

## ESTUDIO COMPUTACIONAL DE UN NANOTUBO DE CARBONO DE PARED SIMPLE (SWCT) (10,0) DOPADO CON SILICIO PARA LA ADSORCION COMBINADA DE FARMACOS

### COMPUTATIONAL INSIGHTS INTO SI-DOPED SINGLE-WALLED CARBON NANOTUBE (SWCNT) (10,0) AS POLYPILL MODEL FOR CARDIOVASCULAR

Gabriela Dodero<sup>a,b</sup>, Emilia Nosedá Grau<sup>a,b</sup> y Sandra Simonetti<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>*Instituto de Física del Sur (IFISUR), Departamento de Física, Universidad Nacional del Sur (UNS), CONICET, Av. L. N. Alem 1253, B8000CPB - Bahía Blanca, Argentina.*

<sup>b</sup>*Universidad Tecnológica Nacional (UTN), 11 de Abril 461, B8000LMI - Bahía Blanca, Argentina.*

**Palabras Claves:** Administración de fármacos, carbono, funcionalización, adsorción.

**Resumen:** En el presente trabajo estudiamos mediante cálculos, utilizando la Teoría del Funcional de la Densidad, la co-adsorción de los fármacos captopril y aspirina en un nanotubo de carbono de pared simple, SWCNT (10,0), dopado con silicio. Pudimos observar que el dopaje con silicio disminuye el gap de energía, lo que implica un aumento de la reactividad en relación con el SWCNT prístino. La optimización de diferentes estructuras indica que el fármaco captopril se adsorbe más fuerte que la aspirina. Los valores de energía muestran un aumento notable en la estabilidad de la aspirina después de la adsorción de captopril. La naturaleza física de la adsorción de la aspirina representa una ventaja para una fácil desorción de la molécula, mientras que la mayor energía de adsorción del captopril predice una desorción controlada del fármaco sin ninguna variación estructural. Estos resultados muestran que la modificación química del SWCNT (10,0) utilizando silicio podría convertirlo en un vehículo potencialmente eficaz para la administración simultánea controlada de ambos fármacos.

**Keywords:** Drug Delivery, Carbon, Functionalization, Adsorption.

**Abstract:** The co-adsorption of captopril and aspirin drugs on a silicon-doped (10,0) SWCNT is investigated using DFT calculations. By Si doping, the energy gap decreases that indicates an increase in the reactivity of pristine (10,0) SWCNT. The optimization of different structures indicates that captopril drug is stronger adsorbed than aspirin. According, the energy values show a noticeable increase in the stability of aspirin after captopril adsorption. The physical nature of the aspirin adsorption represents an advantage for easy desorption of the molecule, while the stronger adsorption energy of captopril predicts a controlled desorption of the drug without any structural variation. These results confirmed that the chemical modification of (10,0) SWCNT using silicon could be an effective potential carrier for the simultaneously controlled delivery of both drugs.

## 1 INTRODUCCION

El deterioro de la salud y la creciente incidencia de enfermedades crónicas son problemas globales con causas multifacéticas. El envejecimiento de la población combinado con malos hábitos alimenticios, obesidad e hipertensión es un factor cada vez más importante para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares generalizadas que son una de las principales causas de muerte en todo el mundo ([Mitchell et. al. 2010](#)). En estos entornos, los pacientes reciben un tratamiento farmacológico complejo y prolongado, lo que da como resultado una tasa de adherencia a la medicación alarmantemente baja. La mala observancia del tratamiento tiene graves consecuencias sanitarias y económicas, y está vinculada a altas tasas de hospitalización y mortalidad. Por lo tanto, es esencial que se desarrollen estrategias efectivas para los pacientes con enfermedades cardiovasculares a través de un diseño óptimo de polipíldoras utilizando materiales porosos prometedores (CNT, sílice, otros) como vehículos.

La palabra Polipíldora describe una cápsula combinada de dosis fija que contiene varios componentes diseñados para reducir varios factores de riesgo simultáneamente ([Wald y Wald, 2010](#)). Se han utilizado nanopartículas de sílice con estructura MCM-41 para controlar la liberación de cuatro fármacos ([Doadrio et. al. 2017](#)). Para explicar los resultados de la liberación, se realizaron cálculos mecánicos cuánticos y experimentales. Amlodipino, losartán y simvastatina se liberan de la polipíldora de forma controlada. Este sería un comportamiento favorable cuando la polipíldora se usa clínicamente porque evita caídas de presión rápidas. Sin embargo, la hidroclorotiazida se libera rápidamente del sistema, esperado en las urgencias hipertensivas. Además, se observa un aumento en la estabilidad de amlodipina e hidroclorotiazida. Los autores afirman que esta polipíldora puede resultar en un tratamiento seguro y eficaz ([Doadrio et. al. 2017](#)). Los efectos del tratamiento térmico en la mezcla de indometacina (IMC)-cimetidina (CIM) se han estudiado utilizando espectros FTIR y análisis multivariante ([Otsuka et. al. 2021](#)). Este tipo de estudio permite evaluar formulaciones o estabilidad de combinaciones de fármacos en una polipíldora. A pesar de las notables ventajas de las investigaciones experimentales, la aplicación de métodos computacionales se ha extendido cada vez más complementando los métodos empíricos, ya que son menos costosos y consumen menos tiempo ([Vazquez et. al. 2017](#) ; [Skotnicki et. al. 2021](#) ; [Zhang et. al. 2020](#)).

Desde principios del siglo XXI, los nanotubos de carbono (CNT) se han introducido en la medicina como vehículos de administración de fármacos en la terapéutica ([Yang et. al. 2007](#)). Gracias a su alta área superficial y estabilidad química, los CNT pueden adsorber una amplia variedad de moléculas farmacológicas. Se ha reconocido que son un excelente vehículo para la administración de fármacos al penetrar directamente en las células y preservar la integridad del fármaco, sin metabolismo durante el transporte en el cuerpo ([Hirlekar et. al. 2009](#) ; [Bhagath Singh et. al. 2012](#) ; [Usui et. al. 2012](#) ; [Zhang et. al. 2010](#) ). Muchas investigaciones han revelado que cuando se unen a los CNT, los fármacos se administran de manera más eficiente y segura en las células que con las técnicas tradicionales ([Bhagath Singh et. al. 2012](#) ; [Usui et. al. 2012](#) ; [Zhang et. al. 2010](#)). También se ha informado que la sustitución de heteroátomos de fullereno aumenta su sensibilidad a las moléculas ([Goyal et. al. 2007](#) ; [Hassani y Tavakol, 2014](#)). La toxicidad de los CNT prístinos sigue siendo una gran preocupación; sin embargo, los nanotubos de carbono funcionalizados se han considerado biocompatibles y seguros para aplicaciones de administración de fármacos y biomoleculares, ya que son solubles en medios fisiológicos y no tóxicos ([Beg et. al. 2018](#)). No han mostrado acumulación en los tejidos; una vez funcionalizados, pueden excretarse fácilmente por vía renal ([Khang et. al. 2012](#) ; [Ursini et. al. 2012](#) ; [Khang y Nam, 2012](#) ; [Raffa et. al. 2010](#)). Esta innovación ha abierto una nueva forma de preparación de fármacos que es completamente diferente a las técnicas habituales y ha

cambiado por completo las concepciones de la farmacología ([Bhagath Singh et. al. 2012](#) ; [Usui et. al. 2012](#)).

El captopril (Figura 1) pertenece a una clase de fármacos denominados inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) ([Hansson et. al. 1999](#) ; [Niskanen et. al. 2001](#) ; [Baik et. al. 2003](#) ; [Niklason et. al. 2004](#)). Los inhibidores de la ECA se usan para tratar la presión arterial alta, la insuficiencia cardíaca y prevenir la insuficiencia renal debido a la diabetes. Captopril se usa solo o en combinación con otras drogas para el tratamiento. Varios trabajos muestran que el tratamiento combinado con una polipíldora más aspirina condujo a una menor incidencia de eventos cardiovasculares ([Slomski, 2021](#) ; [Yusuf et. al. 2021](#) ; [Pankert et. al. 2011](#)). El uso experimental de una polipíldora que contenía aspirina (Figura 1) fue eficaz para inhibir los eventos cardiovasculares, la adherencia a la medicación fue alta y los incidentes adversos fueron bajos ([Roshandel et. al. 2019](#)). La aspirina administrada poco después de un ataque al corazón disminuye el riesgo de muerte ([www.drugs.com/monograph/aspirin.html](http://www.drugs.com/monograph/aspirin.html)). También se usa a largo plazo para ayudar a prevenir más ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares isquémicos y coágulos sanguíneos en personas con alto riesgo ([www.drugs.com/monograph/aspirin.html](http://www.drugs.com/monograph/aspirin.html)). La combinación de captopril y aspirina en portadores de CNT podría optimizar la dispensación de fármacos reduciendo la complejidad del tratamiento de la enfermedad cardiovascular.

Mientras que el agua es el componente principal en los sistemas biológicos y los CNT son hidrófobos, se podrían considerar CNT heterogéneos que incluyan nanotubos de carburo con silicio (Si-CNT) en medios acuosos ([Lee et. al. 2009](#)). Varias ventajas presentan los Si-CNT en comparación con los CNT. En primer lugar, está el aumento de la estabilidad relativa de los Si-CNT debido a las estructuras de enlace de hibridación  $sp^2$  y  $sp^3$  alternativas que son más estables que un tubo CNT de paredes lisas ([Mavrandonakis et. al. 2003](#)). La superficie externa de los Si-CNT tiene una mayor reactividad que la de los CNT ([Mavrandonakis et. al. 2003](#) ; [Wu y Guo, 2007](#)), y los resultados experimentales prueban la biocompatibilidad de los nanotubos de silicio y, por lo tanto, una opción alternativa para aplicaciones en nanomedicina ([Mu et. al. 2007](#) ; [Sahu et. al. 2012](#)). Los resultados son alentadores y estimulan más investigaciones y ensayos para un mayor desarrollo futuro. En el presente trabajo, la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) se utiliza para estudiar las propiedades de adsorción, el enlace químico y la estructura electrónica de un SWCNT dopado con Si (10,0) como candidato prometedor para transportar simultáneamente a los fármacos captopril y aspirina.

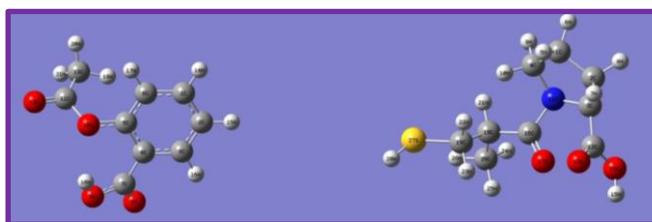


Figura 1: Fármacos aspirina (izquierda) y captopril (derecha). Referencia para los átomos de la Tabla 3.

## 2 ESTRUCTURA DEL CNT Y MODELO COMPUTACIONAL

Los CNT consisten exclusivamente en átomos de carbono dispuestos en una serie de anillos de benceno condensados enrollados en una estructura tubular. Este novedoso nanomaterial artificial pertenece a la familia de los fullerenos ([Hirlekar et. al. 2009](#) ; [Bhagath Singh et. al. 2012](#) ; [Liu et. al 2007](#)). Según el número de capas, las estructuras CNT se clasifican en dos

categorías: nanotubos de carbono de pared simple (SWCNT) y nanotubos de carbono de pared múltiple (MWCNT). Los SWCNT involucran un solo cilindro de grafeno (diámetro = 0.4–2 nm); se compone de paquetes hexagonales compactos. Los MWCNT se componen de dos a varios cilindros coaxiales (diámetro exterior = 2–100 nm, diámetro interior = 1–3 nm) ([Bhagath Singh et. al. 2012](#) ; [Digge et. al. 2012](#) ). Un factor importante proviene de una variación de las estructuras causada por el enrollamiento de la hoja de grafeno en un tubo. Hay tres formas distintas de realizar el rolado, dependiendo de su dirección: sillón, zigzag y quiral. Se pueden encontrar explicaciones detalladas de las estructuras de los CNT en variados artículos ([Bhagath Singh et. al. 2012](#) ; [Usui et. al. 2012](#) ; [Zhang et. al. 2010](#) ; [Liu et. al. 2007](#) ; [Digge et. al. 2012](#) ; [Kateb et. al. 2010](#) ; [Liao et. al. 2011](#) ; [Liu et. al. 2009](#)). Los CNT prístinos están menos vinculados a las moléculas porque tienen superficies altamente hidrofóbicas. Se requiere funcionalización o sustitución en las superficies, consiguiendo una mejor biocompatibilidad y baja toxicidad para sus aplicaciones médicas ([Liao et. al. 2011](#) ).

Para este estudio, hemos seleccionado un SWCNT en zigzag (10,0) que contiene 80 átomos de carbono (C80). La sustitución de dos átomos de C por Si se realiza para investigar los efectos sobre las especificidades estructurales y especialmente electrónicas del SWCNT dopado con Si (10,0) (C78Si2) (Figura 2). Los bordes de CNT están saturados por átomos de hidrógeno. Todos los cálculos se realizaron utilizando el programa Gaussian 09 ([Frisch et. al. 2009](#)). Las optimizaciones de geometría se han realizado con el método DFT B3LYP usando el conjunto de base 6-31++G. Hemos calculado la energía de adsorción ( $\Delta E$ ) y la distribución de carga (NBO).

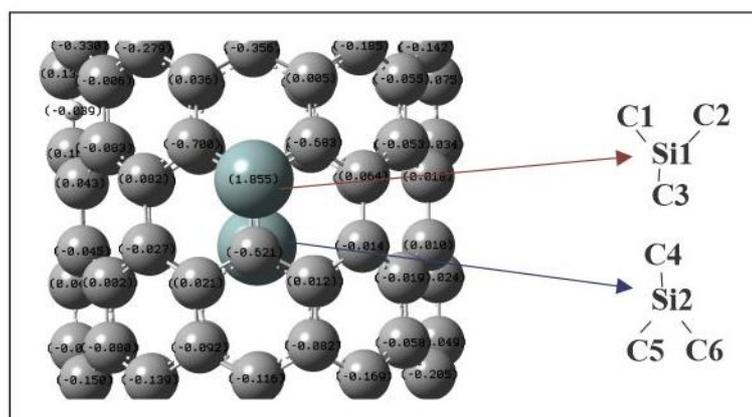


Figura 2: CNT dopado con Si (C78Si2). Referencia para los átomos de las Tablas 1 y 2.

### 3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Inicialmente, hemos comparado el CNT (C80) con el SWCNT dopado con Si (10,0) (C78Si2). Los orbitales HOMO-LUMO de C80 están ubicados en los bordes del nanotubo resultando la superficie poco reactiva, mientras que en el CNT dopado con átomos de Si (C78Si2) aparecen nuevos sitios potenciales de reacción porque los orbitales HOMO-LUMO están más distribuidos en la superficie. Esto sugiere que dopar el nanotubo con Si favorecería la adsorción. La Tabla 1 muestra las distribuciones de carga en los átomos involucrados principalmente en las interacciones para SWCNT (10,0) prístino y dopado con Si. Se puede observar que cuando el material está dopado, la presencia de Si genera una redistribución en la carga de los carbonos adyacentes a los átomos de Si. Los átomos de silicio en el SWCNT (10,0) pueden considerarse como sitios activos para las interacciones del ligando. En la zona dopada, los átomos de Si podrían actuar como centros de afinidad para la quimisorción/fisisorción de los fármacos.

En la Tabla 2, podemos observar los cambios en los enlaces C-C cuando se dopa el CNT. Podemos ver que los átomos de carbono aumentan considerablemente su participación, del 50% al 80% en el enlace Si-C en comparación con el enlace C-C.

Atomo	CNT	Si-CNT	Si-CNT-Captopril	Si-CNT-Captopril- Aspirina
C3	-0,02140	-0,25650	-0,84625	-0,81755
C4	-0,02140	0,00915	-0,59917	-0,66777
C5	0,01458	-0,24961	-0,61124	-0,59663
Si1	-	1,85488	2,09662	1,99780
C6	0,01458	0,06441	-0,62625	-0,51067
C7	-0,02140	0,01180	-0,75397	-0,92679
C8	-0,02140	-0,16857	-0,75317	-0,64756
Si2	-	1,84900	1,82457	2,03073

Tabla 1: Densidad de carga de los sistemas CNT prístino, Si-dopado-CNT, Si-dopado-CNT-captopril y Si-dopado-CNT-captopril-aspirina.

De la misma manera, se puede observar que la participación del orbital C s disminuye considerablemente, mientras que los orbitales C p son los principales participantes en la interacción Si-C.

Enlace	CNT			Si-CNT			Si-CNT-Captopril			Si-CNT-Captopril-Aspirina						
	%	Orbital	%	%	Orbital	%	%	Orbital	%	%	Orbital	%				
C1 <sup>a</sup> /Si1-C3	C1	49	s	35	Si1	20	s	0,11	Si1	23,1	s	34,3	Si1	24	s	35,68
			p	65		p	99,9		p	65,7		p	64,32		p	64,32
	C3	51	s	33	C3	80	s	0,01	C3	76,9	s	42,4	C3	76	s	43,28
			p	67		p	100		p	57,6		p	56,72		p	56,72
C2 <sup>b</sup> /Si2-C8	C2	49	s	35	Si2	24	s	1,23	Si2	25,7	s	33,8	Si2	23	s	32,4
			p	65		p	98,8		p	66,2		p	67,6		p	67,6
	C8	51	s	33	C8	76	s	0,07	C8	74,3	s	41,9	C8	77	s	43,57
			p	67		p	99,9		p	58,1		p	56,43		p	56,43

<sup>a</sup>C1 es sustituido por Si1 al dopar CNT

<sup>b</sup>C2 es sustituido por Si2 al dopar CNT

Tabla 2: Cambios en los enlaces C-C y C-Si y porcentaje de participación de los orbitales s y p para el CNT prístino y el CNT dopado con Si.

En primer lugar, se evaluaron diferentes geometrías posibles para la adsorción de captopril en el CNT dopado. Después de la optimización, hemos seleccionado la geometría más estable. El potencial electrostático alrededor de los átomos de O del captopril es más negativo que alrededor del átomo de Si, en consecuencia, se favorece la interacción. La configuración más estable tiene una energía de adsorción de - 6,55 eV, donde la molécula se aproxima a la superficie por el grupo carboxílico a una distancia mínima de 1,76 Å. Se han informado distancias Si-O de 1,79 Å y 1,73 Å para la adsorción de 5-fluorouracilo en fullereno C60 dopado con Si (Hazrati y Hadipour, 2016) y ácido valproico en fullereno dopado (Alver et. al. 2018), respectivamente. Se han estudiado los complejos dopados con B, Al y Si y se observa que la energía del fármaco valproico adsorbido en SiC59 es la de mayor magnitud, liderando el

complejo más estable. La energía de adsorción es negativa (-56,42 kcal/mol), lo que indica una reacción exotérmica; y el valor de energía indica una posible quimisorción entre el átomo dopante de Si y el oxígeno del ácido valproico (Alver et. al. 2018). Se han considerado distancias Si-O similares en el rango de posibles interacciones fuertes, como se informa en otros trabajos (Bashiri et. al. 2017 : Parlak y Alver, 2019). Los resultados indican que, si la interacción ocurre a través del carbonilo, se observa una mayor energía de adsorción y una mayor alteración en la energía del gap.

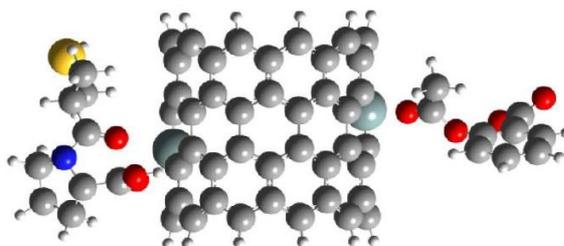


Figura 3: Configuración óptima para los fármacos captopril y aspirina adsorbidos en CNT dopado con Si (C78Si2).

El grupo carboxílico interactúa con el Si y sus carbonos vecinos y esto es corroborado por los resultados mostrados en la Tabla 1. Podemos ver que la densidad de carga negativa aumenta fuertemente en C3 y C4 de CNT que están involucrados en interacción parcial con el hidrógeno del grupo carboxílico. Al mismo tiempo, se percibe una mayor carga positiva en el Si inducida por la proximidad de los átomos de oxígeno. De acuerdo, también se observa una redistribución de carga en la molécula de captopril. Esto está de acuerdo con el cambio en la densidad de carga generada en el nanotubo durante la adsorción, debido a que el hidrógeno (H15) del grupo carboxílico aumenta su carga positiva y la carga del oxígeno (O17 y O13) se vuelve más electronegativa. La mayor variación de carga se observa en el carbono alfa del captopril, ya que estabiliza los cambios en el grupo carboxílico.

Los enlaces y la participación orbital de los átomos de captopril (con la mayor variación), antes y después de adsorberse en SWCNT dopado con Si (10,0) se presentan en la Tabla 3.

Podemos ver que el O13 tiene un doble enlace en la molécula aislada, mientras que se modifica a un enlace simple cuando interactúa con el SWCNT dopado con Si (10,0). Esto está de acuerdo con la energía de adsorción que está en el orden del enlace covalente. En la Tabla 2, se puede ver que la presencia de captopril provoca un fuerte reordenamiento en la ocupación de los orbitales s y p de SWCNT dopado con Si (10,0); sin embargo, el porcentaje de participación de cada átomo en el enlace no varía considerablemente, manteniendo la misma estructura.

En una segunda etapa, el fármaco aspirina se adsorbió posteriormente en el sistema C78Si2-captopril. Se estudiaron diferentes configuraciones posibles para la aspirina. Cuando se agrega aspirina al sistema, la estabilidad sufre una gran reducción, ya que la energía de adsorción más baja es -0.51 eV (Figura 3). En este caso, la aspirina interactuó con el dopando de Si a través de un oxígeno del grupo carbonilo, a una distancia Si-O de 1,92 Å. En la Tabla 1 se puede observar que el Si2 presenta los mayores cambios por ser el átomo directamente involucrado en la adsorción con la aspirina. En la literatura se informa una interacción débil y distancias similares para otras moléculas; en un trabajo reciente se informa que el ácido valproico interactúa con el fullereno dopado con Si, particularmente en su borde carbonílico a distancias Si-O de 1,73 Å y 2,78 Å (Alver et. al. 2018). Por otro lado, se observa una interacción débil

entre el átomo de flúor y el grupo carbonilo en el sistema de atorvastatin-irbesartan para terapia combinada (Skotnicki et. al. 2021) .

Enlace	Captopril			Captopril-Si-CNT			Si-CNT-Captopril-Aspirina			
		%	Orbital	%		%	%	Orbital	%	
C2 - C3	C2	49,46	s	24,75	53,62	s	27,94	53,02	s	25,5
			p	75,25		p	72,06		p	74,5
	C3	50,54	s	30,1	46,38	s	30,1	46,98	s	34,89
			p	69,9		p	69,9		p	65,11
C3-N11	C3	37,62	s	22,06	34,21	s	25,23	34,49	s	27,36
			p	77,94		p	74,77		p	72,64
	N11	62,38	s	28,92	65,79	s	33,91	65,51	s	31,26
			p	71,08		p	66,09		p	68,74
C3-C12	C3	50,56	s	27,2	43,64	s	26,4	45,31	s	31,25
			p	72,8		p	73,6		p	68,75
	C12	49,44	s	38,39	56,36	s	41,91	54,69	s	38,54
			p	61,61		p	58,09		p	61,46
C12-O13	C12	34,09	s	33,75	31,02	s	31,08	32,99	s	33,78
			p	66,25		p	68,92		p	66,22
	O13	65,91	s	40,46	68,98	s	42,67	67,01	s	39,72
			p	59,54		p	57,33		p	60,28
O14-H15	O14	74,88	s	22,69	77,38	s	29,59	79,45	s	33,01
			p	77,31		p	70,41		p	66,99
	H15	25,12	s	100	22,62	s	100	20,55	s	100
C16-O17	C16	31,47	s	2,7	24,74	s	2,47	27,36	s	2,7
			p	97,3		p	97,53		p	97,3
	O17	68,53	s	2,43	75,26	s	2,16	72,64	s	3,11
			p	97,57		p	97,84		p	10

Enlace	Aspirina			Si-CNT-Captopril-Aspirina			
		%	Orbital	%		%	
C11-O12	C11	31,15	s	1,35	24,02	s	1,37
			p	98,65		p	98,63
	O12	68,85	s	1,79	75,98	s	1,7
			p	98,21		p	98,3

Tabla 3: Cambios importantes en los porcentajes de ocupación orbital de los enlaces captopril y aspirina, antes y después de la adsorción.

#### 4 CONCLUSIONES

La molécula de captopril está unida a SWCNT dopado con Si (10,0) con una fuerte interacción teniendo cierta similitud en energía con un enlace covalente. Como es sabido, la unión covalente en comparación con la carga no covalente es más robusta y controlable.

Aunque la unión covalente de fármacos a CNT es factible, puede provocar cambios estructurales en los fármacos y, por lo tanto, alterar potencialmente su eficacia; sin embargo, nuestros resultados muestran que la estructura de captopril después de la adsorción es casi la misma que antes de la adsorción. Por otro lado, la aspirina se adsorbe físicamente mediante interacciones electrostáticas débiles en el SWCNT dopado con Si (10,0). En general, la unión no covalente une a los fármacos en los CNT a través del apilamiento  $\pi$ - $\pi$  o la interacción hidrofóbica. Todas estas interacciones son relativamente débiles (similares en energía a la interacción Si-aspirina); por lo tanto, es posible que el fármaco se libere más rápidamente. Los fármacos captopril y aspirina tienen diferentes características fisicoquímicas y, en consecuencia, diferentes cinéticas de liberación. La liberación lenta de captopril es necesaria para la terapia diaria para tratar la presión arterial alta y la insuficiencia cardíaca; mientras, la rápida liberación de la aspirina es necesaria para prevenir futuros infartos, accidentes cerebrovasculares isquémicos y coágulos sanguíneos en personas de alto riesgo. Las diferencias en la fuerza de adsorción podrían usarse en futuros estudios para controlar la liberación del fármaco de acuerdo con los requisitos de la terapia. Consideramos que una mejor comprensión de las propiedades de adsorción de SWCNT dopado con Si (10,0) conducirá a muchas mejoras en las aplicaciones de administración de fármacos combinados.

## REFERENCIAS

- Alver, Ö., Parlak, C., Senyel, M., Ramasami, P., *Density functional theory study on the adsorption of valproic acid to doped fullerenes*, Main Group Met. Chem. 41 (3–4): 67–71, 2018.
- Baik, S.K., Park, D.H., Kim, M.Y., Choi, Y.J., Kim, H.S., Lee, D.K., Chang, S.J., *Captopril reduces portal pressure effectively in portal hypertensive patients with low portal venous velocity*, J. Gastroenterol. 38 (12): 1150–1154, 2003.
- Beg, S., Rahman, M., Jain, A., Saini, S., Hasnain, M.S., Swain, S., Akhter, S., *Emergence in the functionalized carbon nanotubes as smart nanocarriers for drug delivery applications*, in: Fullerenes, Graphenes and Nanotubes, pp. 105–133, 2018.
- Bhagath Singh, G.P., Baburao, C., Pispati, V., Pathipati, H., Muthy, N., Prassana, S.R.V., Ganesh, B., *Carbon nanotubes. A novel drug delivery system*, Int. J. Res. Pharm. Chem. 2 (2) : 523–532, 2012.
- Digge, M.S., Moon, R.S., Gattani, S.G., *Applications of carbon nanotubes in drug delivery: a review*, Int. J. PharmTech Res. 4 (2): 839–847, 2012.
- Doadrio, A.L., Sanchez-Montero, J.M., Doadrio, J.C., Salinas, A.J., Vallet-Regí, M., *Mesoporous silica nanoparticles as a new carrier methodology in the controlled release of the active components in a polypill*, Eur. J. Pharm. Sci. 97: 1–8, 2017.
- Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H.P., Izmaylov, A.F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J.L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery Jr., J.A., Peralta, J.E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J.J., Brothers, E., Kudin, K.N., Staroverov, V.N., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J.C., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, J.M., Klene, M., Knox, J.E., Cross, J.B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R.E., Yazyev, O., Austin, A.J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J.W., Martin, R.L., Morokuma, K., Zakrzewski, V.G., Voth, G.A., Salvador, P., Dannenberg, J.J., Dapprich, S., Daniels, A.D., Farkas, Ö., Foresman, J.B., Ortiz, J.V., Cioslowski, J., Fox, D.J., Gaussian 09, Gaussian Inc, Wallingford CT, 2009.

Goyal, R.N., Gupta, V.K., Bachheti, N., *Fullerene-C 60-modified electrode as a sensitive voltammetric sensor for detection of nandrolone – an anabolic steroid used in doping*, Anal. Chim. Acta 82–89: 597p, 2007.

Hansson, L., Lindholm, L.H., Niskanen, L., Lanke, J., Hedner, T., Niklason, A., Björck, J.E., *Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the captopril prevention project (CAPPP) randomised trial*, Lancet 353 (9153): 611–616, 1999.

Hassani, F., Tavakol, H., *A DFT, AIM and NBO study of adsorption and chemical sensing of iodine by S-doped fullerenes*, Sensors Actuators B Chem. 196: 624–630, 2014.

Hazrati, M.K., Hadipour, N.L., *Adsorption behavior of 5-fluorouracil on pristine, B-, Si-, and Al-doped C60 fullerenes: a first-principles study*, Phys. Lett. A 380: 937–941, 2016.

Hirlekar, R., Yamagar, M., Garse, H., Vij, M., Kadam, V., *Carbon nanotubes and its applications: a review*, Asian J. Pharm. Clin. Res. 2 (4): 17–27, 2009.

Kateb, B., Yamamoto, V., Alizadeh, D., Zhang, L., Manohara, H.M., Bronikowski, M.J., Badie, B., *Multi-walled carbon nanotube (MWCNT) synthesis, preparation, labeling, and functionalization*, Methods Mol. Biol. 651: 307–317, 2010.

Khang, D.W., Nam, T.H., *Carbon nanotube polymer composite coating film which suppresses toxicity and inflammation and has improved biocompatibility and adjusted surface strength*, in: WO2012060592A2, 2012.

Khang, D.W., Nam, T.H., Lee, S.Y., Kim, S.H., *Method for preparing a highly dispersive carbon nanotube for reducing in vivo immunotoxicity*, in: WO2012057511A2, 2012.

Lee, C., Drelich, J., Yap, Y., *Superhydrophobicity of boron nitride nanotubes grown on silicon substrates*, Langmuir 25 (9):4853–4860, 2009. doi.org/10.1021/la900511z.

Liao, H., Paratala, B., Sitharaman, B., Wang, Y., *Applications of carbon nanotubes in biomedical studies*, Methods Mol. Biol. 726: 223–241, 2011.

Liu, Z., Sun, X., Nakayama-Ratchford, N., Dai, H., *Supramolecular chemistry on water-soluble carbon nanotubes for drug loading and delivery*, ACS Nano 1 (1): 50–56, 2007.

Liu, Z., Tabakman, S., Welsher, K., Dai, H., *Carbon nanotubes in biology and medicine: in vitro and in vivo detection, imaging and drug delivery*, Nano Research 2 (2): 85–120, 2009.

Mavrandonakis, A., Froudakis, G.E., Schnell, M., Mühlhauser, M., *From pure carbon to silicon-carbon nanotubes: An Ab-initio study*, Nano Lett 3 (11): 1481–1484, 2003 doi.org/10.1021/nl0343250.

Mitchell, G.F., Hwang, S.-J., Vasan, R.S., Larson, M.G., Pencina, M.J., Hamburg, N.M., Vita, J.A., Levy, D., Benjamin, E.J., *Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham heart study*, Circulation 121: 505–511, 2010.

Mu, C., Zhao, Q., Xu, D., Zhuang, Q., Shao, Y., *Silicon nanotube array/gold electrode for direct electrochemistry of cytochrome c*, J. Phys. Chem. B 111 (6): 1491–1495, 2007. doi.org/10.1021/jp0657944.

Niklason, A., Hedner, T., Niskanen, L., Lanke, J., for the CAPPP Study Group, *Development of diabetes is retarded by ACE inhibition in hypertensive patients – a subanalysis of the Captopril Prevention Project (CAPPP)*, Journal of Hypertension 22 (3) (2004) 645–652.

Niskanen, L., Hedner, L.T., Hansson, J., Niklason Lanke, A., *Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ace inhibitor compared with a diuretic/ -blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the captopril prevention project*, Diabetes Care 24 (12): 2091–2096, 2001.

Otsuka, Y., Kuwashima, W., Tanaka, Y., Yamaki, Y., Shimada, Y., Goto, S., *Effects of heat treatment on indomethacin-cimetidine mixture; investigation of drug-drug interaction using singular value decomposition in FTIR spectroscopy*, J. Pharm. Sci. 110 (3): 1142–1147, 2021.

- Pankert, M., Quilici, J., Cuisset, T., *Role of antiplatelet therapy in secondary prevention of acute coronary syndrome*, J. Cardiovasc. Transl. Res. 5 (1): 41–51, 2011.
- Parlak, C., Alver, O., *Adsorption of ibuprofen on silicon decorated fullerenes and single walled carbon nanotubes: a comparative DFT study*, J. Mol. Struct. 1184:110–113, 2019.
- Raffa, V., Ciofani, G., Vittorio, O., Riggio, C., Cuschieri, A., *Physicochemical properties affecting cellular uptake of carbon nanotubes*, Nanomedicine 5 (1): 89–97, 2010.
- Roshandel, G., Khoshnia, M., Poustchi, H., Hemming, K., Kamangar, F., Gharavi, A., Ostovaneh, M.R., Nateghi, A., Majed, M., Navabakhsh, B., Merat, S., Pourshams, A., Nalini, M., Malekzadeh, F., Sadeghi, M., Mohammadifard, N., Sarrafzadegan, N., Naemi-Tabiei, M., Brennan, N., Marshall, T., Keung Cheng, K., Malekzadeh, R., Fazel, A., *Effectiveness of polypill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (PolyIran): a pragmatic, clusterrandomised trial*, Lancet 394: 672–683, 2019. doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31791-X. Crossref. PubMed.
- Sahu, T., Ghosh, B., Pradhan, S.K., Ganguly, T., *Diverse role of silicon carbide in the domain of nanomaterials*, Int. J. Electrochem. 2012: 271285, 2012. doi.org/10.1155/2012/271285.
- Skotnicki, M., Jadach, B., Skotnicka, A., Milanowski, B., Tajber, L., Pyda, M., Kujawski, J., *Physicochemical characterization of a co-amorphous atorvastatin/irbesartan system with a potential application in fixed-dose combination therapy*, Pharmaceutics 13: 118, 2021.
- Slomski, A., *Polypill plus aspirin effective for cardiovascular disease prevention*, JAMA 325 (12) (2021) 1135, doi.org/10.1001/jama.2021.3576.
- Ursini, C.L., Cavallo, D., Freseghna, A.M., Ciervo, A., Maiello, R., Buresti, G., Stefano Casciardi, F., Tombolini, S., Iavicoli Bellucci, S., *Comparative cyto-genotoxicity assessment of functionalized and pristine multiwalled carbon nanotubes on human lung epithelial cells*, Toxicol. In Vitro 26:831–840, 2012.
- Usui, Y., Haniu, H., Tsuruoka, S., Saito, N., *Carbon nanotubes innovate on medical technology*, Med. Chem. 2 (1): 1–6, 2012.
- Vazquez, I.N., Rodríguez-Núñez, J.R., Peña-Caballero, V., Miranda Ruvalcaba, R., Aceves-Hernandez, J. M., *Theoretical and experimental study of fenofibrate and simvastatin*, J. Mol. Struct. 1149: 683–693, 2017.
- Wald, N.J., Wald, D.S., *The polypill concept*, Postgrad. Med. J. 86 (1015): 257–260, 2010.
- Wang, Y., Li, C., Yang, M., Li, B., Jia, D., Mao, C., *Experimental evaluation of the lubrication properties of the wheel/workpiece interface in MQL grinding using different types of vegetable oils*, Journal of Materials Processing Technology 232:100–115, 2016.
- Wu, I.J., Guo, G.Y., *“Optical properties of SiC nanotubes: An ab initio study”*. Phys Rev B vol. 76(3) p. 035343, 2007. *“Computational designing of graphitic silicon carbide and its tubular forms”*, Appl Phys Lett 80 (4):586–588, 2002. doi.org/10.1063/1.1445474, 167.
- Yang, W., Thordarson, P., Gooding, J.J., Ringer, S.P., Braet, F., *Carbon nanotubes for biological and biomedical applications*, Nanotechnology 18: 412001, 12 pages, 2007.
- Yusuf, S., Joseph, P., Dans, A., Gao, P., Teo, K., Xavier, D., Lopez-Jaramillo, P., Yusoff, K., Santoso, A., Gamra, H., Talukder, S., Christou, C., Girish, P., Yeates, K., Xavier, F., Dagenais, G., Rocha, C., McCready, T., Tyrwhitt, J., Bosch, J., Pais, P., *Polypill with or without aspirin in persons without cardiovascular disease*, N. Engl. J. Med. 384: 3, 2016.
- Zhang, Y., Bai, Y., Yan, B., *Functionalized carbon nanotubes for potential medicinal applications*, Drug Discov. Today 15 (11–12): 428–435, 2010.
- Zhang, Z., Wang, Q., Xue, J., Du, Y., Liu, J., Hong, Z., *Vibrational spectroscopic investigation into novel ternary eutectic formed between pyrazinamide, fumaric acid, and isoniazid*, ACS Omega 5 (28) 17266–17274, 2020.