

بررسی مکانیک کوانتمی جذب داروی ضد سرطان جمستابین بر نانولوله‌های بور نیتريد دوپ شده با فلز

مهديه پورسرگل*، پويا کریمی

گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه زابل، زابل، ایران.

چکیده: دارورسانی نوین تدبیری برای کاسته شدن عوارض شیمی درمانی در درمان سرطان است. حامل‌هایی از جنس‌های مختلف از جمله نانولوله‌های بور نیتريد در دارورسانی کاربرد دارند. از این رو در این پژوهش، کاربرد نانولوله‌های بور نیتريد دوپ شده با فلزات واسطه به عنوان حامل دارورسان برای داروی ضد سرطان جمستابین بررسی شد. در این راستا جذب جمستابین بر نانولوله تک دیواره بور نیتريد دوپ شده با فلزات آهن، کبالت و نیکل با استفاده از محاسبات مکانیک کوانتمی نظریه تابعی چگالی، در سطح نظری محاسباتی B3LYP/lan12dz مورد بررسی قرار گرفت. انرژی جذب و پارامترهای الکترونیکی جمستابین در برهمکنش با نانولوله‌های بور نیتريد دوپ شده با فلزات مطالعه شد. نتایج نشان داد که قرار دادن فلز، خواص دارورسانی نانولوله بور نیتريد را بطور چشمگیری تقویت می‌کند. در میان نانولوله‌های بررسی شده، نانولوله Fe-BN بیشترین انرژی جذب جمستابین را در فاز گازی ($-33/21$ kcal/mol) و نانولوله Co-BN بیشترین انرژی جذب را در فاز آبی ($-21/16$ kcal/mol) داشت. برهمکنش بین جمستابین و نانولوله‌های بور نیتريد با تحلیل انرژی پایداری و اوربیتال‌های ملکولی تایید شد. تحلیل اوربیتال‌های پیوندی طبیعی انتقال بار از جمستابین به نانولوله‌های بور نیتريد را نشان داد. مطالعه‌ی اتم‌ها در مولکول تشکیل نقاط بحرانی پیوند بین جمستابین و نانولوله‌های بور نیتريد دوپ شده با فلزات را تأیید کرد و میزان چگالی‌های بار الکترونی مربوط به این نقاط با پایداری کمپلکس‌ها رابطه‌ی مستقیم دارد. برهمکنش بین جمستابین و فلز در نانولوله‌ها دارای ماهیت الکتروستاتیک است. همچنین، تجزیه و تحلیل پارامترهای ترمودینامیکی نشان داد که کمپلکس‌های تشکیل شده پایداری دارند. مطالعه حاضر جزئیات مکانیسم برهمکنش جمستابین با نانولوله‌های بور نیتريد دوپ شده با فلز را فراهم می‌کند و نشان می‌دهد که این نانوساختارها می‌توانند برای دارورسانی جمستابین مفید باشند.

واژه‌های کلیدی: نانولوله‌های بور نیتريد دوپ شده، دارورسانی، جمستابین، نظریه تابعی چگالی

KEYWORDS: Doped boron nitride nanotubes, Drug delivery, Gemcitabine, Density functional theory.

مقدمه

آسیب به سلول‌های سالم شده و منجر به عوارض جانبی می‌شود. بنابراین، لازم است مقدار تنظیم شده‌ای از دارو در زمان مشخص به بافت هدف تحویل داده شود. تحویل موثر دارو به بافت هدف، رویکردی چالش برانگیز است که کاوش‌های گسترده‌ای را در توسعه

تحقیقات وسیعی نه تنها برای طراحی داروهای ضد سرطان بلکه برای توسعه سامانه‌های دارورسان جهت تحویل کنترل شده دارو به بافت هدف انجام شده است [۱-۴]. مسئله اصلی در درمان سرطان انتخابی نبودن داروهای ضد سرطانی است به طوری که باعث

* عهده‌دار مکاتبات

+E-mail: poorsargol.m@uoz.ac.ir

۴ نانومتر می‌توانند به عنوان حامل‌های دارویی کارآمد برای دارورسانی هدفمند دوکسوروبیسین در شیمی درمانی عمل کنند [۴۰]. خواص نانولوله‌های بور نیتريد را می‌توان بطور قابل توجهی از طریق جذب و داپینگ اتم‌های فلزی افزایش داد، که آن‌ها را به کاندیدای ایده‌آل برای کاربردهای دارورسانی تبدیل می‌کند. جذب داروی ۵-فلوئورواوراسیل بر روی نانولوله‌های بور نیتريد خالص و دوپ شده با آلومینیم و گالیم بررسی شده است [۴۱]. نتایج بدست آمده نشان داد که نانولوله‌های دوپ شده با گالیم، حساسیت بالا و جذب قوی با دارو در مقایسه با نانولوله‌های خالص دارند. بنابراین می‌توان آن را به عنوان حامل برای رسانش دارو معرفی کرد. بررسی جذب داروهای ضد سرطان سیتارابین و جمسیتابین بر سطح نانولوله‌های بور نیتريد نشان داد که ملکول‌ها در حلال آب پایدارترند [۴۲]. آنالیز برهمکنش‌های غیر کووالانسی نقش و اهمیت برهمکنش‌های $\pi-\pi$ و پیوند هیدروژنی در جذب داروها بر سطح بور نیتريد را نشان داد. روحی^۳ و همکاران عملکرد نانولوله‌های بور نیتريد دوپ شده با آلومینیم و گالیم را برای سنجش و تحویل داروهای سیتارابین و جمسیتابین با M06-2X بررسی کردند [۴۳]. هر دو دارو بر نانولوله‌های دوپ شده جذب شیمیایی شدند و آنالیز جمعیت انتقال بار از دارو به نانولوله‌های دوپ شده را نشان داد. نتایج نشان داد که این نانولوله‌های دوپ شده با آلومینیم و گالیم را می‌توان برای سنجش داروهای سیتارابین و جمسیتابین به کار برد. بررسی جذب داروی لوموستین بر نانوخوشه‌های اولیه $B_{12}N_{12}$ ، $B_{24}N_{24}$ و $B_{36}N_{36}$ دوپ شده با آلومینیم و گالیم نشان داد که اصلاح از طریق داپینگ خاصیت جذب را افزایش می‌دهد و می‌تواند انتخاب بهتری برای رسانش دارو باشد [۴۴]. واکنش نانولوله‌های بور نیتريد اولیه و بور نیتريد دوپ شده با آلومینیم با داروهای ضد سرطان سیس-پلاتین و ندا-پلاتین مطالعه شده است [۴۵]. نتایج دال بر آن است که جذب این داروها بر روی اتم آلومینیم با انرژی جذب قابل توجهی به خوبی انجام شده است. بنابراین نانولوله‌های بور نیتريد دوپ شده با آلومینیم به عنوان حامل‌های دارویی مناسبی می‌باشند. اکبرزاده و همکاران رهایش داروی سیس-پلاتین از درون نانولوله‌ی کربنی به وسیله‌ی نفوذ نانوایر نقره را شبیه‌سازی کردند [۹]. نتایج نشان داد برهمکنش و اندروالسی بین نانوایر نقره و نانولوله سبب رهایش دارو می‌شود. بالاترین سرعت رهایش در دمای بدن و در نانولوله با بیشترین قطر مشاهده شد. در تحقیقی قاسمی و همکاران نشان دادند جذب سطحی داروی ضد سرطان لوموستین بر روی سطح خارجی نانولوله کربنی دوپ شده با اتم‌های آهن و کروم گرماده است [۴۶]. آن‌ها نشان دادند جذب دارو از نوع جذب شیمیایی بوده

سامانه‌های دارورسان آغاز کرده است [۵-۷]. طیف وسیعی از حامل‌ها برای انتقال دارو استفاده می‌شود، اما کشف نانو ذرات منجر به انقلاب بزرگی شد که افق جدیدی را برای دارورسانی هدفمند گشوده است [۸-۱۷].

سامانه‌های دارورسان مبتنی بر نانولوله از جمله نانولوله‌های کربنی^۱ (CNT) و بور نیتريد^۲ (BN) بدلیل ویژگی‌های برجسته مانند نسبت سطح به حجم بالا برای کپسوله کردن داروها و توانایی آن‌ها در نفوذ به سلول‌ها و بافت‌ها، توجه قابل توجهی را جلب کرده‌اند [۱۸-۲۱]. این نانو ساختارها بدلیل اندازه کوچکشان براحتی با مولکول‌های دارو ترکیب می‌شوند [۲۲-۲۵] و ۱۸ و ۳۱ و ۱۰ و ۳۰. ویژگی‌های سطحی و ماهیت غیرسمی، آن‌ها را به بهترین انتخاب به عنوان حامل دارو در تحویل هدفمند بدون آسیب به سلول‌های طبیعی تبدیل می‌کند. از این رو، بسیاری از عوارض جانبی را می‌توان با این سامانه‌ها کاهش داد [۱۰]. نانولوله‌های بور نیتريد بدلیل خواص فیزیکوشیمیایی منحصر به فرد مورد توجه محققان قرار گرفته‌اند که آن‌ها را به حامل‌های مفیدی برای دارورسانی تبدیل کرده است [۲۶-۳۱] و ۱۹-۲۱. نانولوله‌های بور نیتريد با خلوص و کیفیت بالا بدلیل بی‌اثر بودن شیمیایی و پایداری ساختاری برای سلامتی و محیط زیست غیر سمی هستند [۳۲ و ۲۷]. همچنین حامل‌های محلول تری در آب نسبت به نانولوله‌های کربنی هستند که بدلیل بارهای جزئی اتم‌های بور و نیتروژن آن‌هاست. بارهای جزئی سبب قطبیت بیشتر نانولوله‌های بور نیتريد در آب شده و منجر به کاهش سد نفوذ آب می‌شود [۳۳-۳۵]. این نانو ساختارها برهمکنش خوبی با مولکول‌های آلی مانند پروتئین‌ها و DNA دارند، بنابراین کاندیدای مناسبی برای کاربردهای پزشکی مانند دارورسانی هستند [۳۶]. این ویژگی‌های منحصر به فرد بور نیتريد، محققان را برانگیخت تا کاربردهای آن‌ها در نانوپزشکی و علوم زیست‌پزشکی و همچنین برهمکنش آن‌ها با داروها را بررسی کنند.

نانولوله‌های بور نیتريد در مقایسه با نانولوله‌های کربنی خواص ذاتی فراوانی مانند هدایت حرارتی و پایداری عالی، استحکام مکانیکی قابل توجه و مقاومت بالایی در برابر اکسیداسیون دارند [۳۸ و ۳۷]. فرآیند کپسوله‌سازی داروی ۵-فلوئورواوراسیل درون نانولوله‌های کربنی و بور نیتريد شبیه‌سازی شده است. مشاهده شد که به دلیل برهمکنش‌های و اندروالسی قوی تر بین دارو و بور نیتريد، دارو سریع‌تر درون بور نیتريد جذب می‌شود. همچنین محاسبات انرژی آزاد حاکی از پایداری بیشتر داروی کپسوله شده درون حفره بور نیتريد بود [۳۹]. برهمکنش بین داروی دوکسوروبیسین و نانولوله بور نیتريد به دلیل جاذبه و اندروالسی است و مشاهده شد که نانولوله‌هایی با قطر بیشتر از

(۱) Carbon nano tubes

(۳) Roohi H. et al.

(۲) Carbon nano tubes

خواص الکترونیکی از جمله انرژی اتصال، انرژی حلالیت، شکاف انرژی، سختی شیمیایی و شاخص الکترون دوستی گزارش شده است. انتقالات الکترونی بین اوربیتال‌های مولکولی با روش اوربیتال‌های پیوندی طبیعی^۳ (NBO) بررسی شد. همچنین، مطالعه‌ی ویژگی‌های مکان‌شناختی چگالی بار الکترونی با روش اتم‌ها در مولکول‌ها^۴ (AIM) انجام شد. یافته‌های این مطالعه بینش لازم برای طراحی حامل‌های دارویی را ارائه می‌دهد.

روش‌های محاسباتی

ساختار نانولوله (BN) (۸۰) و داروی جمسیتابین با استفاده از نرم‌افزار مدل‌ساز نانولوله و گوس‌ویو ۶ رسم گردید. برای جلوگیری از اثرهای مرزی، انتهای باز نانولوله با اتم‌های هیدروژن اشباع شد. سپس یکی از اتم‌های بور وسط نانولوله با اتم‌های آهن، کبالت و نیکل جایگزین و ساختارهای Fe-BN، Co-BN و Ni-BN به دست آمد. محاسبات DFT برای بررسی جذب و برهمکنش داروی جمسیتابین با ساختارهای دوپ شده با فلز بکار رفت. برای مقایسه نتایج، محاسبات DFT برای بور نیتريد اولیه (Pristine-BN) نیز انجام شد. بهینه‌سازی ساختارها و محاسبات انرژی در سطح نظری B3LYP/lan12dz به کمک نرم‌افزار گوسین ۱۶ انجام شد [۵۴]. در ادامه، ساختار بهینه شده دارو روی سطح خارجی نانولوله در فاصله ۳/۱۵ آنگسترم قرار گرفت و کمپلکس‌های Fe-BN-Gem، Co-BN-Gem، Ni-BN-Gem و Pristine-BN-Gem نیز بهینه گردید. پایداری نسبی کمپلکس‌ها براساس انرژی اتصال یا جذب بررسی شد. انرژی جذب^۵ (E_{ads}) کمپلکس‌ها طبق رابطه ۱ محاسبه شد [۵۵].

$$E_{ads} = E_{complex} - (E_{BN} + E_{Gem}) \quad (1)$$

که $E_{complex}$ انرژی کل داروی متصل شده به BN است، در حالی که E_{BN} انرژی کل BN و E_{Gem} انرژی کل داروی جمسیتابین می‌باشد. همچنین مقادیر خطای برهم‌نهی مجموعه پایه^۶ (BSSE) برای کمپلکس‌های بهینه شده محاسبه و انرژی‌های جذب بر این اساس تصحیح شده‌اند. برای بررسی پایداری کمپلکس‌های تشکیل شده محاسبات فرکانس در دمای ۲۹۸/۱۵ کلوین و فشار ۱ اتمسفر در سطح نظری B3LYP/lan12dz انجام شد. میزان انرژی شکاف نواری^۷ (E_g) برای ارزیابی پایداری الکترونی محاسبه شد. تفاوت انرژی بین بالاترین اوربیتال مولکولی اشغال شده^۸ (HOMO)

و این نانولوله کربنی توانایی حمل داروی لوموستین را دارد. بررسی عملکرد دارورسانی اکسید بور نیتريد عامل‌دار شده با اسید فولیک برای داروهای فلودارابین و سیتارابین با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی نشان داد که جذب این داروها بر نانوحامل‌ها خودبه‌خودی و گرماده است [۴۷]. آنالیز برهمکنش‌های غیر کووالانسی نشان داد برهمکنش‌های الکتروستاتیک مسئول جذب این داروها بر نانوحامل‌ها هستند. بررسی رفتار الکترونی داروی سیتارابین در نانولوله بور نیتريد نشان داد نانولوله در برهمکنش غیر پیوندی با سیتارابین در حکم گیرنده الکترون از سیتارابین عمل می‌کند [۴۸]. گپ انرژی نانولوله در حضور سیتارابین به مقدار جزئی کاهش یافته بنابراین می‌توان گفت در مخلوط خاصیت رسانایی نانولوله به مقدار جزئی تقویت شده است. در مخلوط سیتارابین-نانولوله با افزایش گپ انرژی سیتارابین، میزان پارامتر سختی آن بیشتر شده است. در مطالعه جذب داروی ضد سرطان پنی‌سیلامین بر سطح بیرونی نانولوله بور نیتريد نیز مشاهده شده که انتقال بار از سوی دارو به سوی نانولوله صورت می‌پذیرد [۱۶]. پس از فرآیند جذب گپ انرژی کاهش پیدا می‌کند و منجر به افزایش هدایت الکتریکی کمپلکس‌های نانویی می‌شود. در بررسی گپ انرژی در نانولوله بور نیتريد و کمپلکس جمسیتابین-نانولوله نیز مشاهده شده است که به مقدار بسیار کم، گپ انرژی آن کاهش یافته پس رسانش نانو دارو به صورت جزئی افزایش پیدا می‌کند [۴۹]. در کمپلکس‌های سیتارابین-بور نیتريد و کلوفارابین-بور نیتريد نیز انتقال بار از دارو به صفحه بور نیتريد صورت گرفته است [۵۰].

جمسیتابین^۱ (Gem) برای درمان سرطان‌های مختلف بویژه سرطان پانکراس استفاده می‌شود [۵۱ و ۵۲]. اگرچه تزریق جمسیتابین یک درمان استاندارد برای سرطان پانکراس است، اما دارای معایب جدی از جمله تخریب سریع، سمیت بالا و راندمان پایین است. علاوه بر این، جمسیتابین بدلیل تجزیه به اشکال غیر فعال، عمدتاً از طریق دامیناسیون در خون، کبد و کلیه نیمه عمر کوتاهی در بدن دارد. کم‌خونی در بیماران، عوارض جانبی شدید درمان جمسیتابین است. بدلیل این معایب، علاقه زیادی به مطالعه رهایش کنترل شده این دارو به منظور بهبود اثربخشی آن وجود دارد [۵۳]. بنابراین، با الهام از خواص بی نظیر نانو ساختارهای بور نیتريد، در این مطالعه قابلیت دارورسانی نانولوله‌های بور نیتريد دوپ شده با فلزات واسطه برای جمسیتابین بررسی شده است. از این رو در این مطالعه، برهمکنش جمسیتابین با بور نیتريد‌های دوپ شده از طریق محاسبات نظریه تابعی چگالی^۲ (DFT) در فاز گازی و آبی مورد بررسی قرار گرفت.

(۱) Gemcitabine
(۳) Natural bond orbital
(۵) Adsorption energy
(۷) Gap energy

(۲) Density functional theory
(۴) Atoms in the molecules
(۶) Basis set superposition error
(۸) Highest occupied molecular orbital

جدول ۱ - طول پیوند بهینه شده در کمپلکس‌های تحت بررسی (بر حسب آنگسترم)

پیوند	Pristine-BN-Gem	Fe-BN-Gem	Co-BN-Gem	Ni-BN-Gem
B ₉₂ -O ₁₅₀	۲/۶۴	-	-	-
B ₉₂ -N ₅₉	۱/۴۴	-	-	-
B ₉₂ -N ₈₉	۱/۴۶	-	-	-
B ₉₂ -N ₉₃	۱/۴۶	-	-	-
M ₁₄₄ -O ₁₅₀	-	۲/۰۰	۱/۹۹	۱/۹۷
C ₁₆₀ -O ₁₅₀	۱/۲۵ (۱/۲۵) ^a	۱/۲۸	۱/۲۷	۱/۲۸
M ₁₄₄ -N ₄₃	-	۱/۸۲	۱/۸۰	۱/۸۲
M ₁₄₄ -N ₇₃	-	۱/۸۴	۱/۸۵	۱/۹۲
M ₁₄₄ -N ₇₆	-	۱/۸۵	۱/۸۵	۱/۹۳

a = جمیستاین

حاصل بهینه گردید. در اولین وضعیت، دارو از سمت اتم‌های O₁₅₀ و N₁₅₂ حلقه سیتوزین روی نانولوله قرار گرفت. انرژی‌های جذب برای کمپلکس‌های Pristine-BN-Gem، Fe-BN-Gem، Co-BN-Gem و Ni-BN-Gem به ترتیب ۹/۵۳، ۳۵، ۳۳/۸۱ و ۳۳/۰۴ kcal/mol - به دست آمد. در دومین وضعیت دارو از سمت استخلاف‌های OH خود روی نانولوله قرار گرفت. در این حالت انرژی‌های جذب برای کمپلکس‌های Pristine-BN-Gem، Fe-BN-Gem، Co-BN-Gem و Ni-BN-Gem به ترتیب ۴/۴۷، ۲۵/۵۵، ۲۰/۳۵ و ۲۰/۲۸ kcal/mol - به دست آمد. همان‌طور که مشاهده می‌شود کمپلکس‌های وضعیت اول پایدارتر هستند بنابراین در ادامه، نتایج برای این کمپلکس‌ها تجزیه و تحلیل شده است. پس از بهینه‌سازی ساختارها در سطح نظری B3LYP/lan12dz، طول پیوندها در پایدارترین کمپلکس‌ها به دست آمده و در جدول ۱ گزارش شده است. همچنین ساختار پایدارترین کمپلکس‌ها در شکل ۱ نشان داده شده است. نشان دادن اتم‌های فلز در نانولوله‌های بور نیتريد، سبب تغییر در طول پیوندها شده است. طول پیوند فلز-نیتروژن در کمپلکس‌های Fe-BN-Gem، Co-BN-Gem و Ni-BN-Gem افزایش یافته است که می‌توان آن را به توزیع ابر الکترونی روی این پیوندها نسبت داد. طول پیوند فلز-اکسیژن در کمپلکس‌های فوق کاهش یافته است. علاوه بر این، پارامترهای ساختاری جمیستاین قبل و بعد از جذب آن بر بور نیتريد‌های دوپ شده با فلز بررسی شد و هیچ تغییر مهمی در پارامترهای ساختاری جمیستاین مشاهده نشد. بنابراین، این نانوساختارها را می‌توان به عنوان نانوحامل ایمن در سیستم‌های دارورسان بدون تخریب ساختار دارو به کار برد.

و پایین‌ترین اوربیتال ملکولی اشغال نشده^۱ (LUMO) است. پارامترهای کوانتم مکانیکی از جمله پتانسیل شیمیایی الکترونی^۲ (μ)، سختی شیمیایی^۳ (η) و شاخص الکترون دوستی^۴ (ω) نیز برای ارزیابی پایداری انرژی طبق روابط زیر محاسبه شده است [۵۶].

$$\mu = \frac{(E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}})}{2} \quad (2)$$

$$\eta = \frac{(E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}})}{2} \quad (3)$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{\eta} \quad (4)$$

بار الکتريکی اتم‌ها با استفاده از برنامه NBO در سطح نظری B3LYP/lan12dz محاسبه شد [۵۷]. ویژگی‌های مکان شناختی چگالی‌های بار الکترونی با نرم افزار AIM2000 محاسبه شد [۵۸]. علاوه بر این، برای بررسی اثر حلال در فرآیند جذب جمیستاین بر نانولوله‌های بور نیتريد دوپ شده، محاسبات در حلال آب با روش مدل پیوسته قطبیده^۵ (PCM) در سطح نظری فوق انجام شد.

نتیجه‌ها و بحث

بررسی خواص ساختاری و انرژی جذب

در این پژوهش، جذب داروی ضد سرطان جمیستاین توسط نانولوله‌های بور نیتريد دوپ شده با فلزات (آهن، کبالت و نیکل) از طریق روش‌های محاسباتی برای دست یافتن به پایدارترین کمپلکس بررسی شده است. برای این منظور ساختار بهینه شده دارو با جهت‌گیری‌های مختلف روی سطح خارجی نانولوله‌ها قرار گرفت و کمپلکس‌های

(۱) Lowest unoccupied molecular orbital

(۳) Chemical hardness

(۵) Polarizable continuum model

(۲) Electronic chemical potential

(۴) Electrophilicity index

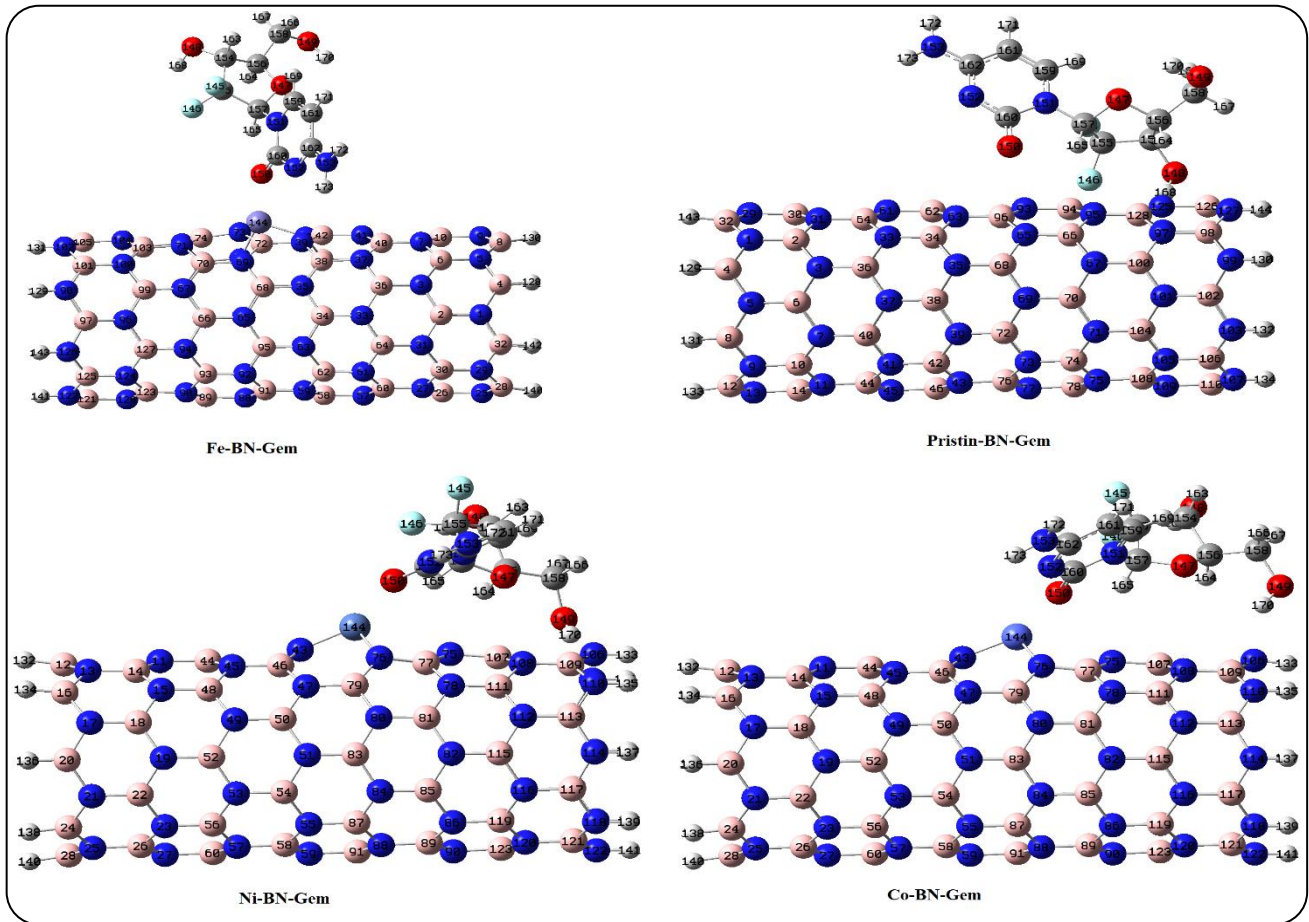
جدول ۲ - مقادیر گشتاور دوقطبی، انرژی جذب (E_{ads})، انرژی جذب تصحیح شده ($E_{ads} + E_{BSSE}$) و پارامترهای ترمودینامیکی پایدارترین کمپلکس‌ها در سطح نظری B3LYP/lanl2dz

ساختار	Dipole moment (Debye)	E_{ads} (kcal/mol)	$E_{ads} + E_{BSSE}$ (kcal/mol)	ΔG_{ad} (kcal/mol)	ΔH_{ad} (kcal/mol)	ΔS_{ad} (kcal/mol.K)
Pristine-BN	۱۰/۴۰					
Pristine-BN-Gem	۱۲/۱۸	-۹/۵۳	-۴/۸۳	۳/۸۰	-۸/۱۰	-۰/۰۳۹
Fe-BN	۱۱/۶۴					
Fe-BN-Gem	۱۵/۷۲	-۳۵/۰۰	-۳۳/۲۱	-۲۱/۵۳	-۳۲/۹۴	-۰/۰۳۸
Co-BN	۱۱/۱۱					
Co-BN-Gem	۱۹/۱۶	-۳۳/۸۱	-۳۱/۲۱	-۱۷/۴۸	-۳۱/۵۵	-۰/۰۴۷
Ni-BN	۸/۶۸					
Ni-BN-Gem	۱۹/۷۴	-۳۳/۰۴	-۲۹/۸۶	-۱۷/۴۵	-۳۰/۹۵	-۰/۰۳۶

فرآیند جذب جمسیتابین و بور نیتريدی‌های دوپ شده با فلز از طریق محاسبه انرژی جذب بررسی شده است، مقادیر انرژی جذب پایدارترین کمپلکس‌ها در جدول ۲ گزارش شده است. مقادیر انرژی جذب برای تمام نانولوله‌ها منفی بدست آمده است که نشان دهنده انجام پذیر بودن واکنش جذب می‌باشد. همان‌طور که مشاهده می‌شود با نشاندن فلزات بر بور نیتريدی‌ها انرژی جذب به میزان زیادی افزایش یافته است و ملکول دارو برهمکنش قوی با بور نیتريدی‌های دوپ شده با فلز داشته است. قبلاً نیز مشاهده شده که حضور فلزات آلومینیم، گالیم، آهن و کروم بر نانولوله سبب تحریک جذب دارو بر روی نانولوله بور نیتريد می‌شود [۴۱، ۴۳، ۴۵ و ۴۶]. منفی‌تر بودن انرژی کمپلکس Fe-BN-Gem نشان دهنده پایداری بیشتر این کمپلکس نسبت به سایر کمپلکس‌هاست. با توجه به مقادیر انرژی، جذب برای کمپلکس Pristine-BN-Gem از نوع فیزیکی است ولی برای سه کمپلکس دیگر، اگرچه مقادیر انرژی‌شان در بازه‌ی پیوند شیمیایی قوی نیست، اما با توجه به این‌که بسیار بزرگ‌تر از جذب فیزیکی است، می‌توان آن‌ها را در زمره جذب شیمیایی در نظر گرفت. مقادیر گشتاور دوقطبی ساختارها در جدول ۲ ارائه شده است. همان‌طور که دیده می‌شود گشتاور دوقطبی دو نانولوله Fe-BN و Co-BN نسبت به Pristine-BN افزایش داشته در حالی که برای نانولوله Ni-BN کاهش داشته است. این مسئله افزایش واکنش‌پذیری و توان جذب دو نانولوله Fe-BN و Co-BN را نسبت به نانولوله Ni-BN نشان می‌دهد. در میان سه نانولوله دوپ شده با فلز قویترین برهمکنش جمسیتابین با نانولوله Fe-BN با بیشترین انرژی جذب و ضعیف‌ترین برهمکنش جمسیتابین با نانولوله Ni-BN با کمترین انرژی جذب است. هر گاه گشتاور دوقطبی نانولوله دوپ شده با فلز بزرگ‌تر باشد انرژی جذب دارو بر آن نانولوله افزایش می‌یابد. گشتاور دوقطبی بزرگ‌تر بیانگر جابه‌جایی بیش‌تر در توزیع بارهای الکترونی است. هر چه این جابه‌جایی بزرگ‌تر باشد برهمکنش دارو

با نانولوله قوی‌تر خواهد بود. هنگام برهمکنش جمسیتابین با نانولوله‌ها گشتاور دوقطبی افزایش یافته است. نمایش گرافیکی تغییر در انرژی جذب با تغییر در گشتاور دوقطبی کمپلکس‌ها در شکل ۲ ارائه شده است. نمودار نشان می‌دهد گشتاور دوقطبی و انرژی جذب کمپلکس‌های دوپ شده با فلز در مقایسه با کمپلکس Pristine-BN-Gem افزایش یافته است. اگر تنها سه کمپلکس Fe-BN-Gem، Co-BN-Gem و Ni-BN-Gem با هم مقایسه شوند خواهیم دید که با افزایش گشتاور دوقطبی کمپلکس‌ها انرژی جذب‌شان کاهش یافته است. بنابراین رابطه معکوس بین گشتاور دوقطبی و انرژی جذب این سه کمپلکس وجود دارد. در مطالعه جذب سطحی داروی لوموستین بر سطح خارجی نانولوله کربنی دوپ شده با اتم‌های آهن و کروم نیز مشاهده شده که کمپلکس نانولوله-آهن-لوموستین با گشتاور دوقطبی بزرگ‌تر انرژی جذب کمتری دارد [۴۶].

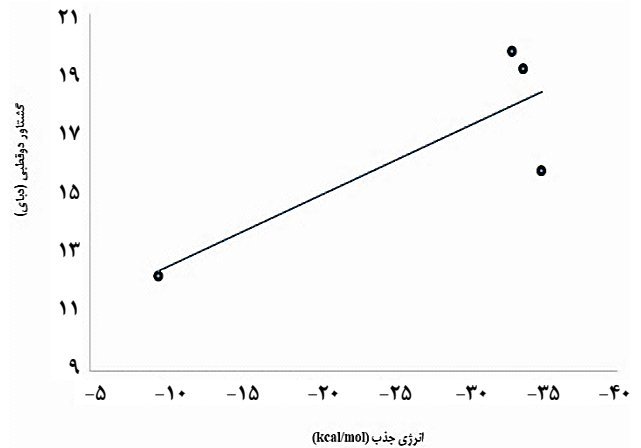
در ادامه برای بررسی امکان‌پذیری ترمودینامیکی جذب جمسیتابین بر سطح نانولوله‌ها، تغییرات انرژی آزاد گیبس ΔG_{ad} ، آنتالپی ΔH_{ad} و آنتروپی ΔS_{ad} برای کمپلکس‌های مورد نظر محاسبه و در جدول ۲ ارائه شده است. مقدار ΔG_{ad} نشان دهنده تغییر انرژی آزاد گیبس در طی فرآیند تشکیل کمپلکس است و $\Delta G_{ad} > 0$ بیانگر این است که تشکیل کمپلکس از لحاظ ترمودینامیکی نامطلوب است. بنابراین همان‌طور که از مقادیر جدول ۲ می‌توان دید ΔG_{ad} برای کمپلکس Pristine-BN-Gem مثبت بوده و از لحاظ ترمودینامیکی نامطلوب است. کمپلکس Fe-BN-Gem با مقدار ΔG_{ad} منفی‌تر، پایدارتر از سه کمپلکس دیگر است که این نتیجه در توافق با انرژی‌های جذب است. همچنین مقادیر ΔH_{ad} و ΔG_{ad} منفی برای سه کمپلکس Fe-BN-Gem، Co-BN-Gem و Ni-BN-Gem بیانگر این است که فرآیند جذب جمسیتابین بر سطح این نانولوله‌ها گرمازا بوده و به طور خودبه‌خود رخ می‌دهد.



شکل ۱ - ساختار بهینه شده کمپلکس‌های Pristine-BN-Gem ، Fe-BN-Gem ، Ni-BN-Gem و Co-BN-Gem

برای سهولت در تفسیر نقشه‌های MEP، طیف رنگ برای بیان مقادیر انرژی پتانسیل الکترواستاتیک استفاده می‌شود. رنگ‌های آبی و قرمز در طیف رنگ به ترتیب نشان دهنده بالاترین انرژی پتانسیل الکترواستاتیک (نواحی مثبت) و کمترین انرژی پتانسیل الکترواستاتیک است (نواحی منفی).

نقشه‌های MEP جمسیتایی و نانولوله‌ها در سطح نظری B3LYP/lan12dz در شکل ۳ نشان داده شده است، که نواحی آبی و قرمز رنگ سطوح پتانسیل الکترواستاتیک مولکولی مثبت و منفی را نشان می‌دهد. بارهای منفی بر روی اتم‌های O_{150} و N_{152} حلقه سیتوزین و نیز استخلاف‌های OH جمسیتایی با رنگ قرمز مستقر شده است و مکان‌های مناسبی برای حمله ملکول الکترون دوست می‌باشد. در حالی که در نانولوله‌های منفرد تمام نواحی ملکولی، پتانسیل الکترواستاتیک مولکولی مثبت با رنگ آبی را نشان می‌دهد و محل مناسبی برای حمله ملکول هسته دوست می‌باشد. بنابراین اتم‌های O در ملکول جمسیتایی مکان فعالی برای برهمکنش با بور نیتريد‌های دوپ شده با فلز است [۴۳]. همان‌طور که در بخش قبل ملاحظه شد



شکل ۲ - نمودار رابطه بین انرژی جذب و گشتاور دوقطبی کمپلکس‌های دوپ شده با فلز.

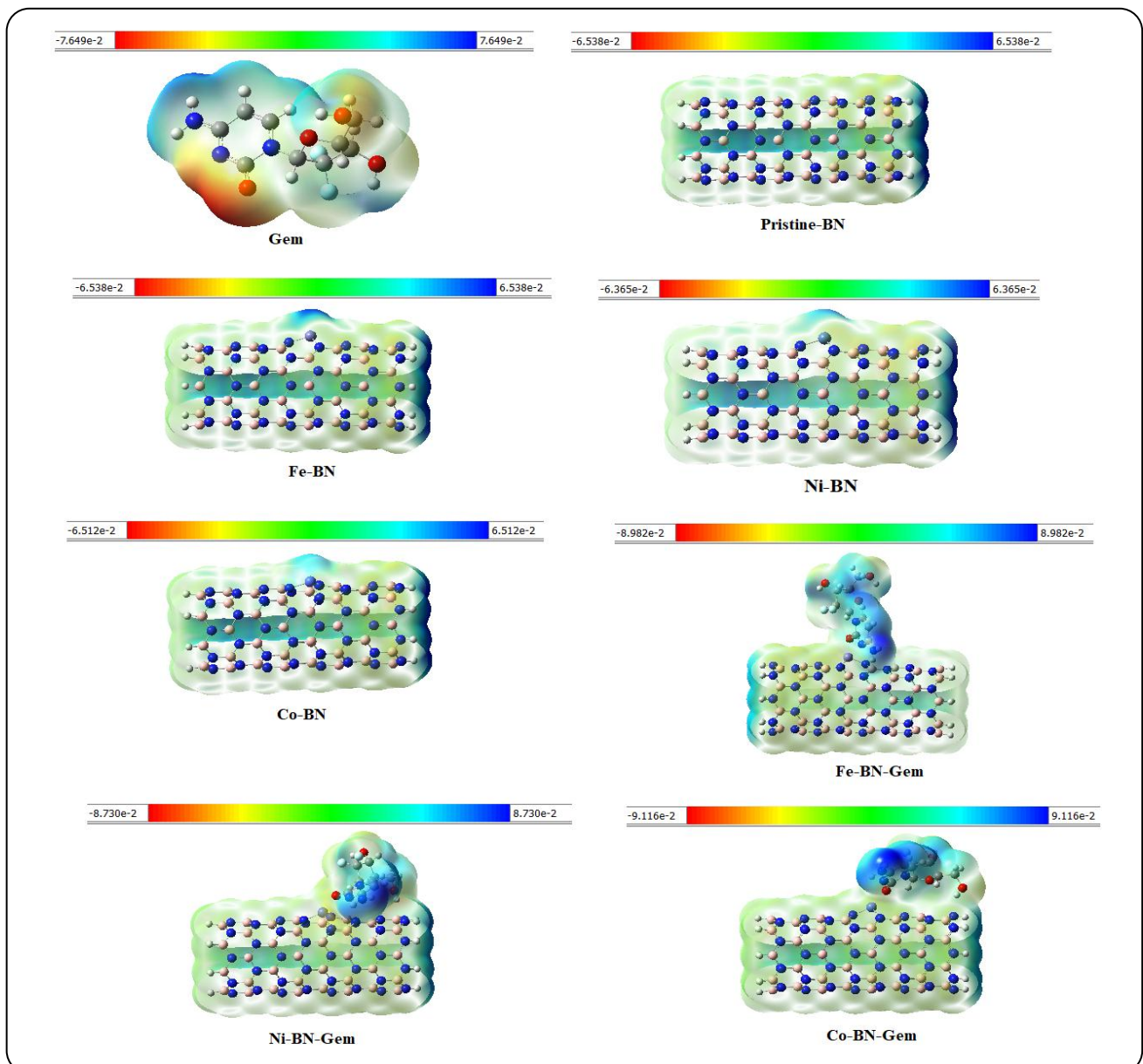
نقشه‌های پتانسیل الکترواستاتیک مولکولی^(۱) (MEP)

نقشه‌های سطح پتانسیل الکترواستاتیکی امکان شناسایی نواحی غنی از الکترون و کم الکترون موجود در یک مولکول را فراهم می‌کند.

(۱) Molecular electrostatic potential

جدول ۳ - بار اتم‌های درگیر در برهمکنش‌ها (برحسب e)

	O ₁₅₀	N ₁₅₂	C ₁₆₀	B ₉₂	M ₁₄₄	N ₄₃	N ₇₃	N ₇₆
Gem	-۰/۶۴۳	-۰/۶۲۵	۰/۸۴۱	-	-	-	-	-
Pristine-BN	-	-	-	۱/۲۲۹	-	-۱/۲۳۰	-۱/۲۳۱	-۱/۲۳۱
Pristine-BN-Gem	-۰/۶۵۶	-۰/۶۲۰	۰/۸۵۶	۱/۲۹۶	-	-۱/۲۴۲	-۱/۲۴۷	-۱/۲۶۰
Fe-BN	-	-	-	-	۰/۹۸۶	-۱/۰۷۷	-۱/۰۷۱	-۱/۰۷۱
Co-BN	-	-	-	-	۰/۹۰۴	-۱/۰۴۴	-۱/۰۵۸	-۱/۰۵۸
Ni-BN	-	-	-	-	۱/۰۳۶	-۰/۹۲۴	-۱/۱۹۵	-۱/۱۹۵
Fe-BN-Gem	-۰/۶۷۹	-۰/۵۸۵	۰/۸۷۶	-	۰/۹۱۱	-۱/۰۷۴	-۱/۰۶۴	-۱/۱۰۱
Co-BN-Gem	-۰/۶۷۵	-۰/۶۰۱	۰/۸۷۳	-	۰/۸۷۹	-۱/۰۹۳	-۱/۰۵۰	-۱/۰۵۶
Ni-BN-Gem	-۰/۶۹۹	-۰/۵۸۹	۰/۸۸۵	-	۱/۰۰۷	-۰/۹۹۸	-۱/۱۷۴	-۱/۱۷۳



شکل ۳ - سطوح پتانسیل الکتروستاتیک مولکولی دارو، نانولوله‌های بور نیتريد و کمپلکس‌های تحت بررسی در سطح نظری B3LYP/lan12dz

نانولوله‌ها منجر به تغییر در مقدار E_g شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود E_g بور نیتريد‌های دوپ‌شده با فلز کمتر از بور نیتريد اولیه است. این نشان می‌دهد دوپینگ بور نیتريد توسط اتم‌های آهن، کبالت و نیکل واکنش‌پذیری سطح بور نیتريد را تقویت می‌کند. ترکیبات با E_g پایین‌تر، واکنش‌پذیری شیمیایی بیشتر و پایداری کمتری دارند. مقدار E_g کمپلکس Ni-BN-Gem کمتر از سایر کمپلکس‌ها به دست آمده که نشان دهنده واکنش‌پذیری بیشتر آن می‌باشد. شاخص الکترون دوستی عامل اصلی است که با افزایش الکترون دوستی یک ساختار افزایش می‌یابد. شاخص الکترون دوستی را می‌توان بصورت کاهش انرژی ساختار بدلیل سرعت شدید عبور الکترون‌ها از نوار رسانایی تعریف کرد و درک از پایداری و واکنش‌پذیری ساختار را فراهم می‌کند. تغییرات اندک در E_{HOMO} و E_{LUMO} نانولوله‌ها بعد از جذب جمستابین، سبب تغییر پارامترهای الکترونی مانند الکترون دوستی، سختی و نرمی شیمیایی نیز شده است و بار الکترونیکی بین جمستابین و نانولوله منتقل شده که بیانگر برهمکنش ایده‌آل بین جمستابین و نانولوله است. مقادیر منفی پتانسیل شیمیایی قبل و بعد از جذب جمستابین نشان دهنده پایداری کمپلکس‌های بررسی شده است. مواد با E_g کمتر توانایی بیشتری برای انتقال الکترون‌ها از طریق نوار رسانایی دارند. از این رو مواد با E_g کمتر، رسانش الکترونیکی بیشتر نشان می‌دهند و برعکس. مقادیر داده شده در جدول ۴ نشان می‌دهد که بعد از جذب جمستابین بر نانولوله‌ها، E_g کاهش یافته و تغییر قابل توجهی در رسانش رخ داده است. کاهش در E_g نشان می‌دهد که هدایت نانولوله‌های بور نیتريد دوپ‌شده با فلز بعد از جذب جمستابین افزایش یافته است. کاهش در E_g را می‌توان به کاهش در E_{LUMO} کمپلکس‌ها نسبت داد. این پدیده نشان می‌دهد این نانولوله‌ها می‌توانند حساسیت بالایی نسبت به مواد جذب‌شونده از خود نشان دهند. این نتیجه با دستاوردهای پیشین همخوانی دارد به طوری که قبلاً نیز مشاهده شده E_g نانولوله‌های بور نیتريد اولیه و بور نیتريد دوپ‌شده با آلومینیم و گالیم در حضور داروهای سیتارابین، جمستابین و پنی‌سیلامین به مقدار جزئی کاهش یافته و سبب افزایش جزئی در رسانایی نانولوله شده است [۴۳، ۴۸، ۴۹]. سختی یک ملکول نیز پارامتر مهمی است که براساس واکنش‌پذیری شیمیایی می‌تواند مشاهده شود. اگر ملکول‌ها از لحاظ ساختاری نرم باشند می‌توانند به آسانی الکترون‌هایشان را منتقل کنند. بعد از جذب جمستابین بر بور نیتريد‌های دوپ‌شده با فلز، سختی شیمیایی نسبت به بور نیتريد اولیه کاهش یافته، که سبب تقویت فرآیند جذب شده و تایید می‌کند که نشان‌دهنده آهن، کبالت و نیکل پایداری و قطبیت کمپلکس‌ها را افزایش می‌دهد. سختی و E_g کمپلکس‌ها کمتر از سختی و E_g جمستابین است، از این رو کمپلکس‌ها قطبی‌تر هستند و می‌توانند

دو وضعیت مختلف دارو بر سطح خارجی نانولوله‌ها بررسی شد و کمپلکس‌هایی پایدارتر بودند که در آن‌ها دارو از طریق اتم O_{150} خود با اتم فلز نانولوله برهمکنش داشت. در اثر این برهمکنش بار الکترونیکی از جمستابین به نانولوله‌ها منتقل می‌شود. بار اتم‌های درگیر در برهمکنش‌ها قبل و بعد از برهمکنش که با روش NBO محاسبه شده‌اند در جدول ۳ آورده شده است. با توجه به مقادیر جدول تغییرات در بار جزئی اتم‌ها به این صورت است که بار اتم O_{150} جمستابین بعد از برهمکنش با بور نیتريد اولیه و دوپ‌شده با فلز افزایش یافته ولی بار اتم‌های C_{160} و N_{152} جمستابین بعد از برهمکنش با بور نیتريد اولیه و دوپ‌شده با فلز کاهش یافته است. همچنین بار اتم M_{144} که نشان دهنده اتم فلز است در بور نیتريد‌های دوپ‌شده با فلز بعد از برهمکنش با جمستابین افزایش یافته است. بار اتم B_{92} در بور نیتريد اولیه بعد از برهمکنش با جمستابین کاهش ولی بار اتم‌های N_{73} ، N_{43} و N_{76} افزایش یافته است. بار اتم‌های N_{43} ، N_{76} و N_{43} به ترتیب در Fe-BN، Co-BN و Ni-BN بعد از برهمکنش با جمستابین افزایش یافته است. همچنین بار کلی منتقل شده از جمستابین به بور نیتريد اولیه $e/647$ ، بور نیتريد دوپ‌شده با آهن $e/251$ ، بور نیتريد دوپ‌شده با کبالت $e/203$ و بور نیتريد دوپ‌شده با نیکل $e/215$ به دست آمده است. در برهمکنش جمستابین و سیتارابین با نانولوله‌های بور نیتريد دوپ‌شده با آلومینیم و گالیم هم انتقال بار از داروها به نانولوله‌های دوپ‌شده صورت گرفته بود [۴۳]. در تحقیقات دیگری نیز انتقال بار الکترونیکی از دارو به نانولوله بور نیتريد مشاهده شده است [۴۸، ۱۶ و ۵۰].

خواص الکترونی

مقادیر انرژی اوربیتال‌های هومو (E_{HOMO})، انرژی اوربیتال‌های لومو (E_{LUMO}) و شکاف انرژی (E_g) در جدول ۴ ارائه شده است. تجزیه و تحلیل انرژی این اوربیتال‌ها و شکاف انرژی به درک پایداری ملکول‌ها و واکنش‌پذیری آن‌ها و بررسی انتقال بار توسط ملکول‌ها کمک می‌کند. همان‌طور که در جدول ۴ دیده می‌شود، مقادیر E_{HOMO} بور نیتريد‌های دوپ‌شده با آهن، کبالت و نیکل در مقایسه با بور نیتريد اولیه کاهش یافته، در حالی که مقادیر E_{LUMO} آن‌ها افزایش یافته است. بعد از جذب جمستابین مقادیر E_{HOMO} کمپلکس‌های دوپ‌شده با آهن، کبالت و نیکل در مقایسه با Pristine-BN-Gem کاهش یافته، در حالی که مقادیر E_{LUMO} آن‌ها افزایش یافته است. مشابه همین تغییرات برای E_{HOMO} و E_{LUMO} بور نیتريد‌های دوپ‌شده با آلومینیم و گالیم نیز دیده شده است [۴۲ و ۴۳]. مقادیر پتانسیل یونش کمپلکس‌ها نیز کاهش یافته است که امکان می‌دهد الکترون‌ها آزادانه حرکت کنند. این تغییرات در E_{HOMO} و E_{LUMO}

جدول ۴ - انرژی اوربیتال هومو (E_{HOMO})، انرژی اوربیتال لومو (E_{LUMO})، شکاف انرژی (E_g)، پتانسیل یونش (I)، الکترون خواهی (A)، پتانسیل شیمیایی الکترونی (μ)، سختی شیمیایی (η)، الکترونکاتیوی (X) و شاخص الکترون دوستی (ω) ساختارها

ساختار	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	E_g (eV)	I (eV)	A (eV)	μ (eV)	η (eV)	X (eV)	ω (eV)
Gem	-۰/۲۵	-۰/۰۶	۰/۱۸	۰/۲۵	-۰/۰۶	-۰/۱۵	-۰/۰۹	۰/۱۵	۰/۱۳
Pristine-BN	-۰/۲۴	-۰/۰۵	۰/۱۸	۰/۲۴	-۰/۰۵	-۰/۱۴	-۰/۰۹	۰/۱۴	۰/۱۱
Pristine-BN-Gem	-۰/۲۳	-۰/۰۶	۰/۱۷	۰/۲۳	-۰/۰۶	-۰/۱۵	-۰/۰۸	۰/۱۵	۰/۱۲
Fe-BN	-۰/۲۳	-۰/۱۱	۰/۱۲	۰/۲۳	-۰/۱۱	-۰/۱۷	-۰/۰۶	۰/۱۷	۰/۲۶
Fe-BN-Gem	-۰/۲۲	-۰/۱۰	۰/۱۱	۰/۲۲	-۰/۱۰	-۰/۱۶	-۰/۰۵	۰/۱۶	۰/۲۱
Co-BN	-۰/۲۳	-۰/۱۱	۰/۱۲	۰/۲۳	-۰/۱۱	-۰/۱۷	-۰/۰۶	۰/۱۷	۰/۲۶
Co-BN-Gem	-۰/۲۲	-۰/۰۹	۰/۱۲	۰/۲۲	-۰/۰۹	-۰/۱۶	-۰/۰۶	۰/۱۶	۰/۱۹
Ni-BN	-۰/۲۳	-۰/۱۷	۰/۰۵	۰/۲۳	-۰/۱۷	-۰/۲۰	-۰/۰۲	۰/۲۰	۰/۷۰
Ni-BN-Gem	-۰/۲۲	-۰/۱۴	۰/۰۷	۰/۲۲	-۰/۱۴	-۰/۱۸	-۰/۰۳	۰/۱۸	۰/۴۲

کمپلکس‌ها شده است. الکترون خواهی کمپلکس‌ها با افزایش انرژی لومو افزایش یافته است. افزایش واکنش‌پذیری نانولوله‌های دوپ شده با فلز با افزایش گشتاور دوقطبی نیز تایید شده است [۴۳ و ۴۶]. افزایش واکنش‌پذیری برای تمام نانولوله‌ها مشاهده شد اما نتایج برای نانولوله دوپ شده با Ni برجسته‌تر بود.

مطالعه‌ی NBO و AIM

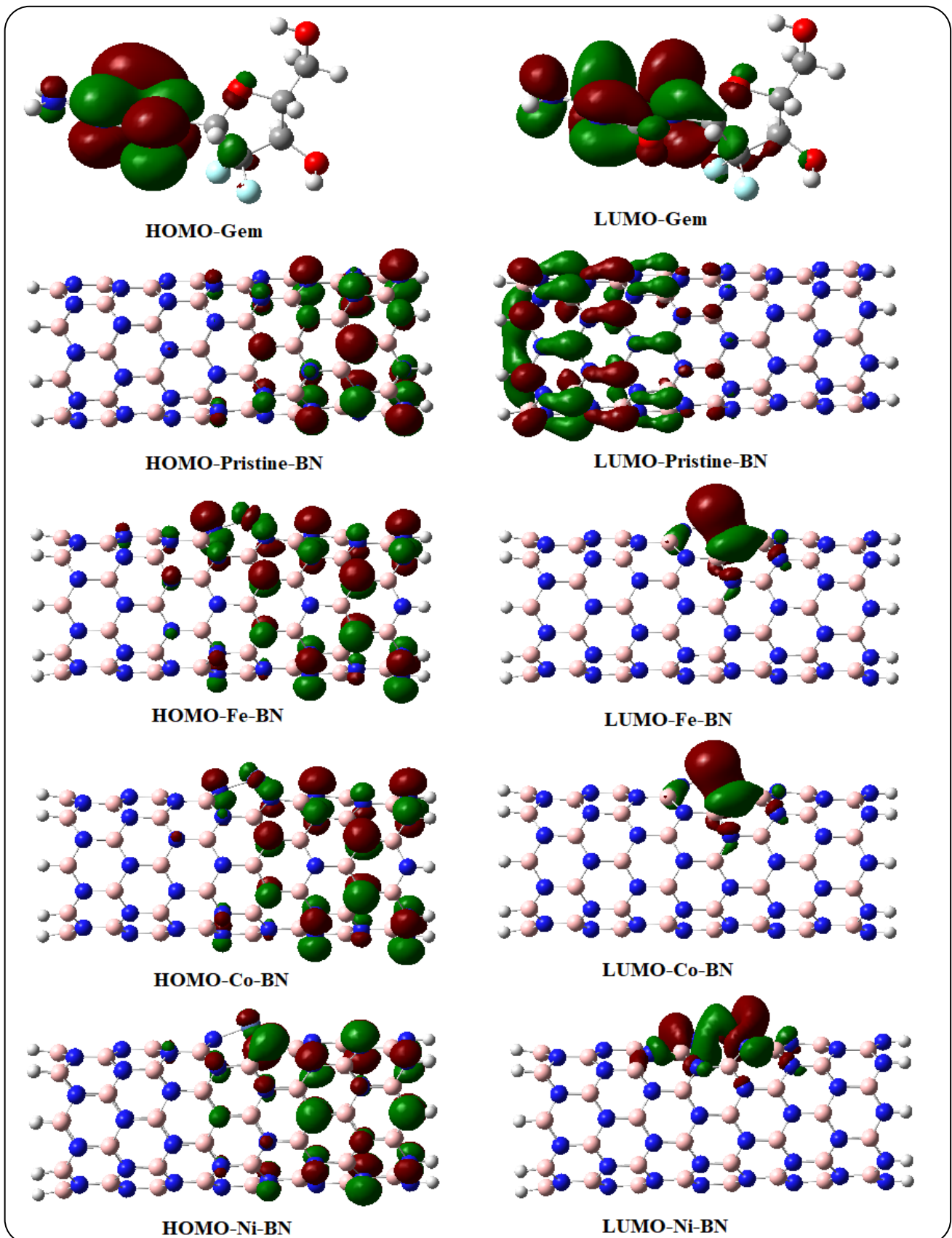
نتایج محاسبات NBO مشخص کرد که جهت انتقال بار منفی از جمسیتابین به نانولوله‌ها است. بیشترین بار منفی منتقل شده مربوط به کمپلکس حاوی نانولوله‌ی بدون فلز است (e ۲/۶۴۷). از طرفی، میزان این انتقال بار در کمپلکس‌های حاوی نانولوله‌های دوپ شده با فلز کمتر می‌شود، ولی در مورد کمپلکس حاوی آهن (e ۰/۲۵۱) از کمپلکس‌های متناظر با کبالت (e ۰/۲۰۳) و نیکل (e ۰/۲۱۵) بیشتر است. همان‌طور که گفته شد، انرژی اتصال کمپلکس حاوی آهن از بقیه فلزات بیشتر است. بنابراین، انتقال بار منفی از داروی جمسیتابین به نانولوله‌های دوپ شده با فلز در پایداری کمپلکس‌های مربوطه نقش دارد. روحی و همکاران نیز در بررسی تحویل داروهای سیتارابین و جمسیتابین توسط نانولوله‌های بور نیتريد دوپ شده با آلومینیم و گالیم مشاهده کردند افزایش در مقادیر انتقال بار در توافق خوبی با افزایش در انرژی‌های جذب است [۴۳].

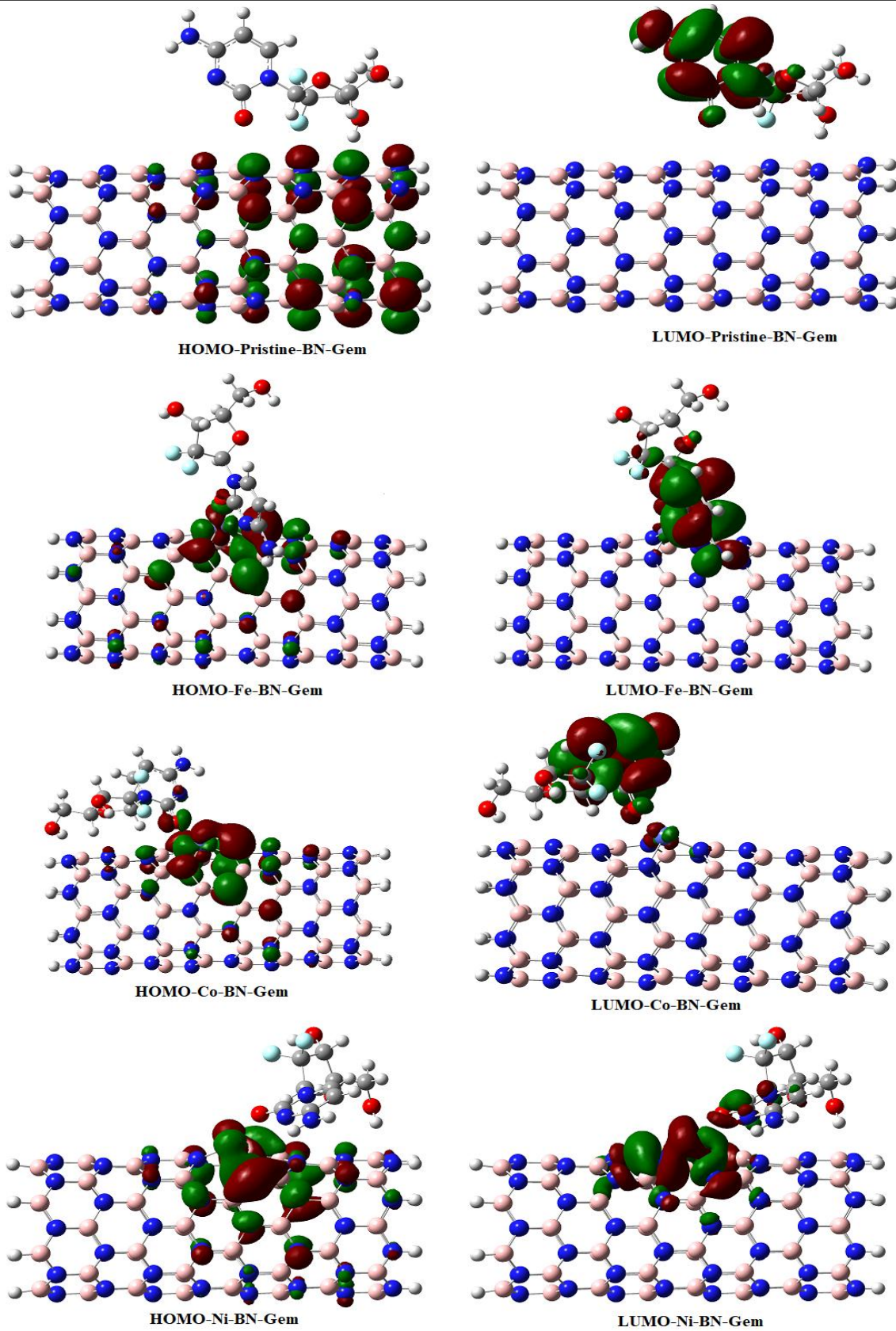
به نظر می‌رسد که انتقال‌های الکترونی انجام شده بین اوربیتال‌های مولکولی بخش‌های مختلف سازنده‌ی کمپلکس‌ها (جمسیتابین و نانولوله‌ها) نیز در پایداری کمپلکس‌ها مؤثر باشد. بنابراین، انرژی‌های پایدارکننده‌ی دهنده-پذیرنده، ($E^{(2)}$)، با روش NBO محاسبه شد. با توجه به تعداد زیاد اوربیتال‌های مولکولی و انتقال‌های الکترونی مشاهده شده، به نظر می‌سد که مجموع انرژی‌های پایدارکننده‌ی دهنده-پذیرنده، ($\sum E^{(2)}$)، مربوط به انتقال‌های الکترونی از جمسیتابین

پذیرای الکترون باشند. مقدار الکترونکاتیوی جمسیتابین کمتر از بور نیتريد‌های دوپ شده با فلز است، بطوریکه الکترون‌ها می‌توانند از جمسیتابین به بور نیتريد‌ها منتقل شوند.

اوربیتال‌های ملکولی

خواص الکترونی جمسیتابین و بور نیتريد‌های دوپ شده با فلز از طریق اوربیتال‌های هومو و لومو کمپلکس‌ها بررسی شده است. بعد از جذب جمسیتابین بر بور نیتريد‌های دوپ شده با فلز، سطح انرژی هومو نسبت به بور نیتريد اولیه کاهش یافته در حالیکه سطح انرژی لومو افزایش یافته است (جدول ۴). کاهش انرژی هومو باعث کاهش انرژی یونش شده و الکترون‌ها می‌توانند بطور خودبخود حرکت کنند. توزیع اوربیتال‌های هومو و لومو روی داروی جمسیتابین و بور نیتريد‌های دوپ شده با فلز با استفاده از نرم‌افزار گوس‌ویو رسم شده است (شکل ۴). توزیع بار الکترونی اوربیتال‌های هومو و لومو در جمسیتابین بیشتر بر روی اتم‌های نیتروژن و اکسیژن حلقه سیتوزین متمرکز است. در حالی که این توزیع بار در بور نیتريد‌های دوپ شده با فلز، روی اتم‌های فلز و لبه‌های انتهایی نانولوله پخش شده است. توزیع بار اوربیتال‌های هومو و لومو پس از جذب دارو نشان می‌دهد که جمسیتابین از سمت O_{150} روی اتم‌های فلز نانولوله جذب می‌شود. برای کمپلکس‌ها، هومو روی نانولوله توزیع شده است، در حالی که لومو روی جمسیتابین است و قسمتی از آن بین نانولوله و جمسیتابین است. در واقع سطح بزرگی از توزیع بین جمسیتابین و نانولوله است که تایید می‌کند پیوندهای شیمیایی بین آن‌ها وجود دارد. واکنش‌پذیری بور نیتريد‌های دوپ شده با فلز از طریق اوربیتال‌های ملکولی ارزیابی شده و الکترون خواهی ($A = -E_{LUMO}$) و پتانسیل یونش ($I = -E_{HOMO}$) نیز محاسبه شده است. کاهش انرژی هومو سبب کاهش پتانسیل یونش و افزایش واکنش‌پذیری

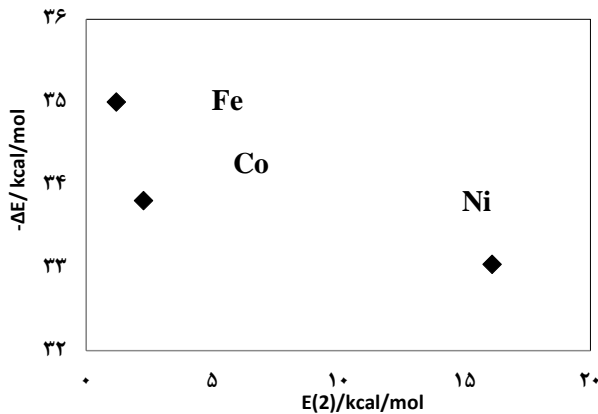




شکل ۴ - تصویر اوربیتال‌های HOMO و LUMO کمپلکس‌ها

جدول ۵ - داده‌های ویژگی‌های چگالی بار الکترونی در نقطه‌ی بحرانی پیوند بین فلز... اکسیژن در کمپلکس‌ها بر حسب واحد اتمی (au)

	$\rho_{M144...O150}$	$\nabla^2\rho_{M144...O150}$	$G(r)$	$V(r)$	λ_1	λ_2
Pristine-BN-Gem	۰/۰۱۱۵	-۰/۰۱۱۴	-۰/۰۰۱۹	-۰/۰۰۷۵	-۰/۰۰۶۵	-۰/۰۰۵۳
Fe-BN-Gem	۰/۰۷۰۸	-۰/۱۱۶۴	۰/۰۰۷۷	-۰/۱۳۱۹	-۰/۱۱۱۷	-۰/۰۷۵۳
Co-BN-Gem	۰/۰۶۸۷	-۰/۱۲۱۳	۰/۰۰۳۳	-۰/۱۲۷۹	-۰/۱۰۰۱	-۰/۰۸۳۱
Ni-BN-Gem	۰/۰۷۰۳	-۰/۱۳۰۷	-۰/۰۰۰۴	-۰/۱۳۰۰	-۰/۱۰۶۱	-۰/۰۹۰۱

شکل ۵ - همبستگی بین انرژی انتقال از LP* M₁₄₄ به O₁₅₀-C₁₆₀ BD* و انرژی‌های اتصال کمپلکس‌های دوپ‌شده با فلز

بار الکترونی در منطقه‌ی بین‌هسته‌ای متمرکز شده است. از طرفی، چگالی انرژی الکترونی کل (مجموع چگالی انرژی جنبشی و پتانسیل الکترونی) در همه‌ی کمپلکس‌ها منفی است که نشان دهنده‌ی قوی بودن برهمکنش بین اتم O₁₅₀ جمسیتابین و فلز در نانولوله‌ها است. همچنین، مقادیر ویژه‌ی ماتریس هسی (λ_1 و λ_2) در نقطه‌ی بحرانی پیوندهای ذکر شده اندازه‌گیری شده است. نتایج نشان می‌دهد که حاصل ضرب λ_2 و ρ مربوطه نیز در همه‌ی موارد دارای علامت منفی است که مشخص کننده‌ی ماهیت الکتروستاتیک برهمکنش بین اتم O₁₅₀ جمسیتابین و فلز در نانولوله‌ها است. بعلاوه، نتایج نشان داد که بین جمسیتابین و نانولوله‌های حاوی فلز بیشتر از یک نقطه‌ی بحرانی پیوند تشکیل می‌شود و مجموع چگالی‌های بار الکترونی در نقاط بحرانی پیوند تشکیل شده بین جمسیتابین و نانولوله‌ها در کمپلکس حاوی آهن از کمپلکس‌های دیگر بیشتر است. این نتیجه نشان می‌دهد که تمرکز بار الکترونی در نقاط بحرانی پیوند تشکیل شده بین جمسیتابین و نانولوله‌ها در پایداری این کمپلکس‌ها مؤثر است. ترتیب مجموع چگالی‌های بار الکترونی در نقاط بحرانی پیوند (بر حسب au) در کمپلکس‌های ذکر شده عبارت است از:

Pristine-BN-Gem (0.04) < Ni-BN-Gem (0.10) < Co-BN-Gem (0.11) < Fe-BN-Gem (3.65)

به نانولوله‌ها و یا از نانولوله‌ها به جمسیتابین در پایداری کمپلکس‌ها نقش داشته باشد. نتایج نشان می‌دهد که ترتیب $\sum E^{(2)}$ مربوط به انتقال‌های الکترونی از جمسیتابین به نانولوله‌ها بر حسب kcal/mol (به استثنای کمپلکس دوپ‌شده با آهن که ۸۰/۰۵ kcal/mol است) به صورت زیر است:

BN-Gem (21.64) < Ni-BN-Gem (84.74) < Co-BN-Gem (179.25)

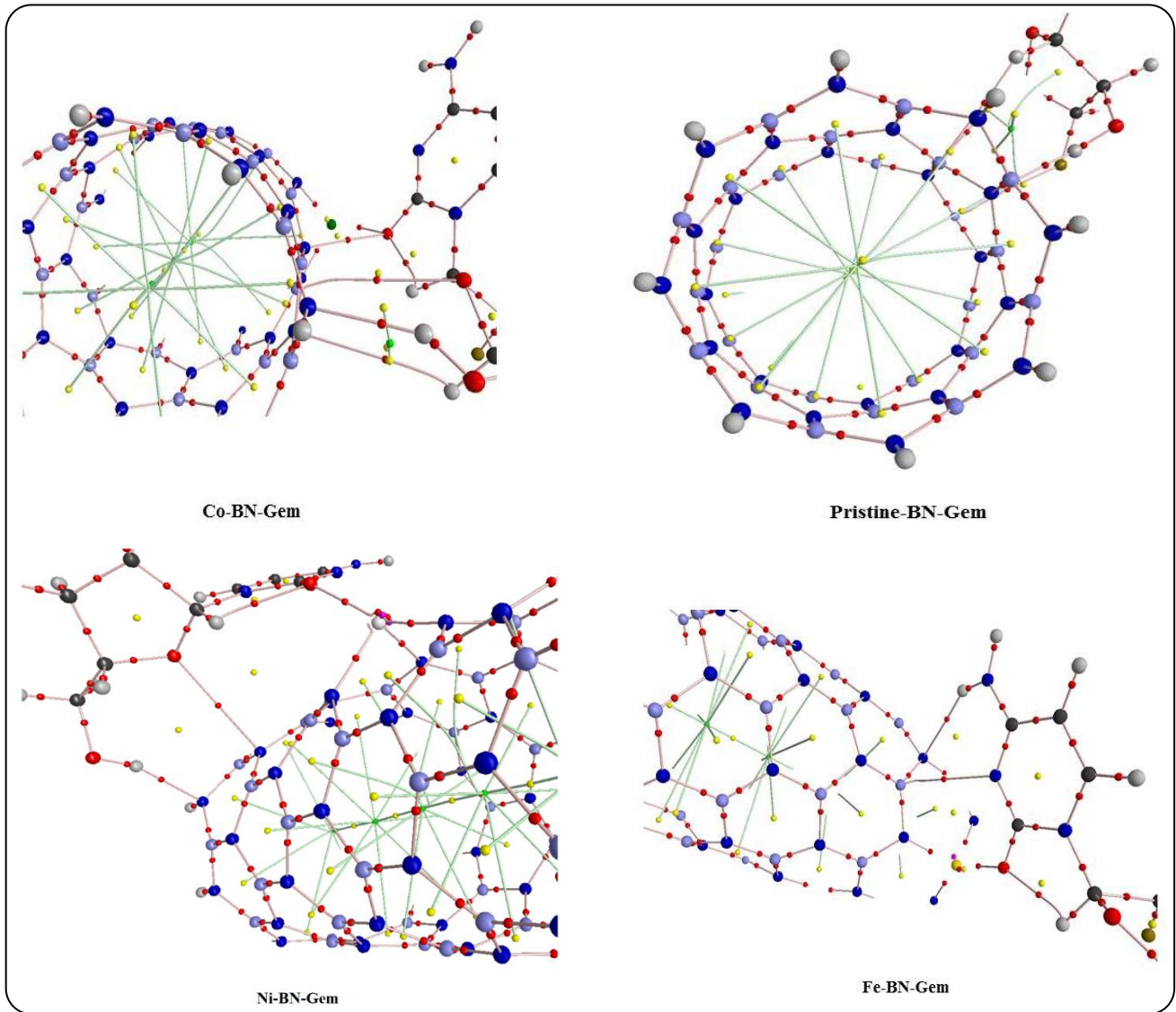
همچنین، ترتیب $\sum E^{(2)}$ مربوط به انتقال‌های الکترونی از نانولوله‌ها به جمسیتابین (به استثنای کمپلکس دوپ‌شده با آهن که ۸۵/۷۲ kcal/mol است) عبارت است از:

BN-Gem (17.38) < Ni-BN-Gem (128.84) < Co-BN-Gem (161.59)

همان‌طور که ملاحظه می‌شود، این روندها مشابه با ترتیب انرژی‌های اتصال کمپلکس‌ها است (به استثنای کمپلکس دوپ‌شده با آهن). بعلاوه، مهمترین انتقال‌های الکترونی انجام شده بین اوربیتال‌های مولکولی در بخش‌های مختلف سازنده‌ی کمپلکس‌ها شناسایی شد تا نقش این انتقال‌ها در پایداری کمپلکس‌ها تأیید شود. نتایج نشان می‌دهد که در کمپلکس‌های دوپ‌شده با فلز، انتقال از اوربیتال LP* M₁₄₄ به اوربیتال BD* O₁₅₀-C₁₆₀ انجام می‌شود. مطابق با شکل ۵ بین میزان انرژی دهنده-پذیرنده‌ی مربوط به این انتقال و انرژی‌های اتصال کمپلکس‌های دوپ‌شده با فلز رابطه‌ی خطی، ولی معکوس وجود دارد.

این نتیجه نشان می‌دهد که این انتقال بر ترتیب انرژی‌های اتصال کمپلکس‌ها و پایداری بودن کمپلکس دوپ‌شده با آهن مؤثر است. ویژگی‌های مکان‌شناختی در نقطه‌ی بحرانی پیوند^۱ (BCP) تشکیل شده بین اتم O₁₅₀ جمسیتابین و فلز در نانولوله‌ها محاسبه و در جدول ۵ ارائه شده است. این ویژگی‌ها شامل چگالی بار الکترونی (ρ)، لاپلاسی چگالی بار الکترونی ($\nabla^2\rho$)، چگالی انرژی جنبشی الکترونی ($G(r)$) و چگالی انرژی پتانسیل الکترونی ($V(r)$) است. همان‌طور که ملاحظه می‌شود، ρ در مورد کمپلکس حاوی نانولوله‌ی بور نیتريد دوپ‌شده با آهن از کمپلکس‌های دیگر بیشتر است. بعلاوه، همه‌ی مقادیر $\nabla^2\rho$ مربوطه منفی است و این بدان معناست که

(۱) Bond critical point



شکل ۶ - نمودارهای مولکولی مربوط به کمپلکس‌ها حاوی نقاط بحرانی پیوند بین دارو و نانولوله‌ها

همان‌طور که ملاحظه می‌شود، این روند با ترتیب انرژی اتصال این کمپلکس‌ها یکسان است. بطور کلی، انتقال الکترونی و تمرکز بار منفی در نقاط بحرانی پیوند تشکیل شده بین جمسیتابین و نانولوله‌های ذکر شده بر انرژی کمپلکس‌های مربوطه اثر می‌گذارد. نمودارهای مولکولی بدست آمده با محاسبات AIM حاوی نقاط بحرانی پیوند بین دارو و نانولوله‌ها در شکل ۶ ارائه شده است.

بررسی اثر حلال

برای بررسی طبیعت برهمکنش بین بور نیتریدهای دوپ شده با فلز و داروی جمسیتابین و کاربردشان به عنوان حامل دارورسان،

کمپلکس‌ها در حلال آب با کاربرد مدل PCM در سطح نظری B3LYP/lanl2dz بهینه شد. پارامترهای محاسبه شده کمپلکس‌ها در جدول ۶ ارائه شده است. برای مطالعه اثر حلال روی پایداری کمپلکس‌های بررسی شده، انرژی حلال پوشی ($E_{sol} = E_{water} - E_{gas}$) محاسبه شده است. E_{water} انرژی کل کمپلکس در محیط آب و E_{gas} انرژی کل کمپلکس در فاز گاز است. مقادیر منفی انرژی حلال پوشی جمسیتابین جذب شده روی بور نیتریدهای دوپ شده با فلز نشان دهنده پایداری کمپلکس‌ها در محیط آبی است. پیش‌بینی می‌شود که انرژی برهمکنش بین جمسیتابین و نانولوله‌ها تحت تاثیر ملکول‌های حلال قرار گیرد. بنابراین انرژی جذب کمپلکس‌ها در حلال آب

(۱) Solvation energy

جدول ۶ - مقادير انرژی جذب (E_{ads})، انرژی حلال‌پوشي (E_{sol}) و گشتاور دوقطبی کمپلکس‌ها در فاز آب.

ساختار	E_{ads} (kcal/mol)	E_{sol} (kcal/mol)	Dipole moment (Debye)
Pristine-BN			۱۳/۲
Pristine-BN-Gem	-۶/۰۴	-۴۴/۷۴	۱۷/۳
Fe-BN			۱۶/۱
Fe-BN-Gem	-۲۱/۱۶	-۴۸/۹۴	۲۲/۴
Co-BN			۱۵/۴
Co-BN-Gem	-۲۱/۵۶	-۴۶/۹۳	۲۶/۱
Ni-BN			۱۱/۴۶
Ni-BN-Gem	-۱۸/۹۵	-۴۶/۹۶	۲۷/۰

بین اتم‌ها تغییر چندانی نداشته که نشان دهنده پایداری ساختار دارو است. نتایج نشان داد نانولوله‌های بور نیتريد دوپ شده با فلز واکنش پذیری بهتری داشته و برهمکنش قوی‌تری با جمسیتایین دارند. انرژی‌های جذب تمام کمپلکس‌ها در هر دو فاز گازی و آبی منفی به دست آمد. این به آن معنی است که برهمکنش‌ها بین نانولوله‌ها و دارو مطلوب است. مقایسه مقادير انرژی جذب نشان می‌دهد که فرآیند جذب در فاز گازی مطلوب‌تر و پایدارتر است. در فاز گازی کمپلکس Fe-BN-Gem دارای انرژی جذب منفی‌تر و بنابراین پایدارتر از سایر کمپلکس‌ها است. در فاز آبی انرژی جذب کمپلکس‌ها اختلاف چندانی با هم نداشته و کمپلکس Fe-BN-Gem جزء پایدارترین کمپلکس‌ها است. میزان شکاف انرژی، مقدار سختی شیمیایی و پتانسیل شیمیایی برای کمپلکس Fe-BN-Gem نسبت به Pristine-BN-Gem کاهش یافته در حالی که واکنش پذیری آن افزایش یافته است. افزایش گشتاور دوقطبی کمپلکس‌های بررسی شده در فاز گازی و محیط آبی پایداری این کمپلکس‌ها در محیط قطبی را تأیید می‌کند که برای کاربردهای دارورسانی مزیت محسوب می‌شود. بین میزان انرژی دهنده-پذیرنده‌ی مربوط به انتقال از اوربیتال $LP^* M_{144}$ به اوربیتال $BD^* O_{150}-C_{160}$ رابطه‌ی خطی معکوس وجود دارد. تمرکز بار الکتریکی در نقاط بحرانی پیوند بین جمسیتایین و نانولوله‌ها بر پایداری کمپلکس‌ها تأثیرگذار است. برهمکنش بین اتم O_{150} جمسیتایین و فلز در نانولوله‌ها دارای ماهیت الکتروستاتیک است. همچنین، مقادير منفی انرژی حلال‌پوشي نیز پایداری این کمپلکس‌ها را تأیید می‌کند. بنابراین می‌توان انتظار داشت که این نانولوله‌های بور نیتريد دوپ شده قابلیت رساندن هدفمند داروی جمسیتایین را دارند.

تقدير و تشکر

نویسندگان مقاله از حمایت مالی دانشگاه زابل صمیمانه قدردانی می‌نمایند.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۲/۰۲؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۸/۰۷

محاسبه شده است. مقادير منفی انرژی جذب نشان می‌دهد که تشکیل کمپلکس‌ها در محیط آبی از لحاظ انرژی مطلوب است. همان‌طور که مشاهده می‌شود مقادير انرژی جذب کمپلکس‌ها در محیط آبی کوچک‌تر از مقادير در فاز گازی به دست آمده است. که این پدیده ناشی از حلالیت جمسیتایین و نانولوله‌ها در آب است. بنابراین برهمکنش بین جمسیتایین و نانولوله‌ها در محلول ضعیف‌تر از فاز گاز است. در مطالعه اثر حلال آب در برهمکنش بور نیتريد‌های دوپ شده با آلومینیم و گالیم با دو داروی جمسیتایین و سیتارابین نیز نتایج مشابهی یافت شد [۴۳]. با مقایسه مقادير انرژی، بیشترین مقدار انرژی جذب برای کمپلکس Co-BN-Gem مشاهده می‌شود که البته تفاوت آن با کمپلکس Fe-BN-Gem بسیار ناچیز است. با این حال روند پایداری کمپلکس‌ها در محیط آبی تقریباً مشابه فاز گازی است. همچنین گشتاور دوقطبی کمپلکس‌های بررسی شده در محیط آب به طور قابل توجهی افزایش یافته است. این پدیده توانایی این کمپلکس‌ها برای حل شدن در حلال‌های قطبی را نشان می‌دهد و می‌توان نتیجه گرفت که این بور نیتريد‌های دوپ شده با فلز می‌توانند به عنوان ابزاری مناسب برای کاربردهای دارورسانی جمسیتایین در نظر گرفته شوند. گشتاور دوقطبی مونومرها و کمپلکس‌های دارو/بور نیتريد دوپ شده با آلومینیم و گالیم نیز هنگام حلال‌پوشي به میزان زیادی افزایش یافته بود [۴۳].

نتیجه‌گیری

در این پژوهش، فرآیند جذب داروی ضد سرطان جمسیتایین بر نانولوله‌های بور نیتريد دوپ شده با اتم‌های فلز آهن، کبالت و نیکل (Fe-BN, Co-BN, Ni-BN) با استفاده از روش DFT بررسی شد. ابتدا، ساختار داروی جمسیتایین و نانولوله (۸۰۰) با استفاده از روش DFT در سطح نظری B3LYP/lan12dz بهینه شدند. سپس، به جای اتم بور در نانولوله (۸۰۰) BN اتم فلز قرار داده شد و تمام ساختارها در سطح نظری فوق بهینه شدند. بعد از بهینه‌سازی، بررسی پارامترها نشان داد که قبل و بعد از جذب دارو، طول پیوند

مراجع

- [1] Mlaouah M., Tangour B., El Khalifi M., Gharbi T., Picaud F., [The Encapsulation of the Gemcitabine Anticancer Drug Into Grapheme Nest: A Theoretical Study](#), *Journal of Molecular Modeling*, **24**: 1–9 (2018).
- [2] Xu H., Li L., Fan G., Chu X., [DFT Study of Nanotubes as the Drug Delivery Vehicles of Efavirenz](#), *Computational and Theoretical Chemistry*, **1131**: 57–68 (2018).
- [3] Chadar R., Afzal O., Alqahtani S.M., Kesharwani P., [Carbon Nanotubes as an Emerging Nanocarrier for the Delivery of Doxorubicin for Improved Chemotherapy](#), *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **208**: 112044 (2021).
- [۴] فرش‌ی ازهر، فهیمه؛ اولاد، علی؛ جعفر پور، ملیحه؛ تهیه سامانه های نانو چندسازه‌ای بر پایه پلیمرهای طبیعی و خاک رس به منظور ره‌ایش کنترل شده داروی ضد سرطان سیس پلاتین، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، (۴) ۴۰: ۱ تا ۱۹ (۱۴۰۰).
- [5] Aminu N., Bello I., Umar N.M., Tanko N., Aminu A., Audu M.M., [The Influence of Nanoparticulate Drug Delivery Systems in Drug Therapy](#), *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **60**: 101961 (2020).
- [6] Eswaran A., Subramanian R., Sivasubramanian G., Gurusamy A., [Chitosan Nanoparticle - Montmorillonite - Titanium dioxide Nanocomposites: Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Activity](#), *Iran. Chem. Chem. Eng. (IJCCE)*, **42(1)**: 19-26 (2023).
- [7] Begum S.S., Das D., Gour N. K., Deka R.C., [Computational Modelling of Nanotube Delivery of Anti-Cancer Drug Into Glutathione Reductase Enzyme](#), *Scientific Reports*, **11(1)**: 4950 (2021).
- [8] Nagarajan V., Handiramouli R., [Flutamide Drug Interaction Studies on Graphdiyne Nanotube—a First-Principles Study](#), *Computational and Theoretical Chemistry*, **1167**: 112590 (2019).
- [۹] اکبرزاده، حامد؛ مهرجوئی، عصمت؛ عباس پور، محسن؛ سالمی، سیروس؛ نفوذ نانواپیر نقره به درون نانولوله ی کربنی: یک روش مؤثر برای ره‌ایش داروی ضد سرطان، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، (۴) ۳۶: ۱۸۹ تا ۱۹۹ (۱۳۹۶).
- [10] Weng Q., Wang B., Wang X., Hanagata N., Li X., Liu D., Wang X., Jiang X., Bando Y., Golberg D., [Highly Water-Soluble, Porous, and Biocompatible Boron Nitrides for Anticancer Drug Delivery](#), *ACS Nano*, **8(6)**: 6123–6130 (2014).
- [11] Bibi S., Ur-rehman S., Khalid L., Bhatti A., Bhatti H.N., Iqbal J., Quan Bai F., Zhang H., [Investigation Of The Adsorption Properties Of Gemcitabine Anticancer Drug With Metal-Doped Boron Nitride Fullerenes As A Drug-Delivery Carrier: A DFT Study](#), *RSC Adv.*, **12**: 2873-2887 (2022).
- [12] Singh P., Chugh V., Banerjee A., Pathak S., Bose S., Nayak R., " [Nanomaterials: Compatibility Towards Biological Interactions](#) ", Practical Approach to Mammalian Cell and Organ Culture, Springer, Singapore, 1059-1089 (2023).

- [13] Din F.U., Aman W., Ullah I., Qureshi O.S., Mustapha O., Shafique S., Zeb A., *Effective Use of Nanocarriers as Drug Delivery Systems for the Treatment of Selected Tumors*, *International Journal of Nanomedicine*, **12**: 7291–7309 (2017).
- [14] Bhattacharya S., Anjum M.M., Patel K.K. *Gemcitabine Cationic Polymeric Nanoparticles Against Ovarian Cancer: Formulation, Characterization, and Targeted Drug Delivery*. *Drug Delivery*, **29**(1):1060–1074 (2022).
- [15] Slapak E.J., El Mandili M., Bijlsma M.F., Spek C.A., *Mesoporous Silica Nanoparticle-Based Drug Delivery Systems for the Treatment of Pancreatic Cancer: A Systematic Literature Overview*, *Pharmaceutics*, **14**(2): 390 (2022).
- [۱۶] نوروزی، علیرضا؛ شایان، کلثوم؛ مطالعه نظری جذب داروی پنی سیلامین بر روی نانولوله تک جداره بورنیترید شکل صندلی (۵،۵)، *نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران*، (۴) ۴۰: ۲۱ تا ۳۲ (۱۴۰۰).
- [17] Wei X., Li P., Zhou H., Hu X., Liu D., Wu J., Wang Y., *Engineering of Gemcitabine Coated Nano-Graphene Oxide Sheets for Efficient Near-Infrared Radiation Mediated in Vivo Lung Cancer Photothermal Therapy*, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, **216**: 112125 (2021).
- [18] Zarghami Dehaghani M., Bagheri B., Yousefi F., Nasiriasayesh A., Mashhadzadeh A., Zarrintaj P., Rabiee N., Bagherzadeh M., Fierro V., Celzard A., *Boron Nitride Nanotube as an Antimicrobial Peptide Carrier: A Theoretical Insight*, *International Journal of Nanomedicine*, **4**(16): 1837–1847 (2021).
- [19] Zhu H., Zhao C., Cai Q., Fu X., Sheykhahmad F.R., *Adsorption Behavior of 5-Aminosalicylic Acid Drug on the B12N12, AlB11N12 and GaB11N12 Nanoclusters: A Comparative DFT Study*, *Inorganic Chemistry Communications*, **114**: 107808 (2020).
- [20] Foroutan S., Hashemian M., Khosravi M., Ghadiri Nejad M., Asefneja A., Saber-Samandari S., Khandan A., *A Porous Sodium Alginate-CaSiO3 Polymer Reinforced with Graphene Nanosheet: Fabrication and Optimality Analysis*, *Fibers and Polymers*, **22**: 540-549 (2021).
- [21] Chopra N.G., Luyken R.J., Cherrey K., Crespi V.H., Cohen M.L., Louie S.G., Zettl A., *Boron Nitride Nanotubes*, *Science*, **269**(5226): 966–967 (1995).
- [۲۲] نصیری، الهام؛ نیک زاد، مریم؛ طاهری مهر، معصومه؛ بررسی ویژگی دارورسانی چارچوب فلزی-آلی UMCM-150 بر پایه آهن و مس: انتقال و رهایش داروی استامینوفن، *نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران*، (۲) ۴۱: ۱۳ تا ۲۵ (۱۴۰۱).
- [23] Baildya N., Mazumdar S., Mridha N. K., Chattopadhyay A. P., Khan A. A., Dutta T., Mandal M., Chowdhury S. K., Reza R., Ghosh N. N., *Comparative Study of the Efficiency of Silicon Carbide, Boron Nitride and Carbon Nanotube to Deliver Cancerous Drug, Azacitidine: A DFT Study*, *Computers in Biology and Medicine*, **154**:106593 (2023).
- [24] Hasanzade Z., Raissi H., *Carbon and Boron Nanotubes as a Template Material for Adsorption of 6-Thioguanine Chemotherapeutic: A Molecular Dynamics and Density Functional Approach*, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. **38**(3): 697-707 (2020).

- [۲۵] همدانی، شهلا؛ بررسی نظری جذب داروی ضد پارکینسون لوودوپا بر سطح نانوقفس نیتريد بور $B_{12}N_{12}$ به عنوان دارورسان: یک مطالعه شیمیایی کوانتومی، *مجله مطالعات علوم پزشکی*، **۳۴(۲)**: ۹۸ تا ۱۰۸ (۱۴۰۲).
- [26] Jamnezhad S., Asefnejad A., Motififard M., Yazdekhashti H., Kolooshani A., Saber-Samandari S., Khandan A., *Development And Investigation Of Novel Alginate-Hyaluronic Acid Bone Fillers Using Freeze Drying Technique For Orthopedic Field*, *Nanomed Res J*, **5(4)**: 306-315 (2020).
- [27] Ciofani G., *Potential Applications of Boron Nitride Nanotubes as Drug Delivery Systems*, *Expert Opinion on Drug Delivery*, **7(8)**: 889–893 (2010).
- [۲۸] جعفری، فروغ؛ انکپسوله کردن ویتامین ب ۶ توسط نانولوله بور نیتريد با استفاده از محاسبات DFT، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، **۴۲(۳)**: ۱۵۱ تا ۱۶۷ (۱۴۰۲).
- [29] Kim J.H., Pham T.V., Hwang J.H., Kim C.S., Kim M.J. *Boron Nitride Nanotubes: Synthesis and Applications*, *Nano Convergence*, **5(1)**: 1–13 (2018).
- [30] Beheshtian J., Peyghan A. A., Tabar M. B., Bagheri Z., *DFT Study on the Functionalization of a BN Nanotube with Sulfamide*, *Applied Surface Science*, **266**: 182–187 (2013).
- [۳۱] معصومه نبی تیر؛ سید فواد آقامیری؛ محمدرضا طالائی خوزانی؛ بررسی آزمایشگاهی تأثیر پوشش دهی کیتوسان در کاهش تجمع نانولوله‌های کربنی به عنوان حامل داروی ضد سرطان کوئرستین، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، **۳۶(۳)**: ۹۳ تا ۱۰۲ (۱۳۹۶).
- [۳۲] شهرکی، معصومه؛ کریمی، پویا؛ سنچولی، محمود؛ پورسرگل، مهدیه؛ ثمره دلارامی، حجت؛ بررسی ویژگی‌های مکانیک کوانتومی برخی نانو لوله‌های کربنی و نیتريد بور دسته‌سندلی برای ایجاد باتری‌های یون منیزیم: یک مطالعه محاسباتی، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، **۴۲(۳)**: ۲۹ تا ۴۰ (۱۴۰۲).
- [33] Won C.Y., Aluru N.R., *Structure and Dynamics of Water Confined in a Boron Nitride Nanotube*, *The Journal of Physical Chemistry C*, **112(6)**: 1812–1818 (2008).
- [34] Won C.Y., Aluru N.R., *Water Phase Transition Induced by a Stone–Wales Defect in a Boron Nitride Nanotube*. *Journal of the American Chemical Society*, **130(41)**: 13649–13652 (2008).
- [35] Hilder T.A., Gordon D., Chung S., *Boron Nitride Nanotubes Selectively Permeable to Cations or Anions*, *Small*, **5(24)**: 2870–2875 (2009).
- [36] Hilder T.A., Hill J.M., *Carbon Nanotubes as Drug Delivery Nanocapsules*, *Current Applied Physics*, **8(3–4)**: 258–261 (2008).
- [37] Kostoglou N., Tampaxis C., Charalambopoulou G., Constantinides G., Ryzhkov V., Doumanidis C., Matovic B., Mitterer C., Rebholz C., *Boron Nitride Nanotubes Versus Carbon Nanotubes: A Thermal Stability and Oxidation Behavior Study*, *Nanomaterials*, **10(12)**: 2435 (2020).
- [38] Xu T., Zhang K., Cai Q., Wang N., Wu L., He Q., Wang H., Zhang Y., Xie Y., Yao Y., *Advances in Synthesis and Applications of Boron Nitride Nanotubes: A Review*, *Chemical Engineering Journal*, **431**: 134118 (2022).

- [39] Zarghami Dehaghani M., Yousefi F., Mohammad Sajadi S., Tajammal Munir M., Abida O., Habibzadeh S., Hamed Mashhadzadeh A., Rabiee N., Mostafavi E., Saeb M.R., [Theoretical Encapsulation of Fluorouracil \(5-FU\) Anti-Cancer Chemotherapy Drug into Carbon Nanotubes \(CNT\) and Boron Nitride Nanotubes \(BNNT\)](#), *Molecules*, **26**: 4920 (2021).
- [40] Nejad M.A., Umstätter P., Urbassek H.M., [Boron Nitride Nanotubes as Containers for Targeted Drug Delivery of Doxorubicin](#), *J. Mol. Model.*, **26**(3): 54 (2020).
- [41] Soltani A., Baei M.T., Lemeski E.T., Kaveh S., Balakheyli H., [A DFT Study of 5-Fluorouracil Adsorption on the Pure and Doped BN Nanotubes](#), *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, **86**:57–64 (2015).
- [42] Roohi H., Facehi A., Ghauri K., [Adsorption of Cytarabine and Gemcitabine Anticancer Drugs on the BNNT Surface: DFT and GD3-DFT Approaches](#), *Adsorption*, **26**: 1365-1384 (2020).
- [43] Roohi H., Rouhi M., Facehi A., [Assessing the Performance of Al- and Ga-Doped BNNTs for Sensing and Delivering Cytarabine and Gemcitabine Anticancer Drugs: A M06-2X Study](#), *Molecular Physics*, **121**: 1-14 (2023).
- [44] Hou X., Fu F., Bai C., Lei G., [Boron Nitride B11N12M+ \(M= B, Al, Ga, and In\) Nanocages as a Catalyst for CO Oxidation by N2O: A Density Functional Study](#), *Computational and Theoretical Chemistry*, **1171**: 112660 (2020).
- [45] Shakerzadeh E., Noorizadeh S., [A First Principles Study of Pristine and Al-Doped Boron Nitride Nanotubes Interacting with Platinum-Based Anticancer Drugs](#), *Phys. E Low-dimensional Syst. Nanostructures*, **57**: 47–55 (2014).
- [۴۶] قاسمی، اشرف سادات؛ مکی‌آبادی، بتول؛ زکریانژاد، محمد؛ اشرفی، فریدون؛ بررسی و مقایسه عملکرد نانولوله‌های کربنی آلاییده شده در جذب و انتقال داروی ضد سرطان لوموستین، پژوهش‌های شیمی، **۵**: ۴۷ تا ۵۶ (۱۴۰۱).
- [47] Dehghan banadaki M., Aghaie M., Aghaie H., [Folic Acid Functionalized Boron Nitride Oxide as Targeted Drug Delivery System for Fludarabine and Cytarabine Anticancer Drugs: A DFT Study](#), *Journal of Molecular Liquids*, **339**: 116753 (2021).
- [۴۸] پیگر حبیب‌زاده، مهسا؛ خالقیان، مهرنوش؛ عطار، حسین؛ آذرخشی، فاطمه؛ بررسی مکانیک کوانتومی رفتار الکترونی داروی ضد سرطان سیتارابین در برهمکنش با نانولوله نیتريدبور، فصلنامه پژوهش در علوم، مهندسی و فناوری، **(۳)۶**: ۱۱ تا ۲۴ (۱۳۹۹).
- [۴۹] سلیمانی اصل، زهرا؛ شاملی، ابوالقاسم؛ بلالی، ابراهیم؛ قل قاسمی، مرجان؛ بررسی داروی ضد سرطان جمسیتابین روی سطح نانو لوله بور نیتريد بر اساس خواص الکترونی، انرژی جذب، رزونانس مغناطیس هسته، رزونانس چهار قطبی هسته‌ای و دانسیته حالت، مجله شیمی کوانتومی و اسپکتروسکوپی، **(۲۱)۷**: ۲۹ تا ۳۹ (۱۳۹۶).
- [50] Saravanan V., Rajamani A., Subramani M., Ramasamy S., [Exploring Two-Dimensional Graphene and Boron-Nitride as Potential Nanocarriers for Cytarabine and Clofarabine Anti-Cancer Drugs](#), *Computational Biology and Chemistry*, **88**: 107334 (2020).
- [51] Thota R., Pauff J.M., Berlin J.D., [Treatment of Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma: A Review](#). *Oncology (Williston Park)*, **28**(1): 70–74 (2014).

- [52] Kleger A., Perkhofler L., Seufferlein T., [Smarter Drugs Emerging in Pancreatic Cancer Therapy](#). *Annals of Oncology*, **25(7)**:1260–1270 (2014).
- [53] Kurzątkowska K., Santiago T., Hepel M., [Plasmonic Nanocarrier Grid-Enhanced Raman Sensor for Studies of Anticancer Drug Delivery](#). *Biosensors and Bioelectronics*, **91**: 780–787 (2017).
- [54] Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Petersson G.A., Nakatsuji H., *Gaussian 16*. Gaussian, Inc. Wallingford, CT (2016).
- [55] Novir S.B., Aram M.R., [Quantum Mechanical Simulation of Chloroquine Drug Interaction with C60 Fullerene for Treatment of COVID-19](#), *Chemical Physics Letters*, **757**: 137869 (2020).
- [56] Soltani A., Tazikeh-Lemeski E., Javan M.B., [A Comparative Theoretical Study on the Interaction of Pure and Carbon Atom Substituted Boron Nitride Fullerenes with Ifosfamide Drug](#), *Journal of Molecular Liquids*, **297**: 111894 (2020).
- [57] Reed A.E., Curtiss L.A., Weinhold F., [Intermolecular Interactions from a Natural Bond Orbital, Donor-Acceptor Viewpoint](#), *Chemical Reviews*, **88(6)**: 899–926 (1988).
- [58] Bader R.F.W., Nguyen-Dang T., *Advances in Quantum Chemistry*, *Elsevier*, **14**: 63 (1981).