. Zancan Tonel M., Ortiz Martins M., Zanella I., Borges Pontes R., Binotto Fagan S. A. first-principles study of the interaction of doxorubicin with grapheme. *Computational and Theoretical Chemistry*. 2017. **1115**: 270.
18. Babita G., Pramod K. S., Rishabha M. Carbon nanotubes for targeted therapy: safety, efficacy, feasibility and regulatory aspects. *Current Pharmaceutical Design*. 2024. **30**(2): 81.
19. Iijima S. Helical microtubules of graphitic carbon. *Nature*. 1991. **354**(6348): 56.
20. Singh B. G. P., Baburao C., Pispati V. et al. Carbon nanotubes. A novel drug delivery system. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*. 2012. **2**(2): 523.
21. Usui Y., Haniu H., Tsuruoka S., Saito N. Carbon nanotubes innovate on medical technology. *Medicinal Chemistry*. 2012. **2**(1): 1.
22. Zhang Y., Bai Y., Yan B. Functionalized carbon nanotubes for potential medicinal applications. *Drug Discovery Today*. 2010. **15**(11–12): 428.
23. Hirlekar R., Yamagar M., Garse H., Vij M., Kadam V. Carbon nanotubes and its applications: a review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2009. **2**(4): 17.
24. Gao S., Xu B., Sun J., Zhang Z. Nanotechnological advances in cancer: therapy a comprehensive review of carbon nanotube applications. *Front. Bioeng. Biotechnol*. 2024. – V. **12**: 1351787.
25. Prashant K., Surya N. P., Farman A. et al. Carbon nanotubes: a targeted drug delivery against cancer cell. *Current Nanoscience*. 2024. **20**(6): 769.
26. Chudoba D., Łudzik K., Jażdżewska M., Wołoszczuk S. Kinetic and Equilibrium Studies of Doxorubicin Adsorption onto Carbon Nanotubes. *Int. J. Mol. Sci*. 2020, **21**: 8230.
27. Tsoneva Y., Jonker H. R. A., Wagner M., Tadjer A., Lelle M., Peneva K., Ivanova A. Molecular structure and pronounced conformational flexibility of doxorubicin in free and conjugated state within a drug–peptide compound. *J. Phys. Chem. B*. 2015. **119**(7): 3001.
28. Swietach P., Hulikova A., Patiar S., Vaughan-Jones R. D., Harris A. L. Importance of intracellular pH in determining the uptake and efficacy of the weakly basic chemotherapeutic drug, doxorubicin. *PLoS ONE*. 2012. **7**(4): e35949.
29. Sinnott S. B., Andrews R. Carbon nanotubes: synthesis, properties, and applications. *Critical Reviews in Solid State and Materials Sciences*. 2001. **26**(3): 145.

30. Stewart J.J.P. MOPAC2016. Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, [HTTP://OpenMOPAC.net](http://OpenMOPAC.net) (2016).
31. Řezáč J., Hobza P. Advanced Corrections of Hydrogen Bonding and Dispersion for Semiempirical Quantum Mechanical Methods. *Journal of Chemical Theory and Computation*. 2012. **8**(1): 141.
32. Klamt A., Schüürmann G. COSMO: A new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient. *J. Chem. Soc. Perkin Transactions*. 1993. **2**: 799.

UDC 544.723:544.18

DOI: 10.15407/Surface.2024.16.074

INTERACTION OF DOXORUBICIN WITH CARBON NANOTUBES

**E.M. Demianenko¹, O.V. Khora¹, O.V. Markitan¹, N.A. Gavriluk^{1,2}, V.V. Lobanov¹,
B.M. Gorelov¹**

¹*Chuiko Institute of Surface Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine,
17 Oleh Mudrak Str., Kyiv, 03164, Ukraine, e-mail: demianenko_en@ukr.net*

²*Frantsevicha Institute of Problems of Materials Science of Ukraine (IPM NASU),
3 Omeliana Pritsaka (Krzhizhanovsky) Str., Kyiv, 03142, Ukraine*

The immobilisation of medicinal substances, in particular antibiotics of the anthracycline series, on the surface of nanosized carriers for the targeted delivery of drugs to target organs or target tissues allows the creation of an optimal concentration of the drug in the area of therapeutic effect. Doxorubicin is a drug that interacts with DNA and is a common component of chemotherapy regimens. The toxic effect of doxorubicin represents a significant challenge to the implementation of highly effective cytostatic chemotherapy, providing a compelling rationale for treatment cessation even before the attainment of a clear antitumour effect. In particular, nanoscale carbon materials, such as carbon nanotubes (CNTs), are emerging as promising auxiliary substances. Nevertheless, the particulars of the interaction between doxorubicin and CNTs at the atomic level remain insufficiently understood. It is therefore important to investigate the energy parameters of the interaction between single-walled CNTs and doxorubicin in its various protolytic forms, which exist at different pH values in aqueous media, using quantum chemistry methods. Furthermore, it is also important to investigate how the diameter of CNTs affects the adsorption properties of doxorubicin in different protolytic forms. The results of the quantum chemical calculations indicate that all values of ΔH_{298} for intermolecular interactions are negative, which suggests that the adsorption process for all considered protonated forms of doxorubicin on the outer surface of the nanotube is thermodynamically self-activating, irrespective of the nanotube diameter. At pH values below 7, the protonated form of doxorubicin exhibits the greatest enthalpy of adsorption on CNTs, irrespective of the diameter of the carbon nanotube fragment. As the diameter of the carbon nanotube increases, the intermolecular interaction energy rises for both the molecular and protonated forms of doxorubicin. The lowest value of the enthalpy of interaction was observed for the molecular form of doxorubicin and the smallest CNT (diameter 10 Å). Conversely, the highest value of the interaction enthalpy was recorded for the protonated form of doxorubicin and the maximum size CNT (diameter 20 Å).

Keywords: doxorubicin, carbon nanotube, cluster approach, semi-empirical research methods.