



بررسی فعالیت شیمیایی و ویژگی جذب نانوقفس‌های بورنیتريد در برهم‌کنش با داروی ضد سرطان هیدروکسی کاربامید به روش نظریه تابعی چگالی (DFT)

عارفه امید | رحیم اسم خانی*

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، خوی، ایران

چکیده: در سال‌های اخیر، توسعه نانوحامل‌ها به‌خصوص، نانوساختارهای بورنیتريد برای دارورسانی هدفمند توجه زیادی را به خود جلب کرده است. در این پژوهش، ویژگی الکترونی و جذب نانوقفس‌های بورنیتريد $B_{12}N_{12}$ و $B_{30}N_{20}$ در برهم‌کنش با هیدروکسی کاربامید به‌عنوان داروی ضدسرطان با استفاده از محاسبات نظریه تابعی چگالی (DFT) در سطح نظری B3LYP/6-31G(d) مورد بررسی قرار گرفت و محاسبات با نرم‌افزار گوسین ۰۹ انجام شد. محاسبات مربوط به انرژی جذب (E_{ads})، انرژی تشکیل، رزونانس مغناطیسی هسته‌ای (NMR) و پارامترهای مربوط به فعالیت شیمیایی نظیر انرژی گپ (E_{gap})، سختی شیمیایی (η)، پتانسیل شیمیایی (μ)، ضریب الکتروفیلیسیت (ω)، الکترون‌خواهی (EA) و ممان دوقطبی برای تعیین بهترین مکان جذب مولکول ضدسرطان هیدروکسی کاربامید در نانوقفس‌های بورنیتريد انجام شد. نتایج نشان داد که همه کمپلکس‌ها، به‌خصوص کمپلکس Drug/ $B_{30}N_{20}(e)$ که در آن مولکول دارو از سمت گروه -OH به نانوقفس نزدیک شده است، از لحاظ انرژی و فعالیت شیمیایی پایدار و درنهایت، برهم‌کنش آن‌ها فرایندی مطلوب است. در نتیجه، نانوقفس‌های بورنیتريد را می‌توان به‌عنوان وسیله تحویل دارو برای حمل داروی هیدروکسی کاربامید در سیستم‌های زیستی در نظر گرفت.

واژگان کلیدی: نانوقفس بورنیتريد، هیدروکسی کاربامید، نظریه تابعی چگالی، $B_{30}N_{20}$ ، $B_{12}N_{12}$

resmkhani@iaukhoy.ac.ir

ارگان‌های بدن آسیب جدی ببینند [۱ و ۲]. داروهای شیمی‌درمانی که در حال حاضر مورد استفاده قرار می‌گیرند، ناپایدار و سمی هستند. اثربخشی کوتاه‌مدتی دارند و بعضی از این داروها از انحلال‌پذیری کمی برخوردارند [۳]. در دارورسانی سنتی، اندازه ذرات دارویی، به‌طور معمول در گستره 10^{-4} متر است که حدود ۱۰ برابر بزرگ‌تر از گلبول‌های قرمز خون (در محدوده یک میکرومتر) هستند. در نتیجه ذرات دارویی نمی‌توانند به سلول‌های بافت هدف جذب و نفوذ کامل داشته باشند. این امر نه تنها منجر به توزیع دارو در بافت‌های غیرهدف می‌شود بلکه باعث افزایش عوارض جانبی و کاهش کارایی دارو می‌شود [۴ و ۲]. به‌منظور حل این مشکلات، پژوهشگران همواره به دنبال یافتن

۱- مقدمه

سرطان از جمله بیماری‌های سختی است که درمان آن با مشکلات بسیاری روبه‌رو است و از هر سه فرد یک نفر را مبتلا می‌کند. متأسفانه نابودی سلول‌های سرطانی با روش‌های معمول دارورسانی با معایبی همراه است و کم و کاستی‌های خودش را دارد. زیرا شیمی‌درمانی فعلی، بیشتر باهدف از بین بردن تمام سلول‌های در حال تقسیم است و سلول‌های سالم مثل فولیکول مو و بافت پوششی روده که به‌سرعت در حال تقسیم هستند نیز از بین می‌روند. بنابراین، همین مسئله باعث می‌شود که سایر

سیستم‌های حامل دارو بودند که قابلیت حمل دوز مؤثری از دارو را به سمت سلول‌های بافت هدف داشته باشند [۶ و ۵]. یکی از راهکارهای ارائه شده در این زمینه استفاده از فناوری نانو است. طراحی سیستم‌های نوین دارورسانی بر پایه نانو برای شناسایی و هدف‌گیری سلول‌های سرطانی و درنهایت تحویل دارو به بافت هدف نمونه‌ای از کاربردهای بالقوه فناوری نانو در درمان هدفمند سرطان و بسیاری از بیماری‌های وخیم دیگر مثل ایدز است و قابلیت این فناوری در درمان این بیماری‌ها به اثبات رسیده است [۷-۹]. نانوحامل‌هایی که برای تحویل دارو مطلوب هستند، از نظر ساختاری اندازه آن‌ها حداقل در یک بعد کوچک‌تر از ۱۰۰ نانومتر باشد و همچنین، این سیستم‌ها نباید کوچک‌تر از ۵ نانومتر باشند زیرا به سرعت توسط سیستم ادراری دفع می‌شوند [۱۰ و ۱]. استفاده از نانوذرات به جای میکرو ذرات موجب افزایش نسبت سطح به حجم می‌شود. از آنجایی که قطر کوچک‌ترین مویرگ خونی حدود ۴ میکرومتر است. بنابراین، افزایش این نسبت باعث می‌شود که ذرات در مقیاس نانو راحت‌تر بتوانند از موانع عروقی و بافت‌ها عبور و وارد سلول‌های هدف شوند. همچنین، با کاهش اندازه ذرات، واکنش‌های التهابی و دفاعی بدن در مقابله با ذرات کاهش می‌یابد. این نانوحامل‌ها که به منظور انتقال و تحویل دارو به بافت‌های خاصی از بدن به کار می‌روند باید زیست سازگاری خوبی داشته و عاری از هرگونه ناخالصی باشند و همچنین، اثرات سمی برای سلول‌های سالم نداشته باشند [۱۱-۱۳]. یافتن یک حامل مناسب برای داروها همواره از دغدغه‌های پژوهشگران در این زمینه بوده است. یکی از نانوحامل‌هایی که به‌تازگی بررسی کاربردهای آن‌ها در پزشکی و داروسازی آغاز شده است، نانو ساختارهای بورنیتريد است. بورنیتريد یک ترکیب شیمیایی با فرمول BN است که متشکل از اتم‌های بور و نیتروژن به تعداد مساوی است. این نانوساختارها به دلیل طیف گسترده‌ای از ویژگی منحصر به فرد مانند ویژگی مکانیکی ویژه، مقاومت حرارتی و شیمیایی بالا، زیست سازگاری بالا، توانایی برهم‌کنش با مولکول‌های آلی از جمله پروتئین‌ها و DNA، مقاومت عالی در برابر اکسید شدن در دماهای بالا، رسانایی حرارتی زیاد و غیره به‌تازگی مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته‌اند. با توجه به اینکه نانو ساختارهای بورنیتريد برای سیستم‌های زنده غیرسمی هستند و آسیبی به DNA وارد نمی‌کنند، به همین دلیل این نانوساختارها

می‌توانند در اهداف درمانی به‌خصوص در دارورسانی عوامل شیمی‌درمانی کاربرد داشته باشند [۱۴-۱۸]. در زمینه سیستم‌های تحویل دارویی، برهم‌کنش نانولوله بورنیتريد (۶،۰) با داروی هیدروکسی کاربامید در دو فاز گازی و محلول به‌صورت دوپ شده و خالص از طریق روش CAM-B3LYP و مجموعه پایه 6-311G(d,p) توسط حسابی و اردکانی در سال ۲۰۱۷ مورد بررسی قرار گرفت. براساس نتایج به‌دست‌آمده مشخص شد که نانولوله‌های بورنیتريد برهم‌کنش خوبی با دارو دارند و کمپلکس‌های حاصل از آن‌ها پایدار و مطلوب هستند. در نتیجه این نانولوله‌ها را وسیله مفیدی برای تحویل دارو در سیستم‌های بیولوژیکی معرفی کردند [۱۹]. یکی از انواع مهم از نانوساختارهای بورنیتريد که توجه پژوهشگران را به خود جلب کرده است، نانوقفس‌های بورنیتريد B₁₂N₁₂، B₁₆N₁₆، B₂₄N₂₄ و غیره است [۲۰]. نانوقفس B₁₂N₁₂ از کوچک‌ترین فولرین‌های پایدار بورنیتريد است که شامل شش حلقه چهار عضوی و هشت حلقه شش‌عضوی است. در این نانو قفس، دو باند اختصاصی B-N وجود دارد که یکی بین دو حلقه شش عضوی و دیگری بین حلقه چهار و شش عضوی به اشتراک گذاشته شده است [۲۱]. نانوقفس B₃₀N₂₀ در هر دو دمای اتاق و بدن در محیط آب پایدار است و چون آب با سلول‌ها و مایعات بدن سازگار است، بنابراین، چنین نانوساختاری برای حمل دارو و انتقال آن به بافت‌های بدن مناسب است [۲۲]. با توجه به اهمیت موضوع حمل دارو در درمان سرطان و به‌منظور به حداقل رساندن عوارض جانبی و افزایش کارایی داروها، در این پژوهش کمپلکس شدن داروی هیدروکسی کاربامید با نانو قفس‌های بورنیتريد B₁₂N₁₂ و B₃₀N₂₀ با استفاده از محاسبات کوانتومی نظریه تابعی چگالی (DFT) مورد مطالعه قرار می‌گیرد و درنهایت با بررسی مکان‌های جذبی متفاوت، پایدارترین ساختار تعیین می‌شود. هیدروکسی کاربامید (HC) یا هیدروکسی اوره با فرمول شیمیایی CH₄N₂O₂ یک مولکول هیدروکسیل دار شده اوره و یک جامد محلول در آب، بدون رنگ، بلوری و تا حدی بی‌مزه است. این دارو از سال ۱۹۶۰ به‌عنوان یک عامل ضد سرطان و با نام تجاری Droxia و Hydrea شناخته شده است و به‌صورت کپسول و برای استفاده خوراکی موجود است و چندین دهه است که به‌طور گسترده برای درمان بسیاری از بیماری‌های

نسبت به برخی نرم‌افزارها قابلیت بیشتری برای استفاده از چنین توابعی را دارد. توابع قطبیده افزوده شده پس از نماد G و داخل پرانتز به صورت تک حرفی یا دوحرفی نشان داده می‌شوند. در مجموعه پایه 6-31G(d) اولین حرف داخل پرانتز مربوط به افزودن یک دسته اوربیتال قطبیده به اتم‌های غیر هیدروژنی است [۲۶-۲۹]. گام اول در انجام محاسبات، رسم ساختارهای $B_{12}N_{12}$ ، $B_{30}N_{20}$ و $CH_4N_2O_2$ با استفاده از نرم‌افزار گوس ۰۹ و سپس، بهینه‌سازی هندسی آن‌ها با نرم‌افزار گوسین ۰۹ است. سپس مولکول داروی هیدروکسی کاربامید ($CH_4N_2O_2$) را از جهات گوناگون با نانوقفس‌های $B_{12}N_{12}$ و $B_{30}N_{20}$ برهم‌کنش داده و بعد از بهینه‌سازی کمپلکس‌های به دست آمده، انرژی جذب آن‌ها طبق معادلات (۱) و (۲) به دست آمد. همچنین، لازم به ذکر است که مقادیر خطای برهم‌نهی مجموعه پایه (BSSE) برای کمپلکس‌های بهینه‌شده محاسبه و انرژی‌های جذب بر این اساس تصحیح شده‌اند.

$$E_{\text{complex (corrected)}} = E_{\text{complex (uncorrected)}} + E_{\text{BSSE}} \quad (1)$$

$$E_{\text{ads}} = E_{\text{complex (corrected)}} - (E_{\text{BN}} + E_{\text{HC}}) \quad (2)$$

$$E_{\text{BSSE}} = \text{انرژی خطای مجموعه پایه}$$

$$E_{\text{complex (uncorrected)}} = \text{انرژی کل کمپلکس که در آن خطای}$$

BSSE اعمال نشده است.

$$E_{\text{complex (corrected)}} = \text{انرژی کل تصحیح‌شده کمپلکس در اثر}$$

اعمال خطای BSSE

$$E_{\text{ads}} = \text{انرژی جذب مولکول دارو روی سطح نانوقفس‌های}$$

$B_{30}N_{20}$ و $B_{12}N_{12}$

$$E_{\text{BN}} = \text{انرژی کل نانوقفس بورنیتريد}$$

$$E_{\text{HC}} = \text{انرژی کل مولکول هیدروکسی کاربامید}$$

سپس، انرژی جذب هر یک از کمپلکس‌های مربوط به

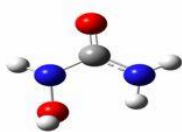
نانوساختارهای $B_{30}N_{20}$ و $B_{12}N_{12}$ مورد بررسی قرار گرفت.

در این پژوهش، به بررسی شاخص‌های مربوط به فعالیت شیمیایی مولکول‌ها و کمپلکس‌ها پرداخته شد. این شاخص‌ها شامل انرژی هومو (HOMO)، انرژی لومو (LUMO)، انرژی گپ (E_{gap})، سختی شیمیایی (η)، پتانسیل شیمیایی (μ)، ضریب الکتروفیلیسیته (ω)، الکترون خواهی (EA) و ممان دوقطبی

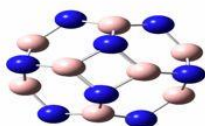
نتوپلاستیک از جمله سرطان خون و سایر اختلالات خونی از جمله کم‌خونی داسی شکل بکار می‌رود. این دارو با وجود پاسخ‌های درمانی مطلوب، عوارض جانبی هم دارد. التهاب مخاط دهان، سمیت مغز استخوان، بزرگی گلبول‌های قرمز، کم‌خونی شدید، ریزش مو، زخم‌های پوستی، ناراحتی‌های گوارشی، اختلال عملکرد کبدی، التهاب مثانه از جمله عوارض جانبی این دارو در برهم‌کنش با بافت‌های غیرهدف است [۲۵ و ۲۴، ۲۳، ۱۹]. هدف از این پژوهش، استفاده از محاسبات DFT در سطح B3LYP و مجموعه پایه 6-31G(d) با استفاده از نرم‌افزار گوسین ۰۹ برای بررسی جذب داروی هیدروکسی کاربامید در موضع‌های متفاوت نانوقفس‌های $B_{12}N_{12}$ و $B_{30}N_{20}$ و در نهایت تعیین پایدارترین کمپلکس از روی نتایج به دست آمده است.

۲- مدل‌سازی

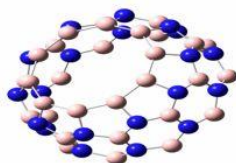
تمام محاسبات انجام‌شده در مقاله حاضر، از جمله تعیین انرژی ساختارهای بهینه‌شده و تعیین پارامترهای مربوط به ترموشیمیایی و فعالیت شیمیایی با استفاده از روش نظریه تابعی چگالی (DFT) در سطح B3LYP/6-31G(d) توسط نرم‌افزار گوسین ۰۹ انجام شده است. همچنین، محاسبات NMR نیز با استفاده از دستور GIAO = NMR و در همان سطح محاسباتی بر ساختارهای بهینه‌شده انجام شده است. روش نظریه تابعی چگالی مبتنی بر قضیه‌ای است که اوهنبرگ و کهن در سال ۱۹۶۴ به اثبات رساندند. نظریه تابعی چگالی نه بر اساس تابع موج، بلکه بر اساس چگالی احتمال الکترون یا تابعی چگالی الکترون است که به‌طور معمول چگالی الکترون یا چگالی بار نامیده می‌شود. در واقع هدف از نظریه تابعی چگالی، محاسبه تمام ویژگی‌های اتم‌ها و مولکول‌ها از طریق چگالی الکترون است. رایج‌ترین روش DFT، روش هیبرید گرادیان اصلاح‌شده (تعمیم‌یافته) LSDA است که تابع B3LYP را به کار می‌گیرد که این تابع کاربرد بسیار وسیعی در فرآیندهای شیمیایی دارد. روش B3LYP شامل تابع هیبریدی B3 و تابع همبستگی LYP است. مجموعه پایه 6-31G(d) یک مجموعه پایه قطبیده است. استفاده از توابع قطبیده به‌ویژه برای عناصری که الکترون‌گاتیویته آن‌ها زیاد است، مناسب است. نرم‌افزار گوسین



CH₄N₂O₂

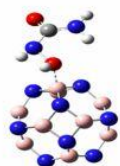


B₁₂N₁₂

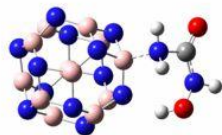


B₃₀N₂₀

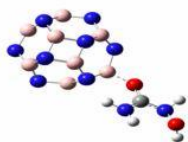
شکل ۱: ساختارهای بهینه‌شده مولکول دارو و نانو قفس‌ها با استفاده از روش B3LYP/6-31G(d)



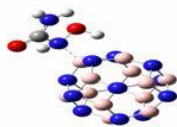
a



b



c



d

شکل ۲: کمپلکس‌های بهینه‌شده دارو/B₁₂N₁₂ در سطح نظری B3LYP/ 6-31G(d)

است. انرژی گپ در واقع نشان‌دهنده رسانایی مولکول است و هرچه قدر این انرژی کمتر باشد، مولکول رساناتر است.

$$E_{\text{gap}} = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}} \quad (۳)$$

سختی شیمیایی نشان‌دهنده مقاومت در برابر توزیع الکترون و یا انتقال بار است. کمتر بودن این پارامتر نشان‌دهنده فعالیت شیمیایی بیشتر مولکول است.

$$\eta = (\epsilon_{\text{LUMO}} - \epsilon_{\text{HOMO}}) / 2 \quad (۴)$$

ضریب الکتروفیلیته و الکترون خواهی، مقدار تمایل مولکول به پذیرش الکترون را تخمین می‌زند. بالا بودن این پارامترها نشان‌دهنده تمایل بیشتر مولکول به پذیرش الکترون و در نتیجه فعالیت شیمیایی بیشتر است [۳۰ و ۱۹].

$$\omega = \mu^2 / 2\eta \quad (۵)$$

$$EA = -\epsilon_{\text{LUMO}} \quad (۶)$$

در گام بعدی نیز، پارامترهای ترموشیمیایی شامل آنتالپی تشکیل (ΔH_f)، انرژی آزاد گیبس تشکیل (ΔG_f)، انرژی اتمیزاسیون مولکول ($D_o(M)$) و انرژی گرمایی تصحیح‌شده (E^{thermal}) برای ساختارهای بهینه‌شده، با دستور freq محاسبه و نتایج آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت.

۳- نتایج و بحث

در این پژوهش، ابتدا مولکول‌های CH₄N₂O₂، B₁₂N₁₂ و B₃₀N₂₀ به روش DFT/B3LYP و با مجموعه پایه 6-31G(d) بهینه‌سازی شدند و ساختار بهینه‌شده آن‌ها در شکل‌های (۱) نشان داده شده است. سپس کمپلکس‌های حاصل از برهم‌کنش مولکول دارو با نانوساختارها بهینه‌سازی و در ادامه نیز مقادیر انرژی، پارامترهای ترموشیمیایی، فعالیت شیمیایی و NMR برای ساختارهای بالا محاسبه شد.

شکل‌های (۲) و (۳) ساختارهای بهینه‌شده کمپلکس‌ها در اثر برهم‌کنش مولکول CH₄N₂O₂ با نانوساختارهای B₁₂N₁₂ و B₃₀N₂₀ را نشان می‌دهند. برای کمپلکس‌های دارو/B₁₂N₁₂، چهار مکان جذبی و برای کمپلکس‌های دارو/B₃₀N₂₀، شش مکان جذبی در نظر گرفته شده است.

جدول ۱: پارامترهای ترموشیمیایی نسبی (kJ/mol) برای مولکول‌های $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$ ، $\text{B}_{12}\text{N}_{12}$ و $\text{B}_{30}\text{N}_{20}$ در سطح نظری B3LYP/6-31G(d)

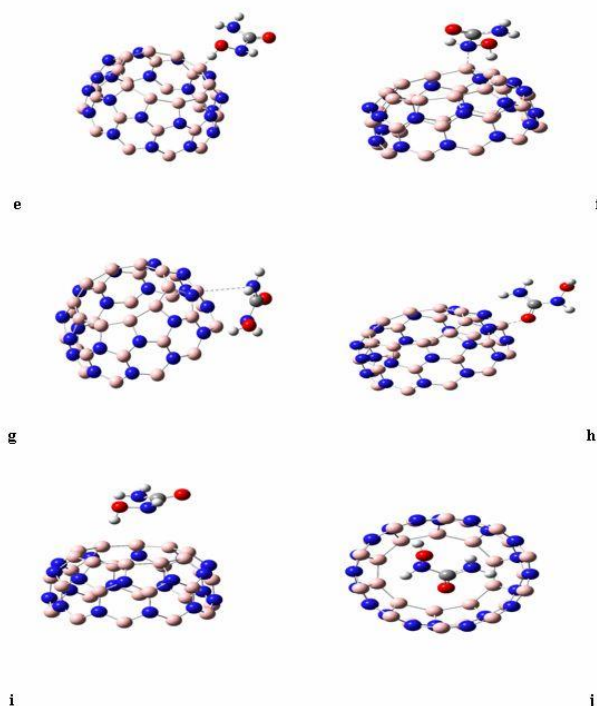
Molecule	ΔG_f	ΔH_f	$D_0(\text{M})$	E (thermal)
$\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$	-۸۱۶۵۱۹/۹۹۸	-۷۹۰۱۱۴/۸۶۶	۴۴۶۷/۱۱۵	۱۹۳
$\text{B}_{12}\text{N}_{12}$	-۲۵۱۷۰۵۳/۷۲۳	-۲۵۱۷۹۷۶/۴۱	۱۶۸۴۵/۶۱	۳۶۵/۳۳
$\text{B}_{30}\text{N}_{20}$	-۴۸۹۷۵۴۷/۳۱۴	-۴۸۹۹۴۹۹/۱۷۱	۴۹۷۸۰/۴۰	۱۰۲۸

جدول ۲: مقادیر انرژی‌های کل، انرژی‌های HOMO، LUMO و شکاف HOMO-LUMO (انرژی گپ)، سختی شیمیایی، ضریب الکتروفیلیسیته، الکترون‌خواهی و ممان دوقطبی مولکول‌های $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$ ، $\text{B}_{12}\text{N}_{12}$ و $\text{B}_{30}\text{N}_{20}$ در سطح نظری B3LYP/6-31G(d)

Molecule	$\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$	$\text{B}_{12}\text{N}_{12}$	$\text{B}_{30}\text{N}_{20}$
E_{tot} (kJ/mol)	-۷۸۸۷۵۲/۷۱	-۲۵۱۰۳۵۸/۶۹۸	-۴۸۳۴۸۵۸/۲۵
HOMO (eV)	-۶/۹۶۴	-۷/۷۰۸	-۴/۳۷۹
LUMO (eV)	۰/۹۶۳	-۰/۸۶۷	-۳/۵۱۱
E_{gap}	۷/۹۲۷	۶/۸۴۱	۰/۸۶۸
η	۳/۹۶۳۵	۳/۴۲۰۵	۰/۴۳۴
μ	-۳/۰۰۰۵	-۴/۲۸۷۵	-۳/۹۴۵
ω	۱/۱۳۶	۲/۶۸۷	۱۷/۹۳۰
EA	-۰/۹۶۳	۰/۸۶۷	۳/۵۱۱
Dipole Moment (Debye)	۳/۴۵۴۱	۰/۰۰۰۰	۵/۱۱۶۹

بررسی انرژی جذب کمپلکس‌های حاصل از برهم‌کنش مولکول دارو با نانوساختار $\text{B}_{12}\text{N}_{12}$ در جدول (۲) نشان می‌دهد که فرآیند برهم‌کنش آن‌ها به دلیل مقادیر منفی انرژی جذب، مطلوب و گرماده است. مقایسه این مقادیر نشان می‌دهد که از میان این کمپلکس‌ها، کمپلکس C با مقدار انرژی جذب $۸۴/۰۱۶$ کیلوژول بر مول نسبت به بقیه کمپلکس‌ها منفی‌تر و در نتیجه پایدارتر و مطلوب‌تر است. در واقع پایدارترین حالت برهم‌کنش مولکول دارو با $\text{B}_{12}\text{N}_{12}$ از سمت اتم اکسیژن گروه کربونیل دارو با اتم بور نانوقفس است.

پایداری کمپلکس‌های دارو/ $\text{B}_{12}\text{N}_{12}$ از لحاظ انرژی جذب بدین ترتیب است: $c > d > b > a$



شکل ۳: کمپلکس‌های بهینه‌شده دارو/ $\text{B}_{30}\text{N}_{20}$ در سطح نظری B3LYP/6-31G(d)

با بررسی مقادیر پارامترهای مربوط به ترموشیمیایی مولکول‌های $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$ ، $\text{B}_{12}\text{N}_{12}$ و $\text{B}_{30}\text{N}_{20}$ در جدول (۱) می‌توان گفت که انرژی آزاد گیبس تشکیل و آنتالپی تشکیل نانوقفس $\text{B}_{30}\text{N}_{20}$ در مقایسه با سایر مولکول‌ها منفی‌تر است. بر این اساس، ترتیب پایداری مولکول‌ها از لحاظ انرژی تشکیل بدین صورت است:

$$\text{B}_{30}\text{N}_{20} > \text{B}_{12}\text{N}_{12} > \text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$$

بر اساس پارامترهای مربوط به فعالیت شیمیایی در جدول (۲)، انرژی گپ، سختی شیمیایی، ضریب الکتروفیلیسیته، الکترون‌خواهی و ممان دوقطبی نانوقفس $\text{B}_{30}\text{N}_{20}$ به ترتیب $۰/۸۶۸$ ، $۰/۴۳۴$ ، $۱۷/۹۳۰$ ، $۳/۵۱۱$ الکترون‌ولت و $۵/۱۱۶۹$ دبی است. انرژی گپ و سختی شیمیایی آن نسبت به بقیه مولکول‌ها کمتر و ضریب الکتروفیلیسیته، الکترون‌خواهی و ممان دوقطبی آن بیشتر است. پس بدین ترتیب، این مولکول از لحاظ انرژی تشکیل و انرژی گپ پایدارتر و در نتیجه از رسانایی خوبی برخوردار است و همچنین، به دلیل بالا بودن ضریب الکتروفیلیسیته و الکترون‌خواهی، تمایل آن به پذیرش الکترون زیاد و سرانجام از فعالیت شیمیایی مناسبی برخوردار است.

کمپلکس‌های دارو/ $B_{12}N_{12}$ ، تمامی این کمپلکس‌ها از لحاظ انرژی مطلوب‌تر هستند، به‌خصوص کمپلکس f با مقدار انرژی جذب $18525/528$ - کیلوژول بر مول که در آن مولکول دارو از سمت اتم نیتروژن گروه $-NH$ با اتم بور نانو قفس برهم‌کنش داده است.

ترتیب پایداری این کمپلکس‌ها از لحاظ انرژی جذب بدین صورت است: $f > e > j > h > g > i$

همچنین، فعالیت شیمیایی آن‌ها نیز نسبت به قبل از فرآیند برهم‌کنش، بیشتر شده است. از میان این کمپلکس‌ها، ساختارهای i ، h و e نسبت به بقیه ساختارها از فعالیت شیمیایی خوبی برخوردارند. کمپلکس h با ممان دوقطبی $10/8104$ دبا، بیشترین مقدار ممان دوقطبی را دارد و در نتیجه از قطبیت و انحلال‌پذیری بیشتری برخوردار است. کمپلکس e از کمترین انرژی گپ و سختی شیمیایی برخوردار است و در نتیجه رسانایی آن بیشتر است که مقادیر آن‌ها به ترتیب $3/164$ و $1/582$ الکترون‌ولت است. این ساختار بعد از کمپلکس h بیشترین مقدار ممان دوقطبی را دارد و پس از کمپلکس f منفی‌ترین مقدار انرژی جذب را دارا است که مقادیر آن‌ها به ترتیب $10/2502$ دبا و $18512/400$ - کیلوژول بر مول است و همچنین واکنش‌پذیری و توانایی آن در پذیرش الکترون تا حدی بالا است. کمپلکس i نیز بالاترین ضریب الکتروفیلیسیته و الکترون‌خواهی را دارد و در نتیجه، واکنش‌پذیری و توانایی آن در پذیرش الکترون بیشتر است.

ممان دوقطبی این کمپلکس‌ها طبق روند زیر افزایش می‌یابد: $h > e > f > i > g > j$ با توجه به نتایج به‌دست‌آمده می‌توان گفت که کمپلکس e از لحاظ انرژی و فعالیت شیمیایی، پایدارترین و مناسب‌ترین کمپلکس‌های دارو/ $B_{30}N_{20}$ است.

طبق نتایج جدول (۳)، فعالیت شیمیایی کمپلکس‌های دارو/ $B_{12}N_{12}$ نسبت به قبل از فرآیند برهم‌کنش این دو مولکول باهم، بهتر و مطلوب‌تر شده است. زیرا انرژی گپ و سختی شیمیایی این کمپلکس‌ها نسبت به هر یک از مولکول‌های دارو و $B_{12}N_{12}$ کاهش و در نتیجه رسانایی آن‌ها افزایش یافته است. ضریب الکتروفیلیسیته و الکترون‌خواهی کمپلکس‌ها در مقایسه با مولکول‌های شرکت‌کننده در واکنش، افزایش و در نتیجه واکنش‌پذیری و تمایل آن‌ها به پذیرش الکترون بیشتر شده است. مقادیر انرژی گپ، سختی شیمیایی، ضریب الکتروفیلیسیته، الکترون‌خواهی و ممان دوقطبی برای کمپلکس c به ترتیب $5/810$ ، $2/905$ ، $2/341$ ، $0/783$ الکترون‌ولت و $10/7278$ دبا است.

افزایش ممان دوقطبی برای کمپلکس‌های دارو/ $B_{12}N_{12}$ بدین صورت است: $c > d > b > a$

ممان دوقطبی مولکول $CH_4N_2O_2$ برابر $3/4541$ دبا است که با قرار گرفتن بر سطح $B_{12}N_{12}$ مقدار آن افزایش و در نتیجه قطبیت و انحلال‌پذیری نانودارو بیشتر شده است.

جدول ۳: مقادیر انرژی‌های جذب، HOMO، LUMO، شکاف HOMO-LUMO (انرژی گپ)، سختی شیمیایی، ضریب الکتروفیلیسیته، الکترون‌خواهی و ممان دوقطبی کمپلکس‌های $B_{12}N_{12}/Drug$ در سطح نظری B3LYP/6-31G(d)

Complex	a	b	c	d
E_{ads} (kJ/mol)	-36/757	-63/012	-84/016	-73/514
HOMO (eV)	-7/327	-7/091	-6/593	-7/097
LUMO (eV)	-0/540	-0/591	-0/783	-0/368
E_{gap}	6/787	6/50	5/810	6/729
η	3/3935	3/250	2/905	3/3645
μ	-3/9335	-3/841	-3/688	-3/7325
ω	2/280	2/270	2/341	2/070
EA	-0/540	-0/591	-0/783	-0/368
Dipole Moment (Debye)	3/6857	4/7050	10/7278	5/7533

طبق جدول (۴) با توجه به نزدیک بودن مقادیر انرژی جذب کمپلکس‌های حاصل از برهم‌کنش مولکول دارو و $B_{30}N_{20}$ به همدیگر و منفی‌تر بودن مقادیر انرژی آن‌ها نسبت به

همچنین، در این پژوهش اثرات همسانگردی، ناهمسانگردی و جابه‌جایی شیمیایی (Chemical Shift) در کمپلکس‌های Drug/B₃₀N₂₀ (e) و Drug/B₁₂N₁₂ (c) با استفاده از دستور NMR=GIAO مورد مطالعه قرار گرفته است.

نتایج حاصل از طیف‌نگاری رزونانس مغناطیس هسته‌ای (NMR) در جداول (۶) و (۷) نشان می‌دهد که در کمپلکس Drug/B₁₂N₁₂ (c) بیشترین مقدار جابه‌جایی متعلق به اتم اکسیژن گروه کربونیل با مقدار ۱۶۹/۷۵۱ ppm است. در حالی که اتم اکسیژن گروه -OH در ناحیه ۸۷/۲۷۷۳ ppm ظاهر می‌شود. منفی‌ترین مقدار جابه‌جایی هم مربوط به اتم بور در نانو ساختار B₁₂N₁₂ که مقدار آن ۸/۸۶۶۱ ppm است و به اتم اکسیژن گروه کربونیل متصل شده است.

علامت منفی در جابه‌جایی شیمیایی نشان می‌دهد که اثر پوششی در آن مولکول خاص، بیشتر از مولکول مرجع است و مقدار مثبت، اثر پوششی کمتری را نسبت به مولکول مرجع نشان می‌دهد. بیشترین مقدار ناهمسانگردی، متعلق به اتم اکسیژن گروه -C=O با مقدار ۲۳۳/۳ ppm است که نسبت به اتم اکسیژن گروه -OH در میدان مغناطیسی ضعیف‌تری ظاهر می‌شود.

در کمپلکس Drug/B₃₀N₂₀ (e) مثبت‌ترین و منفی‌ترین مقدار جابه‌جایی را اتم‌های اکسیژن گروه کربونیل و بور نانو ساختار B₃₀N₂₀ دارا هستند که مقادیر آن‌ها به ترتیب، ۳۱۳/۹۲۴ ppm و -۱۷/۷۷۷۱ است. همچنین، بیشترین و کمترین مقدار ناهمسانگردی نیز متعلق به اتم‌های اکسیژن گروه کربونیل و هیدروژن گروه -NH است و مقادیر آن‌ها به ترتیب، ۴۶۴/۶۵ و ۴/۸۸ است. در واقع اتم اکسیژن گروه کربونیل در مقایسه با اتم اکسیژن گروه -OH به دلیل اثرات ناهمسانگردی بیشتر، در میدان مغناطیسی پایین‌تر ظاهر می‌شود [۳۰ و ۱۵].

بدین ترتیب با مقایسه پارامترهای NMR مربوط به کمپلکس‌های Drug/B₃₀N₂₀ و Drug/B₁₂N₁₂ می‌توان به این نتیجه رسید که مقادیر جابه‌جایی شیمیایی و اثرات ناهمسانگردی نانوداروی B₃₀N₂₀/HC نسبت به نانوداروی B₁₂N₁₂/HC بیشتر است.

جدول ۴: مقادیر انرژی‌های جذب، HOMO، LUMO و شکاف HOMO-LUMO (انرژی گپ)، سختی شیمیایی، ضریب الکتروفیلیسته، الکترون‌خواهی و ممان دوقطبی کمپلکس‌های Drug/B₃₀N₂₀ در سطح نظری B3LYP/6-31G(d)

Complex	e	f	g	h	i	j
E _{ads} (kJ/mol)	-۱۸۵۱۲/۴۰۰۵	-۱۸۵۲۵/۵۲۸	-۱۸۴۶۷/۷۶۷	-۱۸۴۸۰/۸۹۴۵	-۱۸۴۶۵/۱۴۱۵	-۱۸۴۸۳/۵۲
HOMO (eV)	-۶/۲۶۲	-۶/۳۵۴	-۶/۵۰۹	-۶/۰۴۷	-۶/۶۴۵	-۶/۵۱۸
LUMO (eV)	-۳/۰۹۹	-۳/۰۰۳	-۳/۰۰۳	-۲/۸۵۲	-۳/۳۴۰	-۳/۱۶۰
E _{gap}	۳/۱۶۴	۳/۳۵۱	۳/۵۰۶	۳/۱۹۵	۳/۳۰۵	۳/۳۵۸
η	۱/۵۸۲	۱/۶۷۵۵	۱/۷۵۳	۲/۱۹۵	۱/۶۵۲۵	۱/۶۷۹
μ	-۴/۶۸۱	-۴/۶۷۸۵	-۴/۷۵۶	-۴/۴۲۹۵	-۴/۹۹۲۵	-۴/۸۳۹
ω	۶/۹۲۵	۶/۵۳۱	۶/۴۵۲	۲/۰۹۸	۷/۵۴۲	۶/۹۷۳
EA	۲/۰۹۹	۲/۰۰۳	۲/۰۰۳	۲/۸۵۲	۲/۳۴۰	۲/۱۶۰
Dipole Moment (Debye)	۱۰/۲۵۰۲	۵/۵۲۱۶	۴/۷۷۶۴	۱۰/۸۱۰۴	۵/۳۶۹۶	۷/۲۲۰۱

بر اساس نتایج جدول (۵)، به‌طور کلی مقادیر انرژی آزاد گیبس تشکیل و آنتالپی تشکیل، داروی هیدروکسی کاربامید در حضور نانوقفس‌های B₃₀N₂₀ و B₁₂N₁₂ در مقایسه با قبل از فرآیند جذب، منفی‌تر است، که این نشان‌دهنده پایداری مولکول دارو در حضور نانو ساختارهای B₃₀N₂₀ و B₁₂N₁₂ است. بررسی مقادیر نشان می‌دهد که این پایداری در حضور نانوقفس B₃₀N₂₀ بیشتر از نانوقفس B₁₂N₁₂ است.

جدول ۵: پارامترهای ترموشیمیایی نسبی (kJ/mol) برای کمپلکس‌های Drug@B₃₀N₂₀ و Drug@B₁₂N₁₂ در سطح نظری B3LYP/6-31G(d)

Molecule	ΔG _f	ΔH _f	D ₀ (M)	E (thermal)
Drug@B ₁₂ N ₁₂ (a)	-۳۳۱۴۳۳۱/۲	-۳۳۱۵۶۷/۴۳۶	۲۱۳۶۴/۷۰	۵۶۶
Drug@B ₁₂ N ₁₂ (b)	-۳۳۱۴۵۴۶/۷۲۲	-۳۳۱۵۷۸۹/۷	۲۱۳۸۹/۹۵	۵۶۸/۲
Drug@B ₁₂ N ₁₂ (c)	-۳۳۱۴۴۸۷/۷۸	-۳۳۱۵۷۲۶/۳۴۱	۲۱۴۱۴/۶۴	۵۶۶/۱۴
Drug@B ₁₂ N ₁₂ (d)	-۳۳۱۴۵۰۵/۷۶۴	-۳۳۱۵۷۴۵	۲۱۴۰۳/۰۷۶	۵۶۷
Drug@B ₃₀ N ₂₀ (e)	-۵۷۰۶۹۱۸/۰۷۵	-۵۷۰۸۰۵۹/۰۶۵	۵۴۳۱۱/۰۹۳	۱۲۳۳/۸۴
Drug@B ₃₀ N ₂₀ (f)	-۵۶۷۶۱۳۱/۴۶۲	-۵۶۷۷۲۸۹/۳۴۴	۲۳۴۲۷/۳۴	۱۲۳۳/۳۳
Drug@B ₃₀ N ₂₀ (g)	-۵۶۷۶۰۵۶/۵۷	-۵۶۷۷۲۱۳/۴۴۴	۲۳۳۵۱/۹۱	۱۲۳۳/۰۷
Drug@B ₃₀ N ₂₀ (h)	-۵۶۷۵۹۱۸/۷۹۷	-۵۶۷۷۰۷۷/۸۴۲	۲۳۳۸۰/۳۹	۱۲۳۳/۳۶۲
Drug@B ₃₀ N ₂₀ (i)	-۵۶۳۸۲۵۴/۲۶۶	-۵۶۳۹۴۱۶/۴۷	۵۲۴۰/۴۹۸	۸۹۴/۴۲
Drug@B ₃₀ N ₂₀ (j)	-۵۶۷۳۵۰۰/۷۱۱	-۵۶۷۴۳۵/۷۹۹	۲۳۳۴۲/۰۵۰	۱۲۳۳/۷۷

جدول ۶: پارامترهای رزونانس مغناطیسی هسته‌ای در پایدارترین کمپلکس

Drug/B₁₂N₁₂

ادامه جدول ۷

Atom	Chemical Shift	Isotropic / Anisotropic	Atom	Chemical Shift	Isotropic / Anisotropic
N31	۱۴۲/۶۳۳	۱۱۲/۳۵ / ۲۲۸/۳	N46	۱۳۹/۳۱۷	۱۱۵/۶۶ / ۲۲۵/۹۶
B32	۱۱/۳۳۰۳	۸۲/۲۴ / ۲۶/۰۹	B47	۲۰/۴۲۰۱	۷۳/۰۸ / ۴۸/۲۸
N33	۱۸۲/۴۷۶	۷۲/۵ / ۲۴۶/۹۶	B48	۲۰/۶۲۳۵	۷۲/۸۸ / ۴۷/۸۷
B34	۴۱/۸۸۷۱	۵۱/۶۲ / ۹۷/۷۷	N49	۱۷/۱۷۷	۱۱۵/۴۴ / ۲۲۶/۴۹
B35	۴۱/۶۷۵۷	۵۱/۸۶ / ۹۸/۴	B50	۱۱/۱۴۵۴	۸۲/۴ / ۲۸
N36	۱۸۷/۳۷۴	۶۷/۷۲ / ۲۵۵/۲۱	N51	۱۸۷/۳۷۴	۶۷/۷ / ۲۵۵/۴۹
B37	۱۰/۹۸۳۵	۸۲/۵۲ / ۲۷/۸۵	B52	۱۱/۱۴۵۴	۸۲/۴۳ / ۲۸/۲۲
N38	۱۰/۳۵۸	۱۱۵/۳۶ / ۲۲۶/۸۷	N53	۱۳۹/۷۸۷	۱۱۵/۱۹ / ۲۲۶/۱۳
B39	۱۹/۸۸۶۲	۷۳/۶۲ / ۴۷/۷۳	B54	۲۰/۵۵۹۵	۷۲/۹۸ / ۴۸/۱۸
N40	۱۳۶/۹۰۵	۱۱۸/۰۷ / ۲۲۶/۵۴	B55	۲۰/۵۵۹۵	۷۲/۹۵ / ۴۸/۱۹
B41	۱۱/۳۳۰۳	۸۲/۱۹ / ۲۷/۹۳	N56	۱۳۹/۷۸۷	۱۱۵/۳۷ / ۲۲۵/۹۷
N42	۱۸۷/۶۵۵	۶۷/۳۲ / ۲۵۴/۴۱	N57	۱۴/۲۵	۱۱۴/۷۳ / ۲۲۶/۵۱
B43	۴۱/۶۷۵۷	۵۱/۸۵ / ۹۸/۰۹	B58	۲۰/۴۲۰۱	۷۳/۰۸ / ۴۸/۴۵
N44	۱۸۷/۱۷۲	۶۷/۸ / ۲۵۵/۷۷	B59	۲۰/۴۲۰۱	۷۳/۰۷ / ۴۸/۳۴
B45	۱۰/۹۸۳۵	۸۲/۴۹ / ۲۸/۱۷			

Atom	Chemical Shift	Isotropic / Anisotropic	Atom	Chemical Shift	Isotropic / Anisotropic
B4	۲۰/۴۲۵۹	۷۳/۰۸ / ۳۱/۵۷	N14	۱۳۲/۹۷۵	۱۳۱ / ۱۲۶/۲
B1	۱۹/۷۸۱۵	۷۳/۷۲ / ۳۹/۲۴	N20	۱۲۰/۵۷	۱۳۴/۴ / ۱۳۴/۷۵
B2	۱۹/۲۰۴۴	۷۴/۳ / ۳۹/۳	N21	۱۱۹/۶۹۴	۱۳۵/۲۹ / ۱۴۱/۷۵
B3	۱۸/۶۶۹۶	۷۳/۸۴ / ۳۸/۴۶	N19	۱۲۰/۴۶۵	۱۳۴/۵۱ / ۱۱۵/۳۳
B10	۱۸/۲۱۲۵	۷۵/۳ / ۳۷/۸۷	N9	۱۳۴/۱۶۴	۱۳۰/۸۱ / ۱۳۷/۰۲
B13	۱۷/۸۷۰۸	۷۵/۶۳ / ۳۷/۵	N8	۱۲۵/۲۹۸	۱۲۹/۶۸ / ۱۲۸/۵۷
B15	۱۷/۳۰۸۲	۷۶/۲ / ۴۰/۳۳	N7	۱۲۷/۴۹۳	۱۲۷/۴۹ / ۱۳۱/۴
B16	۱۶/۸۲۴۷	۷۶/۶۸ / ۳۹/۳	N22	۱۰۸/۵۴۵	۱۴۶/۴۳ / ۱۲۳/۱۸
B18	۱۶/۳۲۷۶	۷۷/۰۷ / ۳۵/۸۸	N27	۸۷/۹۸۹۵	۱۶۶/۹۹ / ۸۱/۸۸
B17	-۸/۸۶۶۱	۱۰۲/۳۷ / ۱۴/۴۶	C25	۱۵۵/۱۶۴	۳۴/۵ / ۹۷/۵۷
B11	۱۷/۷۶۵۹	۷۵/۴ / ۳۹/۳	H32	۹/۲۲۷۷	۲۲/۹۶ / ۱۸/۸۶
B12	۱۸/۱۱	۷۵/۷۴ / ۴۰/۴۱	H29	۶/۱۶۵۶	۲۶/۰۲ / ۵/۹۷
N26	۱۴۴/۴۶۴	۱۱۰/۵۱ / ۶۶/۶	H31	۵/۳۱۴۹	۲۶/۸۷ / ۷/۸۹
N5	۱۳۱/۱۲۱	۱۲۳/۸۶ / ۱۳۰/۳	H33	۴/۱۰۲	۲۸/۰۸ / ۱۶/۳۳
N6	۱۲۸/۲۸۵	۱۲۶/۷ / ۱۳۱/۱	O28	۱۶۹/۷۵۱	۱۴۲/۱۲ / ۲۳۳/۳
N24	۱۲۶/۳۶۲	۱۲۸/۶۲ / ۱۲۹/۹	O30	۸۷/۳۷۷۳	۲۳۴/۶ / ۱۲۸/۲۱

۴- نتیجه گیری

در این پژوهش، برهم‌کنش داروی هیدروکسی کاربامید (CH₄N₂O₂) از جهات متفاوت با نانوقفس‌های B₁₂N₁₂ و B₃₀N₂₀ به روش DFT و در سطح نظری B3LYP/6-31G(d) با نرم‌افزار گوسین ۰۹ محاسبه و مورد مطالعه قرار گرفت.

نتایج نشان داد که داروی هیدروکسی کاربامید در هر دو نانوقفس پایدار است. زیرا همه انرژی‌های تشکیل و انرژی‌های جذب به‌دست‌آمده منفی هستند و این نشان می‌دهد که برهم‌کنش مولکول دارو با نانو قفس‌های بورنیتريد فرآیندی مطلوب است. مقایسه مقادیر انرژی و پارامترهای مربوط به فعالیت شیمیایی کمپلکس‌های حاصل از برهم‌کنش مولکول دارو با نانو-قفس‌های B₁₂N₁₂ و B₃₀N₂₀ نشان می‌دهد که کمپلکس‌های دارو/B₃₀N₂₀، به‌خصوص کمپلکسی که در آن مولکول دارو از سمت اتم اکسیژن گروه -OH- به اتم بور نانو ساختار نزدیک شده است، به دلیل انرژی جذب منفی‌تر، رسانایی، قطبیت و قابلیت بالا در پذیرش الکترون به‌عنوان یکی از پایدارترین و مناسب‌ترین کمپلکس‌های دارو/بورنیتريد است که این امر تأییدی بر برهم‌کنش بیشتر دارو از سمت اتم اکسیژن گروه -OH- با اتم بور

جدول ۷: پارامترهای رزونانس مغناطیسی هسته‌ای در پایدارترین کمپلکس

Drug/B₃₀N₂₀

Atom	Chemical Shift	Isotropic / Anisotropic	Atom	Chemical Shift	Isotropic / Anisotropic
H1	۶/۰۹۸۵	۲۶/۰۹ / ۴/۸۸	N16	۱۳۴/۹۷۵	۱۳۰ / ۱۵۵/۱۶
C2	۱۴۳/۳۴۹	۴۶/۳۲ / ۷۴/۸	B17	۵۳/۶۶۳۸	۳۹/۸۴ / ۱۱۲/۹۴
H3	۵/۵۳۵۱	۲۶/۶۵ / ۶/۲۲	B18	۴۱/۸۸۷۱	۵۱/۶ / ۹۸/۲۴
H4	۳/۷۹۷	۲۸/۳۹ / ۱۱/۶۶	N19	۱۸۴/۰۲۶	۷۰/۹۵ / ۲۴/۸/۱
N5	۱۴۶/۸۴	۱۰۸/۱۴ / ۴۷/۹۸	N20	۱۳۲/۲۰۲	۱۱۱/۷۸ / ۲۲۸/۸۳
N6	۷۳/۴۰۵۱	۱۸۱/۵۷ / ۷۱/۸۵	N21	۱۳۷/۳۳۳	۱۱۷/۶۵ / ۲۲۶/۹۲
O7	۳۱۳/۹۲۴	-۲/۰۵ / ۴۶۴/۶۵	B22	۱۳/۵۸۷۷	۷۹/۹۲ / ۲۸/۸۴
O8	۱۴۶/۷۲۹	۱۶۵/۱۵ / ۲۰۶/۹۴	N23	۱۹۲/۶۲	۶۲/۳۶ / ۲۵۷/۳۳
H9	۶/۶۲۰۶	۲۵/۵۷ / ۱۱/۹۶	B24	۴۰/۴۰۷۳	۵۳/۱ / ۹۱/۸۴
B10	۵۱/۰۹۱۶	۴۲/۴۱ / ۱۰۸/۹۲	B25	۴۱/۶۷۵۷	۵۱/۸۳ / ۹۸/۳۹
N11	۱۹۰/۹۳۷	۶۴/۰۴ / ۲۵۱/۲۵	N26	۱۸۷/۶۵۵	۶۷/۳۶ / ۲۵۴/۹۲
B12	-۱۷/۷۷۷۱	۱۱۱/۲۸ / ۱۵/۳۴	B27	۱۱/۱۴۵۴	۸۲/۳۶ / ۲۷/۵۹
B13	۴۱/۹۶۸۴	۵۱/۵۴ / ۹۴/۵۴	B28	۱۹/۵۵۳۸	۷۳/۹۵ / ۴۶/۰۲
B14	۱۳/۷۹۷۶	۷۹/۷ / ۳۹/۳۷	B29	۱۹/۸۳۳۷	۷۳/۶۷ / ۴۷/۲۲
B15	۱۱/۳۳۰۳	۸۲/۱۷ / ۲۶/۲۵	B30	۲۰/۵۵۹۵	۷۲/۹۴ / ۴۷/۲۳

تحقیقات نانو بیوتکنولوژی، دانشگاه فنی نوشیروانی مازندران، بابل، صفحات ۷-۱، ۱۳۸۶.

[4] S. Mishra, "Nanotechnology in medicine", *Indian Heart Journal*, 68, 437-439, 2016.

[5] T. Georgelin, S. Bombard, J. Siaugue, V. Cabuil, "Nanoparticle-mediated delivery of bleomycin", *Angewandte Chemie*, 122, 9081-9085, 2010.

[6] Y. Xu, Y. Lin, L. Zhuang, J. Lin, J. Lv, Q. Haung, J. Sun, "Bleomycin loaded magnetite nanoparticles functionalized by polyacrylic acid as a new antitumoral drug delivery system", *BioMed research international*, 2013, 1-5, 2013.

[7] S. Feng, H. Zhang, T. Yan, D. Huang, C. Zhi, H. Nakanishi, X. D. Gao, "Folate-conjugated boron nitride Nano spheres for targeted delivery of anticancer drugs", *International journal of nano medicine*, 11, 4573-4582, 2016.

[8] S.A. Rizvi, and A.M. Saleh, "Applications of Nano particle Systems in Drug Delivery", *Saudi Pharmaceutical Journal*, 26, 64-70, 2018.

[9] F. Alexis, J.W. Rhee, J.P. Richie, A.F. Radovic-Moreno, R. Langer, O.C. Farokhzad, "New frontiers in nanotechnology for cancer treatment", *Urologic Oncology: seminars and Original Investigations*, 26, 74-85, 2008.

[10] A.Z. Wang, F. Gu, L. Zhang, J.M. Chan, A. Radovic-Moreno, M.R. Shaikh, O.C. Farokhzad, "Biofunctionalized targeted nanoparticles for therapeutic applications", *Expert opinion on biological therapy*, 8, 1063-1070, 2008.

[۱۱] ه. رفیعی تبار، "فناوری نانو و کاربردهای آن در پزشکی و داروسازی"، مجله پژوهشی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم

موجود در سطح نانوقفس است. پس بنابراین، می‌توان آن را به‌عنوان یک نانوداروی مناسب برای برهم‌کنش با سلول‌های سرطانی در نظر گرفت.

با توجه به روند موردنظر در این پژوهش، طبیعی است که رهیافت‌هایی برای ادامه و نوآوری‌هایی در این نوع مطالعات، به حضور مخاطب ارائه گردد. در این راستا پیشنهاد می‌شود که این مطالعه به روش دینامیک مولکولی (MD) در سطح نرم‌افزارهای شبیه‌سازی نیز بررسی شود تا امکان طراحی دارویی آن و کاربرد بهتر داروی هیدروکسی کاربامید در آینده تسهیل یابد و همچنین نتایج آن با نتایج روش DFT مقایسه شود.

امید است با انجام پژوهش‌های مستمر و کاربردی در زمینه طراحی نانو حامل‌ها و گذراندن مراحل آزمایشگاهی آن‌ها، نانو-ساختارها به‌خصوص نانو ساختارهای بورنیتريد بتوانند به‌عنوان یک حامل کارآمد و با تأثیرات بهتر در درمان سرطان، پا به عرصه تولید و مصرف بگذارند.

تشکر و قدردانی

این پژوهش با حمایت مرکز تحقیقات محاسبات ابری (HPCRC) - دانشگاه صنعتی امیرکبیر به شماره قرارداد ISI-DCE-DOD-Cloud-700101-3299 انجام شده است که بدین‌وسیله نویسندگان این مقاله، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نمایند.

مراجع

[۱] س. هنری، م. ملک‌زاده، "نانو داروها و درمان هدفمند سرطان از مبانی تا کاربرد"، ساری، انتشارات شلفین، معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران، چاپ اول، صفحات ۲۰۷-۱، ۱۳۹۱.

[۲] م. رضایت، س. سرکار، ا. امانی، ر. فریدی مجیدی، "نانو فناوری پزشکی"، تهران، سازمان چاپ و انتشارات دانشگاه آزاد اسلامی با همکاری واحد علوم دارویی، چاپ دوم، صفحات ۲۵۸-۱، ۱۳۹۴.

[۳] ز. بابایی، م. جهانشاهی، م.ح. صنعتی، "ساخت و بهینه‌سازی نانو ذرات ژلاتین به‌عنوان حامل‌های دارویی"، آزمایشگاه

- DFT study”, Computational and Theoretical Chemistry, 1117, 61-80, 2017.
- [20] S. Onsori, and E. Alipour, “A computational study on the cisplatin drug interaction with boron nitride nanocluster”, Journal of Molecular Graphics and Modelling, 79, 223-229, 2018.
- [21] E. Vessally, M.D. Esrafil, R. Nurazar, P. Nematollahi, A. Bekhradnia, “A DFT study on electronic and optical properties of aspirin-functionalized B12N12 fullerene-like nanocluster”, Structural Chemistry, 28, 735-748, 2017.
- [22] M. Monajjemi, M. Jafari Azan, F. Mollaamin, “Density functional theory study on B30N20 nanocage in structural properties and thermochemical outlook”, Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures, 21, 503-515, 2013.
- [23] A.S. Boyd, and K.H. Neldner, “Hydroxyurea therapy”, Journal of the American Academy of Dermatology, 25, 518-524, 1991.
- [24] M. Karimi, “Hydroxyurea in the management of thalassemia intermedia”, Hemoglobin, 33, 177-182, 2009.
- [25] M.L. Randi, E. Ruzzon, F. Tezza, G. Luzzatto, F. Fabris, “Toxicity and side effects of hydroxyurea used for primary thrombocythemia”, Platelets, 16, 181-184, 2005.
- [26] E. Lewars, “introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics”, Computational chemistry, Second Edition, 1-681, 2011.
- [۲۷] م. غریبی، م. مطلبی پور، “مبانی و کاربردهای شیمی محاسباتی همراه با آموزش نرم‌افزارهای Gaussian, HyperChem & AIM, GaussView” تهران، انتشارات اندیشه سرا، چاپ سوم، صفحات ۱-۳۰۷، ۱۳۹۵.
- [۲۸] م. منجمی، “کوانتوم کاربردی”، تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، جلد دوم، چاپ اول، صفحات ۱-۹۰۹، ۱۳۸۸.
- پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، شماره ۲، صفحات ۱۱۵-۱۱۱، ۱۳۸۴.
- [12] S. Bose, “Nano Drug Delivery System in Pharmacy and Chemistry Review”, Journal of Pharmacy and Biological Sciences, 10, 1-6, 2015.
- [13] X. Zhang, H.L.H. Ng, A. Lu, C. Lin, L. Zhou, G. Lin, H. Zhang, “Drug delivery system targeting advanced hepatocellular carcinoma: Current and future”, Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 12, 853-869, 2016.
- [۱۴] د. فرمان زاده، ح. رضایی‌نژاد، “جذب آفت‌کش‌های اورگانوفسفره‌ای پاراتیون و کلرپیریفوس با نانولوله‌های بورنیتريد دوپه شده با آهن؛ یک مطالعه نظری”، مجله علمی-پژوهشی شیمی کاربردی، شماره ۴۴، صفحات ۱-۱۸، ۱۳۹۶.
- [۱۵] ز. سلیمانی اصل، ا. شاملی، ا. بلالی، م. قل قاسمی، “بررسی داروی ضد سرطان جمسیتاین روی سطح نانولوله بورنیتريد بر اساس ویژگی الکترونی، انرژی جذب، رزونانس مغناطیس هسته، رزونانس چهار قطبی هسته‌ای و دانسیته حالت”، مجله شیمی کوانتومی و اسپکتروسکوپی، شماره ۲۱، صفحات ۳۹-۲۹، ۱۳۹۶.
- [16] M. Mirzaei, M. Yousefi, “Chemical shielding properties for BN, BP, AlN, and AlP nanocones: DFT studies”, Superlattices and Microstructures, 51, 809-813, 2012.
- [۱۷] ا.وصالی، ز. امیرزاده، خ. دیده بان، “مطالعه برهمکنش منوترین های خطی با نانوذره بورنیتريد (B₁₂N₁₂)”، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، شماره ۴، صفحات ۱۹-۱۱، ۱۳۹۵.
- [18] M.B. Javan, A. Soltani, Z. Azmoodeh, N. Abdolahi, N. Gholami, “A DFT study on the interaction between 5-fluorouracil and B12N12 nanocluster”, RSC Advances, 6, 104513-104521, 2016.
- [19] M. Hesabi, and R. Ardakani, “Interaction between anti-cancer drug hydroxycarbamide and boron nitride nanotube: A long-range corrected

[۲۹] م. منجمی، "DFT در شیمی کوانتوم"، تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، چاپ اول، صفحات ۴۵۴-۱، ۱۳۹۰.

[۳۰] ر. اسم خانی، "توسعه روش‌های ریاضی DFT با استفاده از پارامترهای شیمی فیزیکی در مولکول‌های پلی اتمی بورنیتريد در توابع همبستگی و توابع تعویض"، پایان‌نامه دکترای تخصصی شیمی فیزیک، دانشکده شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران، صفحات ۱۳۱-۱، ۱۳۹۲.



Study of Chemical Activity and Adsorption Properties of Boron Nitride Nanocages Interaction with Hydroxycarbamide Anticancer Drug by Density Functional Theory Method

A. Omid, R. Esmkhani*

Department of Chemistry, Faculty of Basic Sciences, Islamic Azad University, Khoy, Iran

Abstract: In recent years, great interest has emerged in the development of nanocarriers, especially boron nitride nanostructures for targeted drug delivery. In this research, electronic and adsorption properties of $B_{12}N_{12}$ and $B_{30}N_{20}$ nanocages interacted with hydroxycarbamide, as an anticancer drug are investigated by means of density functional theory (DFT) calculations at the B3LYP/6-31G(d) level of theory. All of the computations were performed using the Gaussian 09 software. The adsorption energy (E_{ads}), formation energy, NMR and chemical activity parameters such as gap energy (E_{gap}), chemical hardness (η), chemical potential (μ), electrophilicity index (ω), electron affinity (EA) and dipole moment were calculated to determine the best adsorption site for the anticancer molecule of hydroxycarbamide in boron nitride nanocages. The results showed that all complexes, especially Drug/ $B_{30}N_{20}$ (e) complexe from the side of group $-OH$ of drug molecule are stable in terms of energy and chemical activity. Finally, their interactions are a favorable process. As a consequence, boron nitride nanocages can be considered as a drug delivery vehicle for the transportation of hydroxycarbamide drug within the biological systems.

Keywords: Boron nitride nanocage, Hydroxycarbamide, Density Functional Theory, $B_{12}N_{12}$, $B_{30}N_{20}$