

مطالعه نظری کپسوله شدن داروی پروپوفول درون نانوحفره‌ی سیکلودکسترین‌ها با استفاده از محاسبات کوانتومی

وحید سخنوران^{۱*}، اسماعیل رضائی سرشت^۲، سید علی طبسی^۲

۱. گروه فیزیک و شیمی، دانشکده علوم پایه و مهندسی، دانشگاه نیشابور، نیشابور، ایران

۲. گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران

اطلاعات مقاله

چکیده



واژه‌های کلیدی:

هارتری فاک، نظریه تابعی چگالی،
محاسبات کوانتومی نیمه تجربی،
کمپلکس میزبان-میهمان،
سیکلودکسترین، پروپوفول

Keywords:

Hartree-Fock,
Density functional theory,
Semi-empirical quantum
calculations,
Host-Guest complex,
Cyclodextrin, Propofol

دریافت: ۱۴۰۳/۱۱/۰۹

پذیرش: ۱۴۰۴/۰۳/۱۲

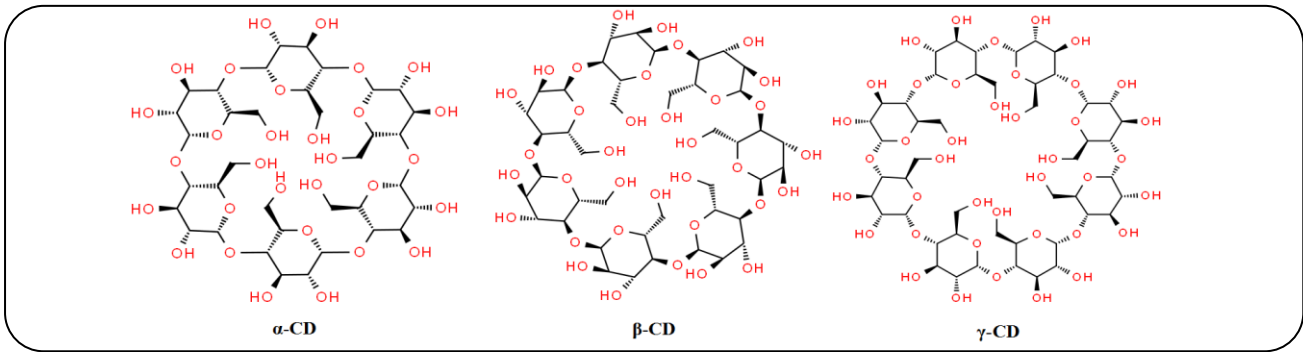
نوع مقاله: علمی - پژوهشی

با توجه به اهمیت موضوع دارورسانی، در این مطالعه از سیکلودکسترین‌ها به عنوان یک میزبان برای تشکیل کمپلکس میزبان-میهمان با داروی پروپوفول (داروی بیهوشی) استفاده شد. همچنین، به دلیل اهمیت پدیده جذب به عنوان اولین عامل در سیستم رهایش دارویی، این پارامتر برای سنجش کارایی سیکلودکسترین‌ها به عنوان حامل‌کننده‌های دارویی، مورد بررسی قرار گرفت. برای مطالعه تاثیر عواملی مانند اندازه حفره بر روی خواص ساختاری و الکترونی سیکلودکسترین‌ها و همچنین کمپلکس آنها با داروی پروپوفول، از محاسبات کوانتومی نیمه تجربی، هارتری-فاک و همچنین محاسبات به روش نظریه تابعی چگالی استفاده شد. مقادیر انرژی جذب داروی پروپوفول بر روی سیکلودکسترین‌های آلفا، بتا و گاما با روش $DFT/6-31G$ و 101.6 و 115.7 (kJ/mol) می‌باشد. این مقادیر نشان می‌دهد که جذب دارو بر روی هر سه نوع سیکلودکسترین مطلوب و دارای پایداری است و بیشترین مقدار جذب بر روی گاما-سیکلودکسترین است که دارای اندازه حفره بزرگتری نسبت به دو نوع دیگر سیکلودکسترین می‌باشد. آنالیز محاسبات AIM و NBO امکان تشکیل پیوند هیدروژنی را بین داروی پروپوفول و سیکلودکسترین‌ها نشان داد. پیوند هیدروژنی تشکیل شده بین داروی پروپوفول و گاما سیکلودکسترین قوی محسوب می‌شود. نتایج نشان داد که محاسبات DFT دقت بیشتری نسبت به محاسبات هارتری-فاک و نیمه تجربی دارند و از بین سه نوع سیکلودکسترین بررسی شده، گاما-سیکلودکسترین مناسب‌ترین میزبان برای داروی پروپوفول می‌باشد.

*عهدہ دار مکاتبات

+E-mail: sokhanvaran@neyshabur.ac.ir

ارجاع: وحید سخنوران، اسماعیل رضائی سرشت، سید علی طبسی، مطالعه نظری کپسوله شدن داروی پروپوفول درون نانوحفره‌ی سیکلودکسترین‌ها با استفاده از محاسبات کوانتومی، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، (۲): ۴۴ تا ۱ (۱۲) (۱۴۰۴).



شکل ۱- ساختار سه سیکلودکسترین متداول

مقدمه

در سالیان گذشته، کاربرد سیستم‌های رهایش دارو که در آن از مواد نانومقیاس برای رهایش راحت‌تر، کنترل شده‌تر و هدفمندتر دارو به بافت‌های هدف استفاده می‌کنند، مورد توجه و توسعه بسیاری قرار گرفته است [۱]. برخی از مزایای مهم نانومواد عبارتند از: نسبت بالای سطح به حجم، امکان شبیه‌سازی شیمیایی و هندسی و توانایی آن‌ها برای تعامل با مولکول‌های زیستی برای ساده‌شدن جذب در غشای سلولی. سیستم‌های نویدبخش دارورسانی در مقیاس نانو شامل نانوذرات و مایسل‌های پلیمری، نانوذرات سیلیکا، لیپوزوم‌ها [۲]، نانوکپسول‌ها، نانولوله‌ها، نانوزل‌ها و دندیرمها [۳] هستند. استفاده از مواد با اندازه بزرگ در دارورسانی، چالش‌های مهمی از جمله ناپایداری درون بدن، حلالیت ضعیف دارو و اثرات نامطلوب مربوط به رهایش هدفمند احتمالی دارو را به‌همراه دارد. بنابراین، استفاده از سیستم‌های دارورسانی جدید بهره‌گیرنده از نانوساختارها برای رهایش هدفمند دارو به قسمت‌های خاص بدن، این مشکلات را براحتی حل می‌کند. از این رو، پرواضح است که بکارگیری نانوساختارها نقش مهمی در فرمول‌بندی‌های دارویی پیشرفته، هدفمند بودن توزیع و رهایش دارو بصورت کنترل شده ایفا می‌کند [۴].

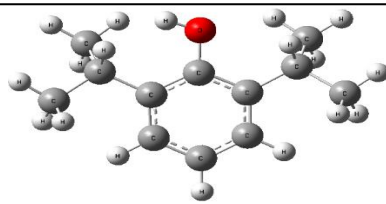
سیکلودکسترین‌ها با داشتن حفره‌های نانو، الیگوساکاریدهای حلقوی متشکل از یک حلقه ماکروسیکلی شامل زیرواحدهای گلوکز (واحدهای گلوکوپیرانوزی متصل شده با پیوندهای آلفا-۱، ۴-گلیکوزیدی) [۵-۷] هستند. آنها همچنین با نام‌های سیکلوآمیلوز، سیکلومالتوز و دکسترین شاردینگر شناخته می‌شوند [۵]. مرسوم‌ترین سیکلودکسترین‌های طبیعی عبارتند از: (۱) آلفا-سیکلودکسترین (α-CD) شامل شش واحد گلوکوپیرانوزی، (۲) بتا-سیکلودکسترین (β-CD) شامل هفت واحد گلوکوپیرانوزی، و (۳) گاما-سیکلودکسترین (γ-CD) شامل هشت واحد گلوکوپیرانوزی [۷-۱۲]. علاوه بر این، سیکلودکسترین‌های حاوی ۹، ۱۰، ۱۱، ۱۲ و ۱۳ واحد گلوکوپیرانوزی نیز گزارش شده‌اند [۱۳]. شکل ۱، ساختار مولکولی سه سیکلودکسترین متداول را نشان می‌دهد.

در ساختار سیکلودکسترین‌ها گروه‌های هیدروکسیل نوع دوم بر روی لبه بالایی (لبه پهن نانوحفره) قرار دارند، در حالی که گروه‌های

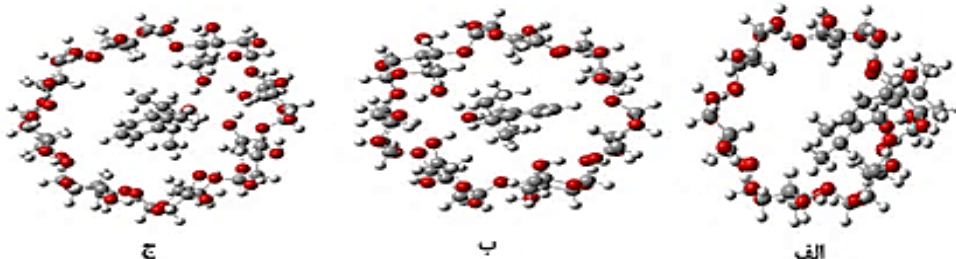
هیدروکسیل نوع اول لبه پایینی (لبه باریک نانوحفره) قرار دارند و چرخش آزاد آنها قطر موثر حفره را کاهش می‌دهد [۸]. بنابراین، درک برهمکنش‌ها و ویژگی‌های ساختاری این نانوحفره‌ها در سطح اتمی، برای توسعه کاربردهای مشتقات سیکلودکسترینی ضروری به‌نظر می‌رسد [۱۴]. سیکلودکسترین‌ها به‌دلیل توانایی در تشکیل انواع کمپلکس‌های میزبان-میهمان و کپسوله کردن مولکول‌ها و نیز به‌دلیل سمیت کم، به‌طور گسترده‌ای در داروسازی [۱۵، ۱۱]، جهت بهبود عملکرد و در دسترس‌پذیری زیستی داروها [۱۶] (افزایش نفوذپذیری، حلالیت و پایداری دارو، بهبود جذب دارو [۱۵]) کنترل رهایش دارو [۱۷] استفاده می‌شوند. حلقه‌های سیکلودکسترین در بسیاری از زمینه‌ها از جمله در صنایع غذایی، آفت‌کش‌ها [۷]، لوازم آرایشی و بهداشتی، محیط زیست، کشاورزی، صنایع شیمیایی و بیوتکنولوژی [۱۷]، صنایع پوشاک، فرآوری شیمیایی نساجی (فرآیندهای پیش‌تصفیه، رنگرزی و تکمیل) کاربرد دارند [۱۰]. علاوه بر این، سیکلودکسترین‌ها برای کاهش یا جلوگیری از تحریک (سوزش) دستگاه گوارش یا چشم، کاهش یا از بین بردن بوها یا طعم‌های نامطبوع، جلوگیری از تداخلات دارویی با مواد افزودنی، یا حتی برای تبدیل روغن‌ها و داروهای مایع به پودرهای میکروکریستالی یا آمورف استفاده می‌شوند [۱۳].

شیمی محاسباتی به‌عنوان ابزاری اساسی در بسیاری از زمینه‌های تحقیقاتی از جمله در صنایع شیمیایی و داروسازی همواره مورد توجه است. استفاده از شیمی محاسباتی سبب درک عمیقی از بسیاری از پدیده‌ها در حوزه‌های صنعتی نظیر مواد شیمیایی، دارویی، متالوژی، ذخیره‌سازی انرژی و الکترونیک است [۱۸]. شیمی محاسباتی به‌دلیل کاهش تعداد آزمایش‌های لازم و صرفه‌جویی در زمان و هزینه‌های تحقیقاتی، در مطالعات دارویی بسیار حائز اهمیت است. لذا مدل‌سازی سامانه‌های دارورسان قبل از انجام هر گونه فعالیت آزمایشگاهی گام مهمی برای انتقال هدفمند دارو است. یکی از مهمترین روش‌های شیمی محاسباتی استفاده از روش DFT^۱ است. زیرا این روش در مقایسه با روش‌های دیگر که دقت و قدرت کمتری دارند، بسیار سریع‌تر است و کیفیت نتایج بدست آمده با این روش به‌نسبت زمان مورد نیاز محاسبات بسیار مناسب است [۱۹]. با استفاده از روش‌های محاسباتی

(۱) Density Functional Theory



شکل ۲- ساختار بهینه‌شده پروپوفول با روش DFT/B3LYP/6-31G



شکل ۳- ساختار بهینه برهمکنش پروپوفول با (الف) آلفا-، (ب) بتا- و (ج) گاما-سیکلودکسترین با روش DFT/B3LYP/6-31G

بین سیکلودکسترین و دارو ضروری است [۳۰]. علاوه بر این، مطالعات محاسباتی به پیش‌بینی برهمکنش‌های مولکولی داروها و توسعه نسل جدیدی از داروها مانند کشف دارو بر پایه هدف و رهایش دارو کمک کرده است [۴].

با توجه به اهمیت موضوع حمل دارو در درمان بیماری‌ها و به منظور به حداقل رساندن عوارض جانبی داروها و افزایش کارایی آنها، تاکنون مطالعات تئوری و تجربی در مورد برهمکنش سیکلودکسترین‌ها با مولکول‌های دارویی انجام شده است [۳۱-۳۴]. بنابراین با توجه به مطالب گفته‌شده بالا، مطالعه برهمکنش (مانند انرژی برهمکنش، تعیین بهترین جایگاه قرار گرفتن دارو در سیکلودکسترین، تأثیر اندازه حفره سیکلودکسترین بر روند دارورسانی) بین دارو و سیکلودکسترین نقش مهمی را در به‌دست آوردن اطلاعات در مورد ترکیب دارو-سیکلودکسترین دارد. بنابراین در این مقاله، خواص الکترونی برهمکنش داروی پروپوفول و سیکلودکسترین‌ها (نوع آلفا، بتا و گاما) با استفاده از محاسبات کوانتومی و با مجموعه پایه مناسب بررسی می‌گردد.

روش‌های محاسباتی

برای انجام محاسبات کوانتومی از نرم افزار Gaussian 09 استفاده شد [۳۵]. ابتدا هر یک از مولکول‌های سیکلودکسترین، داروی پروپوفول و کمپلکس آنها با استفاده از نرم افزار GaussView 5.0 مدل‌سازی شدند. سپس هریک از ساختارهای مورد نظر با روش‌های نیمه‌تجربی، هارتری فاک و نظریه تابعی چگالی بهینه‌سازی شدند که ساختارهای بهینه‌شده فاقد هر گونه فرکانس موهومی است. در ادامه برای بررسی میزان پایداری کمپلکس‌ها از توصیف‌گرهای کوانتومی مثل انرژی برهمکنش، انرژی اوربیتال‌های مولکولی HOMO و LUMO، شکاف انرژی، ممان دوقطبی و سختی شیمیایی در سطوح نظری مختلف استفاده شد. تصاویر مربوط به ساختارهای بهینه‌شده در بالاترین سطح انجام‌شده DFT/B3LYP/6-31G در شکل‌های ۲ و ۳ آورده شده است.

تحقیقات زیادی در مورد بررسی خواص فیزیکوشیمیایی ساختارها [۲۰]، بررسی طیف‌های آنها [۲۱]، بررسی رفتار جذبی مولکول‌های گازی [۲۲] و داروهای مختلف بر روی جاذب‌ها و نیز رهایش آنها انجام گرفته است [۲۳-۲۵]. روش‌های زیادی برای ترکیب کردن دارو با نانوذرها وجود دارد که بعضی از این روش‌ها عبارتند از: ۱- محبوس شدن در یک ماده پلیمری یا کپسوله شدن در هسته نانوذرها ۲- ایجاد پیوندهای شیمیایی بین دارو و پلیمرها، ۳- انکپسوله کردن دارو [۲۶]، ۴- جذب سطحی بر روی سطح نانوذرات مختلفی نظیر نانوذرات کیتوزان [۲۷]، و رهایش دارو با استفاده از نانوکامپوزیت آهن [۲۸] و نانوحامل‌های بر پایه کیتوسان [۲۹].

یک سیستم دارورسانی هدفمند بایستی مورد نیاز دارو را به‌صورت کارآمد و دقیق برای مدت زمان لازم به محل مورد نظر برساند. نانوحامل‌های مختلف به طور مداوم برای غلبه بر خواص نامطلوب مولکول‌های دارو در حال توسعه بوده‌اند. در میان این نانوحامل‌ها، سیکلودکسترین‌ها به دلیل توانایی آنها در تغییر خواص فیزیکی، شیمیایی و زیستی مولکول‌های میهمان از طریق تشکیل کمپلکس [۱۳] توسط برهمکنش واندروالسی و آبگریز [۱۷]، و نیز از نظر خواص زیست‌سازگاری و زیست تخریب‌پذیری، به عنوان گزینه‌های بالقوه مطرح هستند [۱۳]. این نانوحفره‌ها و مشتقات آنها، به دلیل خواص ساختاری منحصر به فرد خود، همواره مورد توجه دانشمندان و محققان در دانشگاه و صنعت هستند. بسیاری از کاربردهای صنعتی سیکلودکسترین‌ها از توانایی آنها در حبس کردن جزئی یا کامل سایر مولکول‌ها خصوصاً ترکیبات آلی، ناشی شده است. آنها همچنین به افزایش حلالیت ترکیبات آلی کم‌محلول یا نامحلول در آب کمک می‌کنند [۱۱]. برای شناسایی و بررسی ساختاری کمپلکس‌های دارو-سیکلودکسترین از تکنیک‌های تجزیه حرارتی، طیف‌سنجی میکروسکوپی و تکنیک‌های کروماتوگرافی استفاده می‌شود. با این حال، توسعه فرمولاسیون دارویی در سیکلودکسترین به شدت زمان‌بر بوده و نیازمند صرف هزینه بالایی در آزمایشگاه است. ایجاد یک روش استاندارد برای بررسی کمپلکس

نتایج و بحث

انرژی برهمکنش

بعد از بهینه‌سازی کلیه پیکربندی‌های حاصل از قرار گرفتن داروی پروپوفول در سیکلودکسترین‌های مختلف، انرژی جذب بین مولکول سیکلودکسترین و دارو برای تمامی پیکربندی‌های ممکن با استفاده از معادله ۱ محاسبه شد.

$$E_{ads} = E_{(Cyclodextrin-drug)} - \{E_{Cyclodextrin} + E_{drug}\} \quad (1)$$

در این رابطه E_{ads} انرژی جذب مولکول دارو و سیکلودکسترین در پیکربندی مورد نظر، $E_{Cyclodextrin}$ انرژی مولکول سیکلودکسترین، E_{drug} انرژی دارو و $E_{(Cyclodextrin-drug)}$ انرژی کمپلکس دارو و سیکلودکسترین می‌باشد. مطابق با معادله فوق ابتدا ساختار دارو و سیکلودکسترین‌ها بطور جداگانه با روش‌های PM3، PM6، AM1، HF/6-31G و DFT/B3LYP/6-31G بهینه‌سازی شدند. سپس دارو در دهانه حفره سیکلودکسترین‌ها قرار داده شده و با استفاده از این روش‌ها بهینه‌سازی شد و با استفاده از معادله ۱ مقادیر انرژی‌های برهمکنش محاسبه شد. در جدول ۱، انرژی‌های برهمکنش تمامی ساختارها در تمامی سطوح محاسباتی به کار رفته در این پژوهش آورده شده است. در این جدول برهمکنش‌ها بصورت زیر نمایش داده شده‌اند.

برهمکنش پروپوفول و آلفا - سیکلودکسترین: A

برهمکنش پروپوفول و بتا - سیکلودکسترین: B

برهمکنش پروپوفول و گاما - سیکلودکسترین: C

مقدار انرژی برهمکنش بر حسب (kJ/mol) آورده شده است. از آنجایی که جذب فرآیندی گرماده است، طبق نتایج جدول و با در نظر گرفتن مقادیر انرژی جذب کمپلکس‌های مختلف سیکلودکسترین-داروی پروپوفول در روش نیمه تجربی، می‌توان نتیجه گرفت که این روش‌ها و روش هارتری فاک برای این محاسبات مناسب نیستند. مقادیر انرژی جذب داروی پروپوفول بر روی سیکلودکسترین آلفا، بتا و گاما در روش DFT و در سطح نظری B3LYP/6-31G به ترتیب برابر با $-1.06/7$ ، $-1.01/6$ و $-1.15/7$ (kJ/mol) می‌باشد. این مقادیر نشان می‌دهد که: (۱) جذب دارو بر روی هر سه نوع سیکلودکسترین مطلوب و دارای پایداری است. (۲) بیشترین مقدار جذب بر روی گاما-سیکلودکسترین است که دارای اندازه حفره بزرگتری نسبت به دو نوع دیگر سیکلودکسترین می‌باشد. (۳) داده‌های جدول روند منظم‌تری را در روش تئوری تابعی چگالی دارند. بنابراین محاسبات DFT نتایج دقیق‌تری در مقایسه با محاسبات هارتری-فاک و نیمه تجربی حاصل می‌کنند.

جدول ۱- انرژی‌های برهمکنش پروپوفول و آلفا، بتا و گاما سیکلودکسترین در سطوح محاسباتی مختلف

Level	A	B	C
PM6	۲۰۹۱/۱	۲۰۷۵/۱	۲۱۱۲/۲
AM1	۲۰۳۶/۹	۱۹۸۶/۱	۱۹۸۶/۷
PM3	۱۹۵۷/۰	۱۹۳۶/۲	۱۹۴۶/۳
HF/6-31G	-۳۰/۳	۱۳/۹	-۱۰۳/۶
DFT/B3LYP/6-31G	-۱۰۱/۶	-۱۰۶/۷	-۱۱۵/۷

جدول ۲ - شکاف انرژی (HLG) (برحسب kJ/mol) ساختارهای بهینه‌شده در سطوح مختلف

Level	A	B	C
PM6	۸۰۶/۲	۸۵۶/۳	۷۷۷/۹
AM1	۹۰۴/۳	۹۰۸/۵	۹۰۱/۲
PM3	۸۹۵/۱	۸۹۵/۱	۸۹۳/۲
HF/6-31G	۱۲۱۱/۳	۱۲۰۴/۸	۱۲۱۵/۱
DFT/B3LYP/6-31G	۵۹۷/۵	۶۰۰/۲	۵۹۱/۱

اوربیتال‌های مولکولی

نظریه اختلال اوربیتال مولکولی، مفهوم کنترل اوربیتال‌های مرزی را در بر می‌گیرد. بنابراین مهم‌ترین برهمکنش‌ها بین یک جفت اوربیتال خاص یعنی بالاترین اوربیتال مولکولی پر شده (HOMO) و پایین‌ترین اوربیتال مولکولی خالی (LUMO) می‌باشد. در این نظریه، برهمکنش میان اوربیتال‌هایی که از نظر انرژی به هم نزدیک هستند، قوی‌تر است و برهمکنش میان اوربیتال‌ها به انرژی نسبی آنها بستگی دارد. هرچه فواصل بین انرژی اوربیتال‌های مرزی کمتر باشد، همپوشانی توابع موج آنها بیشتر می‌شود و نقش آنها در فرآیندهای مولکولی نظیر انتقال الکترون و برهمکنش با میدان خارجی بیشتر می‌گردد و نیز برهمکنش متقابل آن‌ها بزرگتر خواهد بود. در نظریه اوربیتال مولکولی مرزی، از این دو اوربیتال، به‌عنوان اوربیتال‌های مرزی یاد می‌شود. اختلاف انرژی میان این دو اوربیتال مرزی، می‌تواند برای پیش‌بینی استحکام و پایداری کمپلکس‌ها مورد استفاده قرار گیرد که یک معیار تعیین‌کننده خواص ناشی از انتقال الکترونی می‌باشد، و شکاف انرژی (HLG) نامیده می‌شود (HLG = $E_{LUMO} - E_{HOMO}$). مقادیر انرژی الکترونی شکاف انرژی (HLG) برای تمامی ساختارها در جدول ۲ آورده شده است.

با توجه به مقادیر شکاف انرژی در جدول ۲، مشاهده می‌شود کمترین مقدار HLG در روش DFT مربوط به برهمکنش گاما-سیکلودکسترین با پروپوفول می‌باشد که برابر $591/1$ kJ/mol است. بنابراین بیشترین واکنش‌پذیری را در بین برهمکنش‌ها دارد. توزیع فضایی اوربیتال‌های HOMO برای برهمکنش‌ها با روش DFT و در سطح نظری B3LYP/6-31G در شکل ۴ نمایش داده شده است.

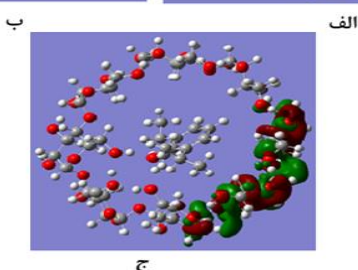
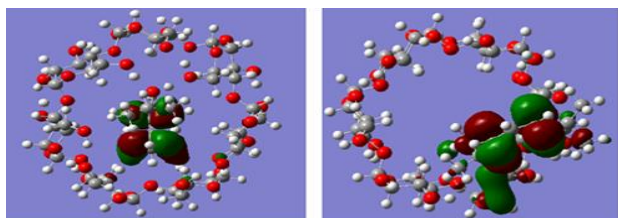
(۱) Highest Occupied Molecular Orbital

(۲) Lowest Unoccupied Molecular Orbital

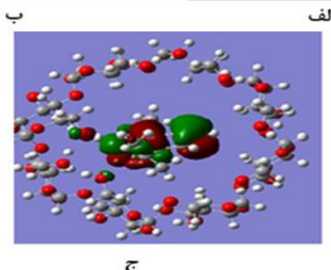
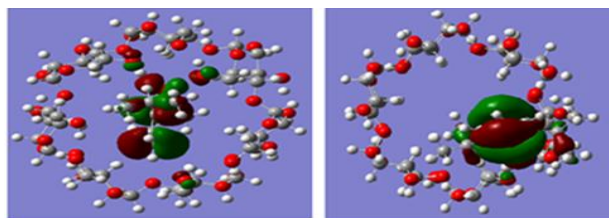
(۳) HOMO-LUMO Gap

جدول ۳- مقادیر سختی محاسبه شده (برحسب kJ/mol) ساختارهای بهینه شده در سطوح مختلف

Level	α -CD	β -CD	γ -CD	A	B	C
PM6	۵۱۳/۰	۵۱۰/۸	۵۱۱/۴	۴۰۳/۱	۴۲۸/۲	۳۸۸/۹
AM1	۵۱۳/۸	۵۸۴/۳	۵۸۵/۶	۴۵۲/۲	۴۵۴/۲	۴۵۰/۶
PM3	۵۹۲/۴	۵۹۵/۹	۵۹۹/۴	۴۴۷/۶	۴۴۷/۶	۴۴۶/۶
HF/6-31G	۷۹۷/۳	۸۰۵/۲	۷۹۶/۴	۶۰۵/۷	۶۰۲/۴	۶۰۷/۶
DFT/B3LYP/6-31G	۳۳۲/۷	۳۵۶/۲	۳۶۶/۹	۲۹۸/۸	۳۰۰/۱	۲۹۵/۶



شکل ۵ - توزیع فضایی اوربیتال‌های LUMO مربوط به برهمکنش پروپوفول با (الف α -CD، ب β -CD و ج γ -CD) در روش DFT/B3LYP/6-31G



شکل ۴ - توزیع فضایی اوربیتال‌های HOMO مربوط به برهمکنش پروپوفول با (الف α -CD، ب β -CD و ج γ -CD) در روش DFT/B3LYP/6-31G

همانطور که داده‌های این جدول نشان می‌دهد، با توجه به برهمکنش سیکلودکسترین‌ها و دارو میزان سختی کاهش می‌یابد که در مورد برهمکنش داروی پروپوفول و گاما-سیکلودکسترین کمترین مقدار را دارد و همچنین با مقایسه سختی این ترکیبات با داده‌های HLG آن‌ها می‌توان نتیجه گرفت که با افزایش HLG، مقدار سختی شیمیایی افزایش یافته که این امر منجر به کاهش واکنش‌پذیری می‌شود.

گشتاور دوقطبی الکتریکی

یکی از خواص مهم پیوندهای شیمیایی، قطبیت است. هرگاه الکترونگاتیوی دو اتم که با یکدیگر پیوند کووالانسی به وجود می‌آورند یکسان نباشد، آنگاه، با توجه به اصل برابری الکترونگاتیوی، الکترون‌های پیوندی جابجا می‌شوند، در نتیجه مراکز بارهای منفی و مثبت در پیوند اصلی از یکدیگر فاصله گرفته و پیوند بصورت یک دوقطبی الکتریکی در می‌آید. چنین پیوندی در اصطلاح پیوند قطبی نامیده می‌شود. اگر مولکول چند اتمی باشد با استفاده از برآیند گشتاور دوقطبی می‌توان مشخص نمود مولکول قطبی یا غیر قطبی است. با توجه به اینکه بیشتر پیوندها حد فاصل بین یونی خالص و کووالانسی خالص می‌باشند، در نتیجه برای مشخص کردن خصلت پیوندها در یک مولکول از ممان دوقطبی مولکول استفاده می‌شود.

همچنین در ادامه توزیع فضایی اوربیتال‌های LUMO برای برهمکنش‌های دارو با هر سه نوع سیکلودکسترین در شکل ۵ نمایش داده شده است.

با توجه به شکل‌های توزیع فضایی اوربیتال‌های HOMO و LUMO در برهمکنش دارو با سیکلودکسترین‌های مختلف، مشاهده می‌شود که در تمامی برهمکنش‌ها اوربیتال HOMO بر روی دارو قرار گرفته است و اوربیتال LUMO نیز بر روی دارو قرار گرفته به استثنای برهمکنش با γ -CD که بر روی حلقه قرار گرفته است و بنابراین قرارگیری بر روی میهمان و میزبان بطور جداگانه نشان‌دهنده انتقالات بار بیشتر در این نوع سیکلودکسترین است.

سختی شیمیایی

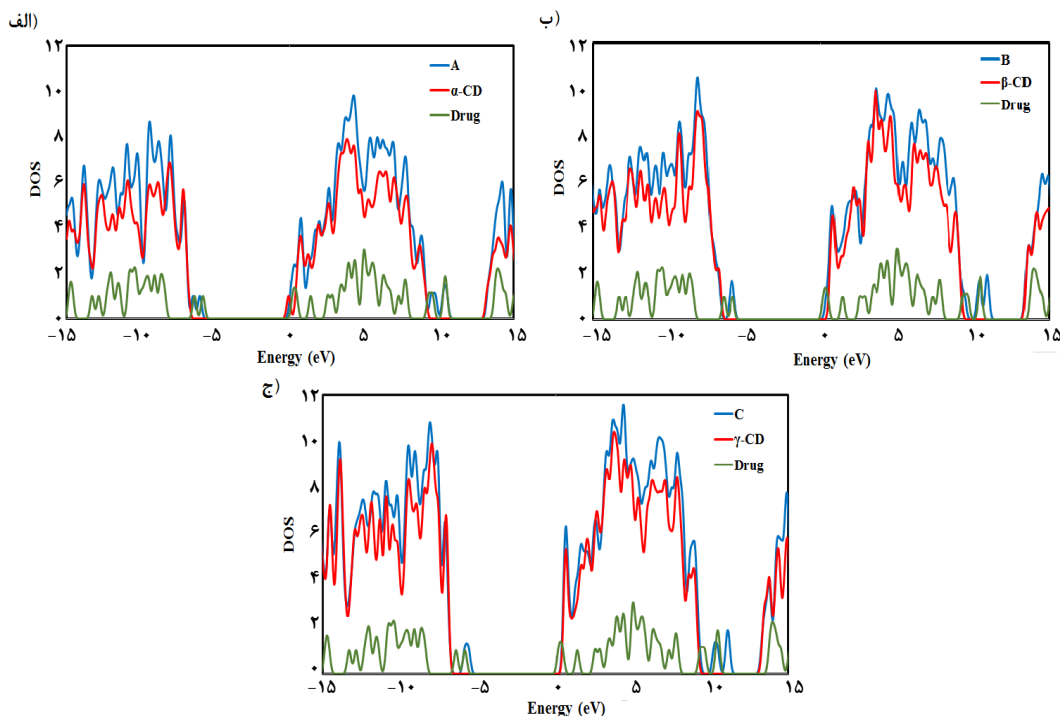
سختی شیمیایی یکی از پارامترهای تعیین کننده برای میزان پایداری مولکول‌ها می‌باشد. برای محاسبه سختی مولکول از انرژی‌های اوربیتال‌های HOMO و LUMO مطابق فرمول زیر استفاده می‌شود.

$$\eta = (E_{LUMO} - E_{HOMO})/2 \quad (2)$$

بنابراین هرچه شکاف انرژی مولکول بیشتر باشد مولکول سخت و هرچه کمتر باشد مولکول به عنوان یک مولکول نرم شناخته می‌شود. در جدول ۳ مقادیر سختی ساختارها در سطوح مختلف ذکر شده است.

جدول ۴- مقادیر ممان دوقطبی (برحسب Debye) محاسبه شده ساختارهای بهینه شده در سطوح مختلف

Level	Drug	α -CD	β -CD	γ -CD	A	B	C
PM6	۱/۵	۶/۸	۷/۷	۶/۹	۵/۲	۶/۴	۸/۰
AM1	۱/۴	۳/۴	۲/۴	۲/۳	۶/۲	۵/۵	۷/۸
PM3	۱/۳	۹/۲	۷/۱	۸/۵	۷/۵	۶/۸	۸/۸
HF/6-31G	۱/۶	۹/۱	۱/۵	۱۱/۱	۷/۲	۶/۲	۸/۲
DFT/B3LYP/6-31G	۱/۸	۹/۸	۷/۰	۸/۶	۸/۱	۶/۳	۸/۵



شکل ۶- نمودار چگالی حالت (DOS) برهمکنش پروپوفول با الف) α -CD، ب) β -CD و ج) γ -CD در روش DFT/B3LYP/6-31G. در این شکل، حروف A، B و C به ترتیب نمایش مربوط به کمپلکس دارو-آلفا سیکلودکسترین، کمپلکس دارو-بتا سیکلودکسترین و کمپلکس دارو-گاما سیکلودکسترین است.

بررسی نمودار DOS

با توجه به زیاد بودن تعداد حالات الکترونی در یک نوار الکترونی ظرفیت یا رسانش، برای بیان تعداد این حالت‌ها از مفهوم چگالی حالت (DOS) استفاده می‌شود. برای بررسی امکان برهمکنش کمپلکس‌های مختلف دارو-سیکلودکسترین، در این بخش نمودار چگالی حالت بین دو جزء مورد بررسی قرار می‌گیرد. نمودار DOS مربوط به برهمکنش سیکلودکسترین‌های آلفا، بتا و گاما در روش DFT/B3LYP/6-31G در شکل ۶ آورده شده است.

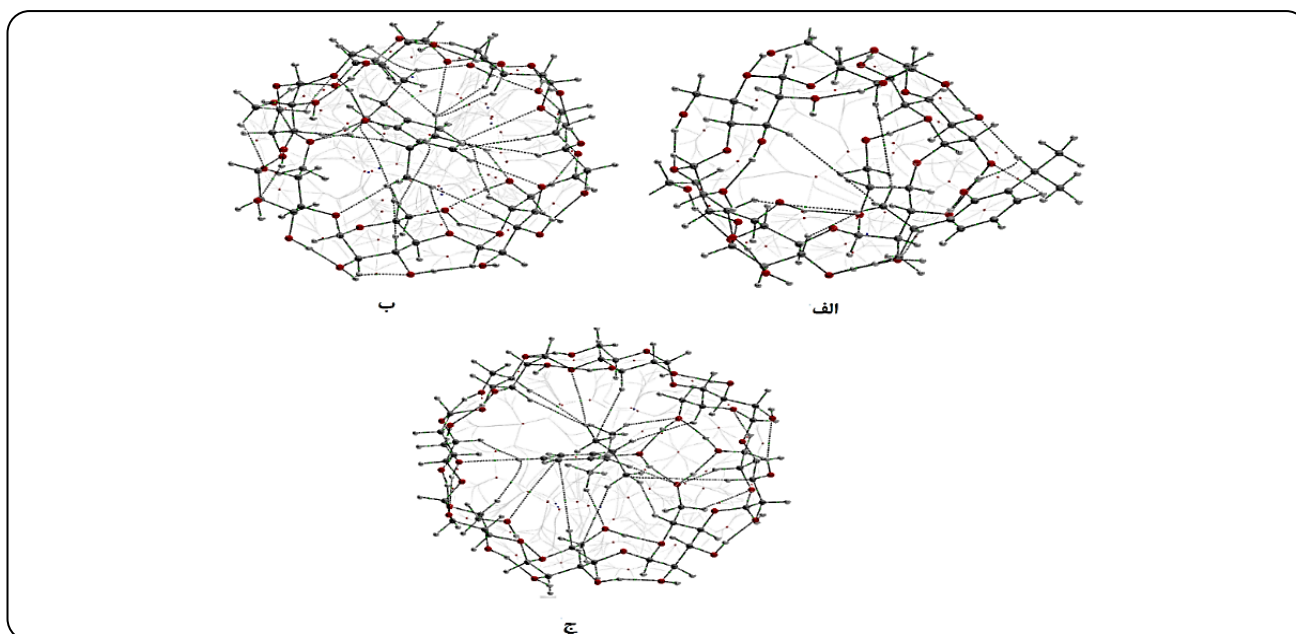
همانطور که در شکل ۶ مشاهده می‌شود، در اثر جذب دارو در سیکلودکسترین نمودار DOS آن تغییراتی می‌کند و جابجایی بین نمودار چگالی حالت کمپلکس و سیکلودکسترین خالص مشاهده می‌شود که این امر بیانگر انتقال بار جزئی بین دارو و کمپلکس است. مقدار انتقال بار محاسباتی با روش DFT/B3LYP/6-31G بین داروی پروپوفول و آلفا، بتا و گاما-سیکلودکسترین به ترتیب

بزرگی دوقطبی پیوند با گشتاور دوقطبی بیان می‌شود که میزانی از جدایی بارهای الکتریکی مثبت و منفی در سیستم است که در واقع میزان و اندازه‌های از قطبیت کلی سیستم باردار می‌باشد. گشتاور دوقطبی الکتریکی یکی از خواص مهم مولکول است که اطلاعات مهمی درباره ساختار هندسی و الکترونی می‌دهد. مقادیر اندازه گشتاور دوقطبی الکتریکی بر حسب دبابی (Debye) برای دارو، سیکلودکسترین و کمپلکس سیکلودکسترین‌ها-دارو محاسبه شده و در جدول ۴ گزارش شده است. با توجه به داده‌های محاسبه شده در جدول ۴، ممان دوقطبی سیکلودکسترین‌ها پس از برهمکنش آنها با پروپوفول کاهش می‌یابد، همچنین مقایسه مقدار گشتاور دو قطبی ترکیبات مختلف سیکلودکسترین‌ها و داروی پروپوفول نشان می‌دهد که برهمکنش گاما-سیکلودکسترین با دارو دارای بیشترین مقدار ممان دوقطبی است که نشان دهنده قوی‌تر بودن برهمکنش آن با دارو است و نتیجه بدست آمده با استفاده از بررسی‌های انرژی‌های برهمکنش بخش‌های سیکلودکسترین با دارو نیز تأیید شد.

(1) Density of State

جدول ۵ - پارامترهای توپولوژی برهمکنش داروی پروپوفول با آلفا، بتا و گاما سیکلودکسترین با استفاده از محاسبات QTAIM

نوع سیکلودکسترین	اتم	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$G(r)$	$V(r)$	$H(r)$
سیکلودکسترین آلفا	O156 - H157	+۰/۰۳۶۸۶۵	+۰/۱۲۱۶۰۶	+۰/۰۳۱۷۹۷	-۰/۰۳۳۱۹۳	-۰/۰۰۱۳۹۶
	O112 - H124	+۰/۰۲۶۳۹۳	+۰/۰۸۵۷۹۱	+۰/۰۲۲۵۰۰	-۰/۰۲۳۵۵۲	-۰/۰۰۱۰۵۲
	O54 - H155	+۰/۰۱۲۴۸۹	+۰/۰۴۱۱۸۰	+۰/۰۰۹۷۴۶	-۰/۰۰۹۱۹۸	+۰/۰۰۰۵۴۸
	O96 - H106	+۰/۰۴۷۵۰۲	+۰/۱۴۸۵۵۸	+۰/۰۳۹۹۹۵	-۰/۰۴۲۸۵۱	-۰/۰۰۲۸۵۶
سیکلودکسترین بتا	H170 - O177	+۰/۰۱۶۹۱۹	+۰/۰۶۵۲۴۸	+۰/۰۱۴۹۴۹	-۰/۰۱۳۵۸۶	+۰/۰۰۱۳۶۳
	O177 - H178	+۰/۰۴۰۹۸۷	+۰/۱۳۵۴۶۲	+۰/۰۳۵۷۱۲	-۰/۰۳۷۵۵۸	-۰/۰۰۱۸۴۶
	O96 - H161	+۰/۰۷۷۴۵۲	+۰/۰۲۷۸۴۰	+۰/۰۰۵۹۲۴	-۰/۰۰۴۸۸۹	+۰/۰۰۱۰۳۵
	O53 - H176	+۰/۰۰۷۳۰۲	+۰/۰۲۵۸۳۲	+۰/۰۰۵۵۰۹	-۰/۰۰۴۵۵۹	+۰/۰۰۰۹۵۰
سیکلودکسترین گاما	O116 - H199	+۰/۰۳۷۹۳۱	+۰/۱۲۸۶۸۳	+۰/۰۳۳۳۸۲	-۰/۰۳۴۵۹۳	-۰/۰۰۱۲۱۱
	H168 - O198	+۰/۰۳۶۶۳۸	+۰/۱۱۶۳۷۶	+۰/۰۳۰۹۵۶	-۰/۰۲۳۸۱۸	-۰/۰۰۱۸۶۲
	O95 - H185	+۰/۰۰۶۸۵۱	+۰/۰۲۵۷۵۶	+۰/۰۰۵۴۱۲	-۰/۰۰۴۳۸۵	+۰/۰۰۱۰۲۷



شکل ۷ - گراف مولکولی به دست آمده از محاسبات AIM مطابق با ساختار کمپلکس‌های داروی پروپوفول با سیکلودکسترین (الف، ب، ج) و گاما

با داروی پروپوفول در شکل ۷ نمایش داده شده است. کمیت‌های چگالی الکترونی کل ($\rho(r)$)، لاپلاسیان چگالی الکترونی ($\nabla^2\rho(r)$)، چگالی الکترونی انرژی جنبشی ($G(r)$)، چگالی الکترونی انرژی پتانسیل ($V(r)$)، چگالی الکترونی انرژی کل ($H(r)$)، بر حسب (a.u) در جدول ۵ آورده شده است.

با توجه به نتایج جدول در تمامی موارد مقدار $\rho(r)$ و $\nabla^2\rho(r)$ در نقاط بحرانی پیوند همواره مثبت است و در محدوده $-۰/۰۴ - ۰/۰۲$ (a.u) و $-۰/۱۳۹ - ۰/۰۲۴$ هستند. لذا بین دارو و سیکلودکسترین‌ها پیوند هیدروژنی تشکیل می‌شود. با توجه به نتایج جدول در پیوندهای O54 - H155، H170 - O177 و O96 - H161 در بتا-سیکلودکسترین و پیوندهای O53 - H176 و O95 - H185 در گاما-سیکلودکسترین

برابر با $۰/۰۰۶۵۲$ ، $۰/۰۴۱۴۴$ و $۰/۰۲۴۲۷$ است. این مقادیر عددی بسیار پایین و لذا این نتیجه منطبق با جابجایی جزئی نمودار DOS سیکلودکسترین‌ها بعد از جذب دارو درون حفره آنها است.

آنالیز QTAIM

قدرت برهمکنش پیوند هیدروژنی در تمام کمپلکس‌های سیکلودکسترین با داروی پروپوفول با استفاده از تجزیه و تحلیل نظریه کوانتومی اتم‌ها در مولکول‌ها (QTAIM)^۱ مورد بررسی قرار گرفت. چگالی الکترونی کل ($\rho(r)$) و لاپلاسیان چگالی الکترونی ($\nabla^2\rho(r)$) پارامترهای توپولوژی لازم برای تعریف خواص نقاط بحرانی پیوند (BCP)^۲ هستند. گراف مولکولی مطابق با ساختار کمپلکس‌های سیکلودکسترین

(۱) Quantum Theory of Atoms in Molecules

(۲) Bond Critical Point

دارو نیست، زیرا در مراحل بهینه‌سازی دارو از حفره بیرون انداخته شده بود. در رابطه با داده‌های سختی شیمیایی نیز مشاهده شد که ایجاد برهمکنش بین دارو و انواع سیکلودکسترین، سختی شیمیایی را کاهش می‌دهد. نتایج به‌دست آمده از ممان دوقطبی نیز مشخص کرد که ممان دوقطبی سیکلودکسترین‌ها پس از برهمکنش آن‌ها با داروی پروپوفول کاهش می‌یابد. همچنین مقایسه مقدار گشتاور دوقطبی ترکیبات مختلف سیکلودکسترین‌ها و داروی پروپوفول نشان می‌دهد که برهمکنش گاما-سیکلودکسترین با دارو دارای بالاترین مقدار ممان دوقطبی است که نشانگر قوی‌تر بودن برهمکنش آن با داروی پروپوفول است. نتایج انرژی برهمکنش نیز این نتیجه را تایید کرد. با توجه به اینکه داده تجربی و محاسباتی مربوط به جذب داروی پروپوفول بر روی سیکلودکسترین‌ها وجود نداشت، لذا امکان صحت‌سنجی و مقایسه مستقیم داده‌ها امکانپذیر نیست. با توجه به اینکه جذب فرآیندی گرماده است و مقادیر انرژی جذب کمپلکس‌های مختلف سیکلودکسترین-داروی پروپوفول در روش‌های نیمه‌تجربی و هارتری فاک مثبت بوده و روند منظمی ندارد، این روش‌ها و روش هارتری فاک برای این محاسبات مناسب نیستند. لذا در ادامه برای بررسی جزئیات بیشتر مربوط به احتمال برهمکنش‌های غیر کووالانسی و نیروهای بین‌مولکولی در پایداری کمپلکس از روش DFT استفاده گردید. آنالیز محاسبات AIM و NBO امکان تشکیل پیوند هیدروژنی مختلفی را بین داروی پروپوفول و سیکلودکسترین‌ها نشان داد که با توجه به مقادیر انرژی پایداری ($E^{(2)}$) قویترین پیوند هیدروژنی مربوط به دومین اوربیتال زوج ناپیوندی O96 بتا-سیکلودکسترین و اولین اوربیتال ضد پیوندی O177 - H106 داروی پروپوفول، دومین اوربیتال زوج ناپیوندی O116 گاما-سیکلودکسترین و اولین اوربیتال ضد پیوندی O198 - H199 داروی پروپوفول است. نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که گاما-سیکلودکسترین نسبت به دو سیکلودکسترین دیگر میزبان مناسب‌تری برای داروی پروپوفول است، لذا این نتیجه می‌تواند به‌عنوان نقطه شروعی برای مطالعات تجربی عمیق‌تر برای توسعه حسگرهای زیستی موثر برای تشخیص، جذب و کپسوله‌کردن داروی پروپوفول توسط گاما-سیکلودکسترین باشد. با توجه به حالیت پایین سیکلودکسترین، گروه‌های هیدروکسیل سیکلودکسترین بطور شیمیایی با گروه‌های عاملی باید اصلاح شوند تا حالیت سیکلودکسترین افزایش یابد. برای ادامه محاسبات می‌توان از گاما-سیکلودکسترین عامل‌دار شده استفاده نمود و تاثیر گروه‌های عاملی مختلف را در کپسوله‌کردن داروی پروپوفول بررسی نمود. همچنین جهت افزایش صحت و دقت محاسبات می‌توان از مجموعه پایه‌های بالاتر استفاده نمود.

که مقدار چگالی الکترونی انرژی کل ($H(r)$) مثبت است، پیوند هیدروژنی ضعیف‌تر است. در مورد بقیه پیوندها با توجه به اینکه $H(r)$ ، مقدار منفی دارد، طبیعت پیوند هیدروژنی تاحدی کووالانسی است.

تحلیل اوربیتال‌های پیوندی طبیعی (NBO)

آنالیز NBO^۱ بر نقش برهمکنش اوربیتال‌های بین‌مولکولی در کمپلکس‌ها کمک می‌کند. این با در نظر گرفتن برهمکنش‌های ممکن بین NBOهای دهنده پر و گیرنده خالی و برآورد انرژی آنها توسط تئوری اختلال مرتبه دوم ($E^{(2)}$) امکانپذیر است. پیوند هیدروژنی بین مولکولی داروی پروپوفول و سیکلودکسترین‌ها با آنالیزهای NBO و با روش DFT/B3LYP/6-31G در جدول ۶ تا ۸ آورده شده است. با توجه به مقادیر بار الکتریکی برای کمپلکس داروی پروپوفول-سیکلودکسترین، دارو به‌عنوان گیرنده و سیکلودکسترین به‌عنوان دهنده الکترون در نظر گرفته شد. مقدار ($E^{(2)}$) بزرگتر از ۲ kcal/mol برای برهمکنش قوی هیدروژنی و مقدار ۰/۵ - ۲ kcal/mol برای برهمکنش ضعیف هیدروژنی است. همانطور که در جدول ۶ تا ۸ مشاهده می‌شود، قویترین برهمکنش‌ها بین دومین اوربیتال زوج ناپیوندی O112 آلفا-سیکلودکسترین و اولین اوربیتال ضد پیوندی O156 - H124 داروی پروپوفول، دومین اوربیتال زوج ناپیوندی O96 بتا سیکلودکسترین و اولین اوربیتال ضد پیوندی O177 - H106 داروی پروپوفول، دومین اوربیتال زوج ناپیوندی O116 گاما-سیکلودکسترین و اولین اوربیتال ضد پیوندی O198 - H199 داروی پروپوفول مشاهده می‌شود.

نتیجه‌گیری

روش‌های نیمه‌تجربی بسیار سریع‌تر از سایر روش‌های محاسبات کوانتومی هستند و به تعیین کمینه‌های کلی و موضعی بسیار کمک می‌کنند. با این حال برای بدست آوردن نتایج با صحت بیشتر باید از روش DFT استفاده نمود. بنابراین در این پژوهش ابتدا سیستم‌ها با روش نیمه‌تجربی بهینه‌سازی شدند تا ساختار اولیه برای محاسبات DFT به دست آید. از طرفی انجام محاسبات DFT با در نظر گرفتن توابع قطبش و نفوذی نیاز به هزینه محاسباتی زیادی دارد، لذا از مجموعه پایه 6-31G برای محاسبات استفاده شد. بر طبق مقادیر انرژی برهمکنش، بیشترین مقدار جذب بر روی گاما-سیکلودکسترین می‌باشد که دارای حفره بزرگتری نسبت به دو نوع دیگر است. مقادیر شکاف انرژی نیز نشان داد که کمترین شکاف انرژی مربوط به برهمکنش گاما-سیکلودکسترین با پروپوفول می‌باشد. از روی تصاویر مدل‌سازی مولکولی این برهمکنش هم مشخص گردید که آلفا-سیکلودکسترین میزبان مناسبی برای

(۱) Natural Bond Orbital

جدول ۶ - انرژی اختلال مرتبه دوم (kcal/mol) در پایه NBO برای کمپلکس داروی پروپوفول-آلفا سیکلودکستیرین (گیرنده-دهنده)

دهنده	گیرنده	$E^{(2)}$	دهنده	گیرنده	$E^{(2)}$
BD (1) O 7 - H 19	RY*(1) H 139	۰/۰۶	LP (2) O 8	RY*(1) H 139	۰/۰۷
BD (1) O 7 - H 19	BD*(1) C 136 - H 139	۰/۰۷	LP (2) O 8	BD*(1) C 136 - H 139	۰/۱۶
BD (1) O 8 - H 157	BD*(1) H 124 - O 156	۰/۰۶	LP (2) O 29	RY*(1) H 145	۰/۱۵
BD (1) O 8 - H 157	BD*(1) C 132 - O 156	۰/۲۹	LP (2) O 29	BD*(1) C 138 - H 145	۰/۵۳
BD (1) O 8 - H 157	BD*(1) C 136 - H 139	۰/۱۱	LP (1) O 112	BD*(1) H 124 - O 156	۰/۸۸
BD (1) H 20 - O 112	RY*(1) H 124	۰/۳۳	LP (1) O 112	BD*(1) C 146 - H 149	۰/۰۷
BD (1) H 20 - O 112	RY*(1) H 149	۰/۰۷	LP (2) O 112	RY*(1) H 124	۰/۱۶
BD (1) H 20 - O 112	BD*(1) H 124 - O 156	۰/۶۵	LP (2) O 112	BD*(1) H 124 - O 156	۱۰/۶۸
BD (1) O 29 - H 41	RY*(1) H 145	۰/۱۰	LP (2) O 112	BD*(1) C 146 - H 149	۰/۰۸
BD (1) C 108 - H 119	BD*(1) H 124 - O 156	۰/۰۸	LP (1) O 113	BD*(1) C 146 - H 149	۰/۴۷
CR (1) O 112	BD*(1) H 124 - O 156	۰/۱۷	LP (2) O 113	BD*(1) H 124 - O 156	۰/۱۱
LP (1) O 7	BD*(1) C 136 - H 139	۰/۱۰	LP (2) O 113	BD*(1) C 146 - H 149	۱/۸۲
LP (1) O 8	BD*(1) C 136 - H 139	۰/۰۷			

جدول ۷ - انرژی اختلال مرتبه دوم (kcal/mol) در پایه NBO برای کمپلکس داروی پروپوفول-بتا سیکلودکستیرین (گیرنده-دهنده)

دهنده	گیرنده	$E^{(2)}$	دهنده	گیرنده	$E^{(2)}$
BD (1) C 7 - O 12	RY*(1) H 164	۰/۰۵	CR (1) O 96	BD*(1) H 106 - O 177	۰/۶۸
BD (1) C 49 - O 54	RY*(1) H 155	۰/۰۵	LP (1) O 10	BD*(1) C 168 - H 171	۰/۳۴
BD (1) C 49 - H 60	RY*(1) H 155	۰/۰۶	LP (2) O 10	BD*(1) C 168 - H 171	۰/۰۶
BD (1) O 54 - H 64	RY*(1) H 155	۰/۱۴	LP (1) O 12	BD*(1) C 159 - H 164	۰/۹۶
BD (1) C 91 - O 96	BD*(1) H 106 - O 177	۰/۱۸	LP (2) O 12	BD*(1) C 159 - H 164	۰/۱۰
BD (1) C 91 - H 102	RY*(1) H 106	۰/۰۶	LP (1) O 52	RY*(1) H 154	۰/۰۵
BD (1) C 91 - H 103	RY*(1) H 106	۰/۰۵	LP (1) O 52	BD*(1) C 149 - H 154	۰/۱۴
BD (1) C 91 - H 103	BD*(1) H 106 - O 177	۰/۱۰	LP (1) O 54	BD*(1) C 150 - H 155	۰/۵۸
BD (1) O 96 - H 126	RY*(1) H 106	۰/۱۳	LP (2) O 54	BD*(1) C 150 - H 155	۱/۹۰
BD (1) O 96 - H 126	RY*(4) O 177	۰/۰۶	LP (1) O 94	BD*(1) C 169 - H 174	۰/۶۵
BD (1) O 96 - H 126	BD*(1) H 106 - O 177	۰/۲۹	LP (2) O 94	BD*(1) C 169 - H 174	۰/۰۸
BD (1) O 137 - H 178	RY*(1) H 160	۰/۰۶	LP (1) O 96	BD*(1) H 106 - O 177	۱/۵۷
BD (1) O 137 - H 178	RY*(2) O 177	۰/۰۸	LP (1) O 96	BD*(1) C 158 - H 161	۰/۸۸
BD (1) O 137 - H 178	BD*(1) H 106 - O 177	۰/۰۸	LP (2) O 96	RY*(1) H 106	۰/۲۸
BD (1) O 137 - H 178	BD*(1) C 153 - O 177	۰/۳۱	LP (2) O 96	BD*(1) H 106 - O 177	۲۷/۶۵
CR (1) O 96	RY*(1) H 106	۰/۰۹	LP (1) O 137	RY*(1) H 160	۰/۰۷
LP (1) O 137	BD*(1) C 157 - H 160	۰/۱۲			

جدول ۸ - انرژی اختلال مرتبه دوم (kcal/mol) در پایه NBO برای کمپلکس داروی پروپوفول-گاما سیکلودکستیرین (گیرنده-دهنده)

دهنده	گیرنده	$E^{(2)}$	دهنده	گیرنده	$E^{(2)}$
BD (1) C 111 - O 116	RY*(1) H 199	۰/۲۹	LP (1) O 95	BD*(1) C 180 - H 185	۱/۰۷
BD (1) O 116 - H 126	RY*(1) H 181	۰/۰۷	LP (1) O 116	BD*(1) C 178 - H 181	۰/۸۶
BD (1) O 116 - H 126	BD*(1) O 198 - H 199	۰/۷۰	LP (1) O 116	BD*(1) O 198 - H 199	۰/۵۰
BD (1) O 158 - H 168	BD*(1) C 174 - O 198	۰/۲۴	LP (2) O 116	RY*(1) H 199	۰/۱۴
BD (1) O 158 - H 168	BD*(1) O 198 - H 199	۰/۰۸	LP (2) O 116	BD*(1) C 178 - H 181	۰/۴۹
CR (1) O 116	RY*(1) H 199	۰/۰۷	LP (2) O 116	BD*(1) O 198 - H 199	۱۹/۸۷
CR (1) O 116	BD*(1) O 198 - H 199	۰/۴۸	LP (1) O 158	RY*(1) H 182	۰/۱۰
LP (1) O 28	BD*(1) C 190 - H 195	۰/۰۶	LP (1) O 158	BD*(1) C 179 - H 182	۰/۳۷
LP (1) O 53	BD*(1) C 171 - H 176	۰/۶۴	LP (2) O 158	BD*(1) C 179 - H 182	۰/۱۳
LP (2) O 53	BD*(1) C 171 - H 176	۰/۸۵			

قدردانی

نویسندگان این مقاله از حمایت‌های دانشگاه نیشابور و دانشگاه حکیم سبزواری کمال تشکر و قدرانی را دارند.

مراجع

- [1] Ezike T.C., Okpala U.S., Onoja U.L., Nwike C.P., Ezeako E.C., Okpara O.J., Okoroafor C.C., Eze S.C., Kalu O.L., Odoh E.C., Nwadike U.G., Ogbodo J.O., Umeh B.U., Ossai E.C., Nwanguma B.C., *Advances in Drug Delivery Systems, Challenges and Future Directions, Heliyon*, **9(6)**: e17488 (2023).
- [2] Goldberg M., Langer R., Jia X., *Nanostructured Materials for Applications in Drug Delivery and Tissue Engineering, J. Biomater. Sci. Polym. Ed*, **18(3)**: 241-268 (2007).
- [3] Sultana A., Zare M., Thomas V., Kumar T.S., Ramakrishna S., *Nano-Based Drug Delivery Systems: Conventional Drug Delivery Routes, Recent Developments and Future Prospects, Med. Drug Discov*, **15**: 100134 (2022).
- [4] Patra J.K., Das G., Fraceto L.F., Campos E.V.R., Rodriguez-Torres M.D.P., Acosta-Torres L.S., Diaz-Torres L.A., Grillo R., Swamy M.K., Sharma S., Habtemariam S., Shin, H. S., *Nano Based Drug Delivery Systems: Recent Developments and Future Prospects, J. Nanobiotechnol*, **16**: 1-33 (2018).
- [5] Del Valle E.M., *Cyclodextrins and Their Uses: A Review, Process Biochem*, **39(9)**: 1033-1046 (2004).
- [6] Saokham P., Muankaew C., Jansook P., Loftsson T., *Solubility of Cyclodextrins and Drug/Cyclodextrin Complexes, Molecules*, **23(5)**: 1161 (2018).
- [7] Saha S., Roy A., Roy K., Roy M.N., *Study to Explore the Mechanism to Form Inclusion Complexes of β -Cyclodextrin with Vitamin Molecules, Sci. Rep*, **6(1)**: 35764 (2016).
- [8] Szejtli J., *Past, Present and Future of Cyclodextrin Research, Pure Appl. Chem*, **76(10)**: 1825-1845 (2004).
- [9] Loftsson T., Brewster M.E., *Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins: Basic Science and Product Development, J. Pharm. Pharmacol*, **62(11)**: 1607-1621 (2010).
- [10] El-Sayed E., A Othman H., Hassabo A.G., *Cyclodextrin Usage in Textile Industry, J. Text. Color. Polym. Sci.*, **18(2)**: 111-119 (2021).
- [11] Poulson B.G., Alsulami Q.A., Sharfalddin A., El Agammy E.F., Mouffouk F., Emwas A.H., Jaremko L., Jaremko M., *Cyclodextrins: Structural, Chemical, and Physical Properties, and Applications, Polysaccharides*, **3(1)**: 1-31 (2022).
- [12] Crini G., Aleya L., *Cyclodextrin Applications in Pharmacy, Biology, Medicine, and Environment, Environ. Sci. Pollut. Res*, **29(1)**: 167-170 (2022).
- [13] Tiwari G., Tiwari R., Rai A.K., *Cyclodextrins in Delivery Systems: Applications, J. Pharm. Bioallied Sci*, **2(2)**: 72-79 (2010).
- [14] Khuntawee W., Karttunen M., Wong-Ekkabut J., *A Molecular Dynamics Study of Conformations of Beta-Cyclodextrin and Its Eight Derivatives in Four Different Solvents, Phys. Chem. Chem. Phys*, **19(35)**: 24219-24229 (2017).
- [15] Ivansyah A.L., *Theoretical Investigation of Interaction between Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin and Hydroxychloroquine, AIP Conf. Proc*, **2349(1)**: 020052 (2021).

- [16] Gadade D.D., Pekamwar S.S., Cyclodextrin Based Nanoparticles for Drug Delivery and Theranostics, *Adv. Pharm. Bull.*, **10(2)**: 166-183 (2020).
- [17] Sandilya A.A., Natarajan U., Priya M.H., Molecular View into the Cyclodextrin Cavity: Structure and Hydration, *ACS Omega*, **5(40)**: 25655-25667 (2020).
- [18] Deglmann P., Schäfer A., Lennartz C., Application of Quantum Calculations in the Chemical Industry-An Overview, *Int. J. Quantum Chem*, **115(3)**: 107-136 (2015).
- [19] Bursch M., Mewes JM., Hansen A., Grimme S., Best-Practice DFT Protocols for Basic Molecular Computational Chemistry, *Angew. Chem*, **134(42)**: e202205735 (2022).
- [20] Saeidian H., Sahandi M., Comprehensive DFT Study on Molecular Structures of Lewisites in Support of the Chemical Weapons Convention, *J. Mol. Struct*, **1100**: 486-495 (2015).
- [۲۱] ملکی، عباس، نعمت الهی، داوود، سعیدیان، حمید، اکسایش آندی N، N-دی اتیل پارا فینیل دی آمین در حضور تیوباریتوریک اسید: سنتز الکتروشیمیایی، مطالعه مکانیسمی و محاسبه‌های DFT، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، **۴۰(۳)**: ۱۴۳ تا ۱۵۲ (۱۴۰۰).
- [22] Sheikhsoleimani N., Rouhani M., Saeidian H., Computational Evaluation of Ga-Doped Phagraphene as a Work Function-Based Sensor for Detection of Some Air Pollutant Molecules, *Inorg. Chem. Commun*, **118**: 107997 (2020).
- [23] Adekoya O.C., Adekoya G.J., Sadiku E.R., Hamam Y., Ray S.S., Application of DFT Calculations in Designing Polymer-Based Drug Delivery Systems: An Overview, *Pharmaceutics*, **14(9)**: 1972 (2022).
- [24] Perveen M., Nazir S., Arshad A.W., Khan M.I., Shamim M., Ayub K., Khan M.A., Iqbal J., Therapeutic Potential of Graphitic Carbon Nitride as a Drug Delivery System for Cisplatin (Anticancer Drug): A DFT Approach, *Biophys. Chem*, **267**: 106461 (2020).
- [25] Ataei S., Nemati-Kande E., Bahrami A., Quantum DFT Studies on the Drug Delivery of Favipiravir Using Pristine and Functionalized Chitosan Nanoparticles, *Sci. Rep*, **13(1)**: 21984 (2023).
- [۲۶] جعفری، فروغ، شهسواری، شاداب، سیف کردی، علی اکبر، آذرخشی، فاطمه، انکیسوله کردن ویتامین ب۶ توسط نانولوله بور نیتريد با استفاده از محاسبات DFT، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، **۴۲(۳)**: ۱۵۱ تا ۱۶۷ (۱۴۰۲).
- [۲۷] سعیدیان، حمید، شیرمحمدی بهادران، شیما، محمدپور دونیقی، ناصر، ره‌ایش کنترل شده زهر عقرب کمپسوتوس از نانوذره‌های کیتوزان به عنوان سامانه انتقال آنتی‌ژن، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، **۳۹(۲)**: ۱ تا ۱۰ (۱۳۹۹).
- [۲۸] رضائزاد بردجی، قاسم، حسینی، سمانه السادات، سنتز هیدروژل نانوکامپوزیت آهن و بررسی ره‌ایش داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، **۳۸(۱)**: ۶۷ تا ۷۸ (۱۳۹۸).
- [۲۹] کرمی، محمد حسین، عبدوس، مجید، کلایی، محمد رضا، مرادی، امید، نانو حامل‌های پایه کیتوزان برای ره‌ایش داروی ضد سرطان کورکومین: مطالعه مروری، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، **۴۲(۴)**: ۱ تا ۱۷ (۱۴۰۲).

- [30] Wang R., Zhou H., Siu S.W., Gan Y., Wang Y., Ouyang D., Comparison of Three Molecular Simulation Approaches for Cyclodextrin-Ibuprofen Complexation, *J. Nanomater*, **2015(1)**: 193049 (2015).
- [31] Fermeglia M., Ferrone M., Lodi A., Pricl S., Host-Guest Inclusion Complexes between Anticancer Drugs and β -Cyclodextrin: Computational Studies, *Carbohydr. Polym*, **53(1)**: 15-44 (2003).
- [32] Bouzitouna A., Khatmi D., Yahia O.A., A Hybrid MP2/DFT Scheme for N-Nitroso-N-(2-Chloroethyl)-N'-Sulfamoylprolinate/ β -Cyclodextrin Supramolecular Structure: AIM, NBO Analysis, *Comput. Theor. Chem*, **1100**: 18-27 (2017).
- [33] Soltani S., Kadri M., Kaipanchery V., Stachowicz-Kuśnierz A., Korchowiec B., Rogalski M., Magri P., Korchowiec J., Experimental and Computational Studies of Gliclazide Inclusion Complexes with β -Cyclodextrin, *J. Mol. Struct*, **1295**: 136645 (2024).
- [34] Várnai B., Malanga M., Sohajda T., Béni S., Molecular Interactions in Remdesivir-Cyclodextrin Systems, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **209**: 114482 (2022).
- [35] 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 O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J., *Gaussian 09. Inc.: Wallingford CT*. (2009).