

## بررسی نظری جذب داروی ضد پارکینسون لوودوپا بر سطح نانوقفس نیتريد بور $B_{12}N_{12}$ به عنوان دارورسان: یک مطالعه شیمیایی کوانتومی

شهلا همدانی<sup>۱</sup>

تاریخ دریافت ۱۴۰۱/۱۰/۰۴ تاریخ پذیرش ۱۴۰۲/۰۳/۲۴

### چکیده

**پیش‌زمینه و هدف:** در سال‌های اخیر، توسعه نانوحامل‌ها به‌خصوص، نانوساختارهای نیتريد بور برای دارورسانی هدفمند توجه زیادی را به خود جلب کرده است. دو عامل بی‌ثباتی شیمیایی و پایداری ساختاری نانوقفس‌های نیتريد بور ( $B_{12}N_{12}$ ) موجب شده که این مواد به‌عنوان حامل‌های دارویی مفید باشند. نانوقفس‌ها با تغییر خصوصیات فارماکوکینتیک دارو و آهسته رهش کردن دارو باعث بهبود عملکرد دارو و کاهش عوارض جانبی آن می‌شوند. در این پژوهش، با استفاده از مطالعه نظری، برهمکنش داروی لوودوپا با نانوقفس نیتريد بور و امکان تشکیل کمپلکس پایدار بین آن‌ها بررسی شد. مواد و روش کار: پژوهش حاضر باهدف بررسی عملکرد نانوقفس نیتريد بور ( $B_{12}N_{12}$ ) برای جذب لوودوپا (Levodopa, LD) با استفاده از محاسبات کوانتومی تئوری تابعیت چگالی و نرم‌افزار گوسین ۰۹ در سطح محاسباتی (B3LYP/6-31G(d,P)) انجام شد.

**یافته‌ها:** با استفاده از ساختارهای بهینه پارامترهای مربوط به فعالیت شیمیایی نظیر شکاف انرژی، سختی شیمیایی، پتانسیل شیمیایی، نمودارهای چگالی حالت، اندیس‌های واکنش‌پذیری، توابع ترمودینامیکی و انرژی جذب محاسبه و نتایج بررسی شدند. انرژی جذب برای پایدارترین پیکربندی برابر ۴۷/۴۹- (کیلوکالری بر مول) اندازه‌گیری شد. توزیع بار الکترونی نیز نشان‌دهنده پیوستگی ابرهای الکترونی بین دارو و نانوقفس بود.

**بحث و نتیجه‌گیری:** نتایج نشان داد خواص الکترونی نانوقفس به حضور مولکول حساس بوده، طوری که شکاف انرژی نانوقفس ۳۵/۸٪ بعد از جذب مولکول کاهش پیدا کرده است. نتایج آنالیز بار بین دو مولکول نشان داد که مهم‌ترین انتقال بار از جفت الکترون اربیتال غیرپیوندی اکسیژن مولکول به اربیتال ضد پیوندی اتم بور نانوقفس انجام شده است. همچنین تجزیه و تحلیل توابع ترمودینامیکی نشان داد که کمپلکس تشکیل شده پایدار است. بر اساس یافته‌های این پژوهش به نظر می‌رسد نانوقفس نیتريد بور را می‌توان به‌عنوان حامل داروی لوودوپا در سیستم‌های زیستی استفاده کرد.

**کلیدواژه‌ها:** جذب سطحی، نانوقفس نیتريد بور، تئوری تابعیت چگالی، رسانش دارو، لوودوپا

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و چهارم، شماره دوم، ص ۱۰۸-۹۸، اردیبهشت ۱۴۰۲

آدرس مکاتبه: گروه علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی اهر، اهر، ایران، تلفن: ۰۹۱۰۴۹۶۲۱۴۹

Email: sh\_hamedani2004@yahoo.com

### مقدمه

خود و مقدار موردنیاز و اجتناب از ایجاد حساسیت و اثرگذاری جانبی هستند. این نوع داروها قبل از رهاسازی خود در بافت موردنظر، توانایی تشخیص مقدار موردنیاز از دارو را داشته و در صورتی که شرایط لازم برای رهاسازی خود را مشاهده نکنند، فعال‌سازی آن‌ها انجام نمی‌شود. ویژگی اصلی چنین داروهایی پیش‌بینی دقیق عملکرد آن‌ها است که این ویژگی بسیار مهم در داروهای غیرهوشمند فعلی وجود ندارد (۱-۵).

یافتن یک حامل مناسب برای داروها همواره از دغدغه‌های پژوهشگران در این زمینه بوده است. نانوحامل<sup>۲</sup> هایی که برای

امروزه بسیاری از شرکت‌های دارویی و داروسازها به دنبال ارائه راهکارهایی برای اثربخشی بیشتر داروها با اثرات جانبی کمتر نسبت به گذشته هستند. یکی از این راهکارها استفاده از حامل‌های مناسب برای انتقال دارو به بافت هدف با اثرات جانبی کمتر است. نانوفناوری در حیطه داروسازی دارای کاربردهای اساسی است و هدف اصلی آن، طراحی داروهای هوشمند بر پایه بیمار محور است. این داروها دارای قدرت عمل‌کنندگی مشخصی هستند و قابلیت درک محیط آسیب‌دیده در بافت و تصمیم‌گیری در مورد چگونگی نحوه انتقال

<sup>۱</sup> استادیار، گروه علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اهر، اهر، ایران

<sup>۲</sup> nanocarrier

وال-تیروزین در بدن و مغز پستانداران سنتز می‌شود. دارو با عبور از سد خونی- مغزی توسط آنزیم دکربوکسیلاز به دوپامین تبدیل شده و در مقایسه با سایر داروهای دوپامینرژیک در بهبود اختلالات حرکتی و کاهش سرعت پیشرفت بیماری و مرگ‌ومیر بیماران مؤثرتر است (۱۷-۱۳)، اما چالشی که وجود دارد آن است که مصرف لوودوپا با معایبی نیز همراه است، از جمله معایب مصرف این دارو شروع اثر متفاوت آن است که به دلیل جذب متغیر دارو از لوله گوارش قبل از رسیدن آن به مغز و نوسان غلظت دارو در پلاسما رخ می‌دهد.

بر این اساس، هدف پژوهش حاضر آن بوده است که برای کاهش عوارض نامطلوب دارو، افزایش پایداری دارو و همچنین کاهش برهم‌کنش دارو با سلول‌های سالم، از نانوقفس نیتريد بور به‌عنوان حامل دارو استفاده شود. لذا پارامترهای ترمودینامیکی، توصیف‌کننده‌های کوانتوم مولکولی، اوربیتال‌های مولکولی مرزی، پتانسیل الکترواستاتیک مولکولی برای جذب داروی لوودوپا توسط نانوقفس، در مقیاس مولکولی مورد بررسی قرار گرفتند.

### مواد و روش‌ها

محاسبات انجام شده در مقاله حاضر، با استفاده از روش تئوری تابعیت چگالی (Density Functional Theory, DFT) در سطح تابعیت چگالی B3LYP/6-31G(d,P) توسط نرم‌افزار گوسین ۰۹ انجام شده است (۱۸، ۱۹). گام اول در انجام محاسبات، رسم ساختارهای لوودوپا ( $C_9H_{11}NO_4$ ) و نانوقفس نیتريد بور ( $B_{12}N_{12}$ ) با استفاده از نرم‌افزارهای گوس و یو ۵ و نانو تیوب مولدر و سپس، بهینه‌سازی هندسی آن‌ها با نرم‌افزار گوسین ۰۹ است. سپس مولکول داروی لوودوپا را از جهات گوناگون با نانوقفس برهم‌کنش داده و بعد از بهینه‌سازی کمپلکس‌های به‌دست‌آمده، انرژی جذب آن‌ها طبق معادله (۱) به دست آمد. همچنین، لازم به ذکر است که مقادیر خطای برهم نهی مجموعه پایه (BSSE) برای کمپلکس‌های بهینه‌شده محاسبه و انرژی‌های جذب بر این اساس تصحیح شده‌اند.

$$E_{ad} = E_{B_{12}N_{12}/LD} - [E_{B_{12}N_{12}} + E_{LD}] + E_{BSSE} \quad (1)$$

که  $E_{ad}$  انرژی جذب مولکول دارو بر سطح نانوقفس،  $E_{B_{12}N_{12}/LD}$  انرژی کل کمپلکس،  $E_{LD}$  و  $E_{B_{12}N_{12}}$  به ترتیب انرژی کل نانوقفس نیتريد بور و انرژی کل مولکول لوودوپا جذب‌شده و  $E_{BSSE}$  انرژی ناشی از خطای انطباق مجموعه پایه است.

در این پژوهش، به بررسی شاخص‌های مربوط به فعالیت شیمیایی مولکول‌ها و کمپلکس‌ها پرداخته شد (۲۰). این شاخص‌ها شامل انرژی بالاترین اوربیتال مولکولی اشغال شده (Highest Occupied Molecular Orbital, HOMO)، انرژی پایین‌ترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده (Lowest Unoccupied Molecular Orbital, LUMO) (۲۱)، پتانسیل

تحویل دارو مطلوب هستند، از نظر ساختاری اندازه آن‌ها حداقل در یک بعد باید کوچک‌تر از ۱۰۰ نانومتر باشد و همچنین، این سیستم‌ها نباید کوچک‌تر از ۵ نانومتر باشند زیرا به‌سرعت توسط سیستم ادراری دفع می‌شوند (۸-۶). یکی از نانوحامل‌هایی که به‌تازگی بررسی کاربردهای آن در پزشکی و داروسازی آغاز شده است، نانوساختارهای نیتريد بور است.

این نانوساختارها به دلیل طیف گسترده‌ای از ویژگی‌های منحصربه‌فرد مانند خواص مکانیکی ویژه، پایداری شیمیایی و گرمایی، استحکام، توانایی برهم‌کنش با مولکول‌های آلی از جمله پروتئین‌ها و مهم‌تر از همه زیست‌سازگاری بالا به‌تازگی مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته‌اند. با توجه به اینکه نانوساختارهای نیتريد بور برای سیستم‌های زنده غیرسمی هستند و آسیبی به DNA وارد نمی‌کنند، به همین دلیل آن‌ها می‌توانند در اهداف درمانی به‌خصوص در دارورسانی کاربرد داشته باشند (۹، ۱۰).

یکی از انواع مهم از نانوساختارهای نیتريد بور که توجه پژوهشگران را به خود جلب کرده است، نانوقفس‌های نیتريد بور  $B_{12}N_{12}$ ،  $B_{16}N_{16}$ ،  $B_{28}N_{28}$  و غیره است. تحقیقات نشان داده است که نانوقفس  $B_{12}N_{12}$  نسبت به  $B_{16}N_{16}$  و  $B_{28}N_{28}$  پایداری زیادی دارد و از مؤثرترین مواد جاذب سطحی است، یکی از کاربردهای مهم این جاذب‌های غیر سمی و زیست‌سازگار، بررسی میزان جذب و رهایش داروهای خاص در فرایندهای رسانش دارویی است. طی این فرایندها مولکول‌های آلی با خلصت دارویی روی نانوقفس به‌عنوان انتقال‌دهنده و حامل قرار می‌گیرند. نانوقفس  $B_{12}N_{12}$  از کوچک‌ترین فولرن‌های پایدار نیتريد بور است که شامل شش حلقه چهار عضوی و هشت حلقه شش عضوی است. در این نانوقفس، 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 (۱۱، ۱۲). با توجه به اهمیت موضوع حمل دارو در درمان بیماری پارکینسون و به‌منظور به حداقل رساندن عوارض جانبی و افزایش کارایی دارو، در این پژوهش برهم‌کنش داروی لوودوپا با نانوقفس نیتريد بور با استفاده از محاسبات کوانتومی تئوری تابعیت چگالی مورد مطالعه قرار گرفت. بیماری پارکینسون، متداول‌ترین و پیش‌رونده‌ترین بیماری تحلیل برنده عصب است که در اثر آپوپتوز نورون‌های دوپامینرژیک بخش متراکم جسم سیاه و به دنبال آن، کاهش دوپامین در جسم مخطط ایجاد می‌شود.

داروی ضد تخریب عصبی لوودوپا با فرمول مولکولی  $C_9H_{11}NO_4$ ، به علت اثرات شناخته‌شده آن در کاهش علائم بیماری پارکینسون یکی از داروهایی است که به‌طور گسترده در جهان استفاده می‌شود. این دارو در انواع خاصی از مواد غذایی و گیاهان دارویی یافت می‌شود و از اسیدهای آمینه ضروری آل- فنیل آلانین

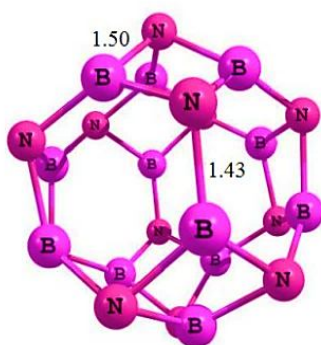
به ذکر است کمیت ( $\Delta N$ )، میزان انتقال بار الکتریکی در سیستم را نشان می‌دهد. اگر ( $\Delta N > 0$ ) مثبت باشد، حاکی از انتقال الکترون از جاذب به جذب شونده است و اگر ( $\Delta N < 0$ ) منفی باشد، حاکی از انتقال الکترون از جذب شونده به جاذب است.

در گام بعدی نیز، پارامترهای ترموشیمیایی، چگالی حالت‌ها (Density of States, DOS)، پتانسیل الکتروستاتیک مولکول (Molecular Electrostatic Potential, MEP) و اوربیتال‌های طبیعی پیوند (Natural Bond Orbital, NBO) برای ساختارهای بهینه‌شده، محاسبه و نتایج آن‌ها مورد بررسی قرار گرفتند.

### یافته‌ها

در این پژوهش برهم‌کنش بین داروی لوودوپا با نانوقفس نیتريد بور مورد بررسی قرار گرفت. برای این منظور، ابتدا ساختار هندسی نانوقفس B12N12 و داروی لوودوپا در سطح تئوری B3LYP/6-31G(d,P) بهینه شدند تا پایدارترین ساختارشان تعیین شود (شکل ۱).

همان‌طور که در شکل ۱ نشان داده شده است، در ساختار B12N12 دو پیوند مختلف B-N وجود دارد که یکی بین دو حلقه شش ضلعی و دیگری بین یک حلقه چهار ضلعی و یک حلقه شش ضلعی با طول پیوند ۱/۴۳ و ۱/۵۰ آنگستروم مشترک است. چگالی حالت‌ها (DOS) اساساً سهم اوربیتال مولکولی هر عنصر را نسبت به کل سیستم فراهم می‌کند. محاسبات مربوطه با استفاده از نرم‌افزار گاس سام انجام شد. نتایج نشان داد که نانوقفس B12N12 یک ماده عایق با شکاف انرژی ۶/۰۶ الکترون ولت می‌باشد.



یونش (Ionization Potential, I)، انرژی الکترونخواهی (Electron Affinity, A)، پتانسیل شیمیایی (Chemical Potential,  $\mu$ )، سختی شیمیایی (Chemical Hardness,  $\eta$ )، الکتروفیلیسیته (Electrophilicity,  $w$ ) (۲۲)، نرمی شیمیایی (Chemical Softness, S) (۲۳)، شکاف انرژی (Energy Gap,  $E_g$ ) (۲۴) و میزان انتقال بار الکترونی (Charge Transfer,  $\Delta N$ ) است که با استفاده از معادله‌های زیر محاسبه شدند:

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

$$I = -E_{HOMO} \quad (3)$$

$$A = -E_{LUMO} \quad (4)$$

$$\eta = \frac{(I-A)}{2} \quad (5)$$

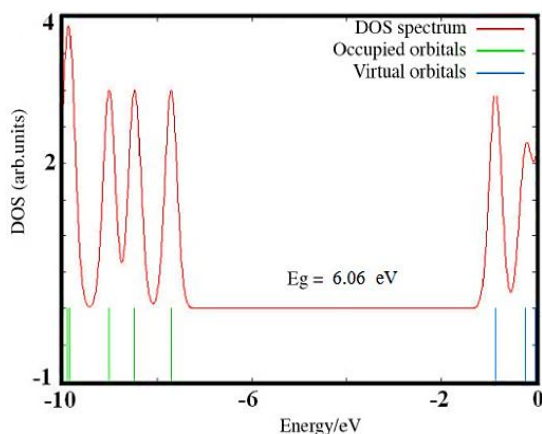
$$\mu = -\chi = -\frac{(I+A)}{2} \quad (6)$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (7)$$

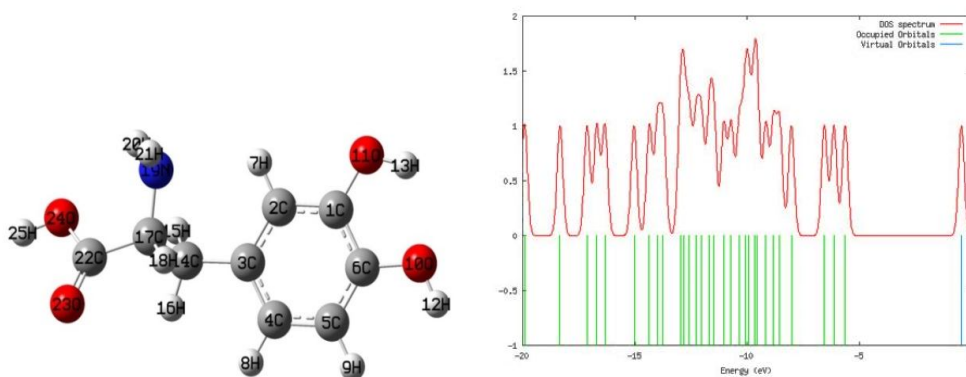
$$\Delta N = \frac{(\mu_B - \mu_A)}{2(\eta_A + \eta_B)} \quad (8)$$

$$S = \frac{1}{2\eta} \quad (9)$$

برای یون‌ها و مولکول‌های چنداتمی، سختی و نرمی ارتباط تنگاتنگ با انرژی‌های HOMO و LUMO دارند، طوری که هر چه شکاف انرژی ( $E_g$ ) سیستم‌های مورد مطالعه بیشتر باشد، سختی بیشتر است. به‌طور کلی، واکنش‌پذیری شیمیایی با کاهش انرژی‌های LUMO و افزایش انرژی‌های HOMO بالا می‌رود. این بدان معناست که گونه‌های شیمیایی نرم‌تر، یعنی آن‌ها که شکاف انرژی کوچک‌تر دارند، از گونه‌های سخت‌تر واکنش‌پذیرترند (۲۵، ۲۶). لازم



(۱)

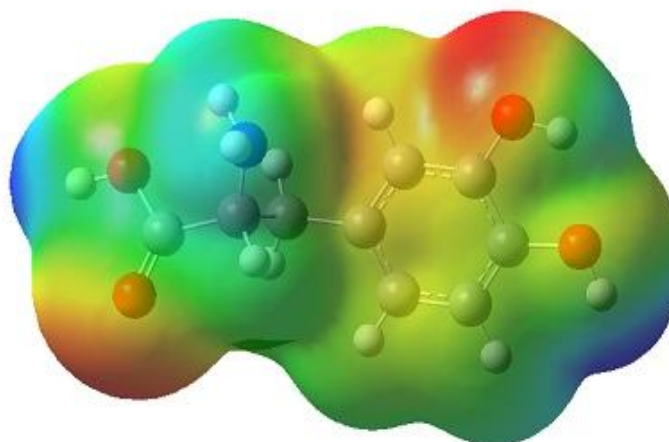


(ب)

شکل (۱): ساختار بهینه‌شده و چگالی حالت (آ) نانوقفس  $B_{12}N_{12}$  و (ب) مولکول لوودوپا (LD)

دانسیتته بار منفی غالب است و این‌ها مکان‌های واکنشی مناسب نسبت به فعل و انفعالات اسید لوئیس با اتم بور هستند (شکل ۲).

از پتانسیل الکترواستاتیکی مولکولی (MEP) جهت مشاهده چگالی بار موجود بر روی مولکول لوودوپا استفاده شد. مشاهده شد در مولکول لوودوپا بر روی اتم‌های اکسیژن گروه کربونیل و حلقه،

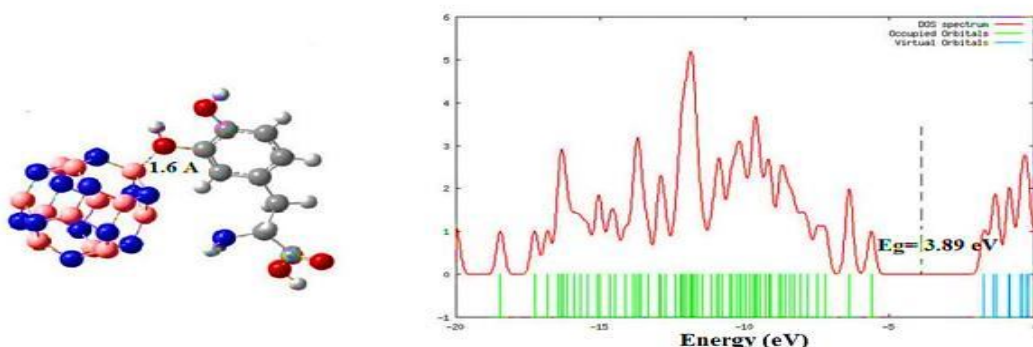


$-5.368e-2$    $5.368e-2$

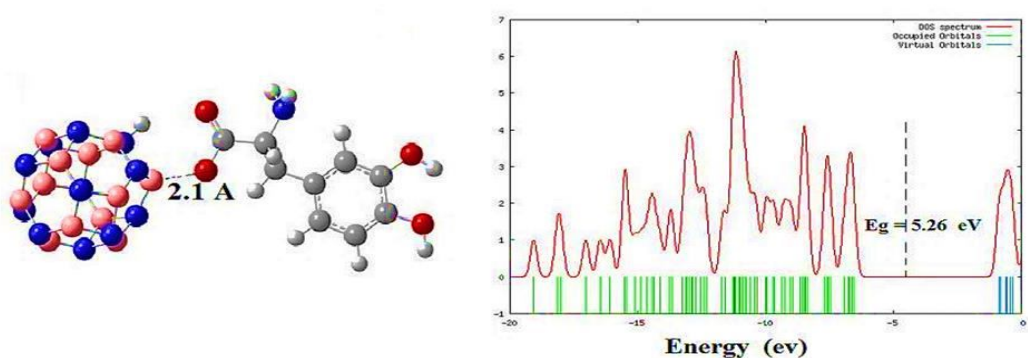
شکل (۲): شمایی از پتانسیل الکترواستاتیکی مولکولی (MEP) مولکول لوودوپا

آن در جدول (۱) درج شده است، از بین پی‌کربندی‌های مختلف، دوپی‌کربندی که پایدارتر بوده به‌عنوان بهترین کاندیدا برای جذب مولکول لوودوپا در سطح نانو قفس  $B_{12}N_{12}$  در نظر گرفته شدند (شکل ۳).

هم‌چنین به‌منظور یافتن مناسب‌ترین پی‌کربندی برای کمپلکس نانوقفس/دارو ( $Levodopa/B_{12}N_{12}$ )، پس از بهینه‌سازی ساختارهای اولیه و انجام محاسبات مربوط به انرژی جذب که نتایج



(ا)



(ب)

شکل (۳): ساختارهای بهینه شده دو پیکربندی پایدار کمپلکس نانوقفس/دارو و نمودار چگالی حالت (DOS).

کوانتومی بر اساس روابط ۲ الی ۹ محاسبه شدند. هم‌چنین، برای بررسی میزان قدرت جذب میان دو گونه، آنالیز بار مولیکن بعد از فرآیند جذب انجام شد. جدول شماره ۱، نتایج حاصله را نشان می‌دهد.

به‌منظور آگاهی از اثر برهم‌کنش نانوقفس نیتريد بور بر روی خواص الکترونیکی داروی لوودوپا، محاسبات اوربیتال‌های پیوندی طبیعی در سطح B3LYP/6-31G(d,P) انجام شد و توصیفگرهای

جدول (۱): انرژی جذب تصحیح شده ( $E_{ad}$ ) و توصیفگرهای مولکولی کوانتومی در جذب لوودوپا توسط نانوقفس نیتريد بور B12N12

Property / B3LYP/6-31G(d,p)	Compounds			
	Levodopa	B <sub>12</sub> N <sub>12</sub>	(ا) Levodopa /B <sub>12</sub> N <sub>12</sub>	(ب) Levodopa /B <sub>12</sub> N <sub>12</sub>
انرژی جذب تصحیح شده (کیلوکالری برمول)	-	-	-۴۷/۴۹	-۲۵/۹۷
انرژی هومو (الکترون ولت)	-۰/۲۰۰	-۷/۶۲۱	-۵/۶۳۲	-۵/۶۰۵
انرژی لومو (الکترون ولت)	-۰/۰۰۲	-۱/۵۵۷	-۱/۲۳۳	-۰/۳۴۵

Property / B3LYP/6-31G(d,p)	Compounds			
	Levodopa	B <sub>12</sub> N <sub>12</sub>	(آ) Levodopa /B <sub>12</sub> N <sub>12</sub>	(ب) Levodopa /B <sub>12</sub> N <sub>12</sub>
گپ انرژی ( الکترون ولت)	۰/۱۹۸	۶/۰۶	۳/۸۹	۵/۲۶
پتانسیل یونش ( الکترون ولت)	۰/۲۰۰	۷/۶۲۱	۵/۶۳۲	۵/۶۰۵
الکترون دوستی ( الکترون ولت)	۰/۰۰۲	۱/۵۵۷	۱/۷۳۳	۰/۳۴۵
پتانسیل شیمیایی ( الکترون ولت)	-۰/۱۰۱	-۴/۵۸۹	-۳/۶۸۲	-۲/۹۷۵
سختی ( الکترون ولت)	۰/۰۹۹	۳/۰۳۲	۱/۹۴۹	۲/۶۳
نرمی ( عکس الکترون ولت)	۵/۰۵۰	۰/۱۶۴	۰/۲۵۶	۰/۱۹۰
انتقال بار( e )	-	-	۰/۱۸	۰/۰۹

از محاسبات NBO و نمودار DOS برای پیکربندی (آ) نشان داد که شکاف انرژی لوودوپا در کمپلکس نانوقفس/دارو (Levodopa/B<sub>12</sub>N<sub>12</sub>) ( $E_g=3/89 \text{ eV}$ ,  $S=-0/256 \text{ eV}^{-1}$ ) نسبت به لوودوپا خالص ( $E_g=0/198 \text{ eV}$ ,  $S=5/05 \text{ eV}^{-1}$ ) افزایش یافته است. پس با جذب شدن مولکول دارو توسط نانوقفس، نرمی و واکنش پذیری دارو کمتر شده و پایداری سینتیکی آن تا رسیدن به بافت بیمار بیشتر شده است. بنابراین می‌توان گفت در پیکربندی (آ) پایداری دارو کنار نانوقفس بیشتر بوده و نانوقفس B<sub>12</sub>N<sub>12</sub> جاذب مناسبی برای این دارو است. در ادامه، برای بررسی امکان پذیری ترمودینامیکی جذب لوودوپا بر روی نانوقفس، تغییرات  $\Delta S_{ad}$ ،  $\Delta H_{ad}$ ،  $\Delta G_{ad}$ ، پیکربندی‌ها در دمای ۲۹۸/۱۵ کلوین و فشار ۱ اتمسفر، از محاسبات فرکانس با استفاده از روابط زیر محاسبه شد که نتایج آن در جدول ۲ گزارش شده است.

$$\Delta H_{ad} = H_{B_{12}N_{12}/LD} - H_{B_{12}N_{12}} - H_{LD} \quad (10)$$

$$\Delta G_{ad} = G_{B_{12}N_{12}/LD} - G_{B_{12}N_{12}} - G_{LD} \quad (11)$$

$$\Delta S_{ad} = S_{B_{12}N_{12}/LD} - S_{B_{12}N_{12}} - S_{LD} \quad (12)$$

واکنش پذیری و افزایش پایداری دارو بوده و نشان می‌دهد فرایند جذب گرمازا بوده و در دمای اتاق و فشار یک اتمسفر خود به خود رخ می‌دهد.

نتایج جدول ۱، بیانگر آن است که در پیکربندی پایدار (آ)، مولکول لوودوپا در فاصله ۱/۶ آنگستروم جذب نانوقفس شده است، مقدار انرژی جذب  $E_{ad} = -47/49$  کیلوکالری بر مول بوده که نشانه گرمازا بودن فرایند جذب است. پارامترهای ساختاری مانند طول پیوند و زوایای پیوند پس از جذب مولکول تغییری نکرده است. همچنین، تجزیه و تحلیل بار مولیکن نشان داد که در این پیکربندی، باری به اندازه ۰/۱۸ الکترون از مولکول لوودوپا به نانوقفس منتقل شده است.

انرژی HOMO به‌طور مستقیم با انرژی یونش مرتبط است در حالی که انرژی LUMO با الکترون خواهی مرتبط است و سختی شیمیایی مربوط به شکاف انرژی بین HOMO و LUMO است. یک مولکول با شکاف انرژی کوچک دارای واکنش پذیری شیمیایی بالا و پایداری سینتیکی کم بوده و یک مولکول نرم می‌باشد. نتایج حاصل

همان‌طور که داده‌های جدول ۲ نشان می‌دهند، مقادیر محاسبه شده  $\Delta H_{ad}$  و  $\Delta G_{ad}$  برای پیکربندی (آ)، به ترتیب -۹/۸۳ و -۱۹/۳۸ کیلوکالری بر مول بوده و این مقادیر انرژی، گویای کاهش

جدول (۲): پارامترهای ترمودینامیکی لوودوپا بعد از جذب توسط نانوقفس B<sub>12</sub>N<sub>12</sub>.

Structure	$\Delta H_{ad}$	$\Delta G_{ad}$	$\Delta S_{ad}$
	(kcal/mol)	(kcal/mol)	(K) (cal/mol)
(آ) Levodopa/ B <sub>12</sub> N <sub>12</sub>	-۱۹/۳۸	-۹/۸۳	-۳۲
(ب) Levodopa/ B <sub>12</sub> N <sub>12</sub>	-۲۲/۰۱	-۸/۵۹	-۴۵

## بحث

اولیه حدود ۳۵/۸٪ پس از جذب لوودوپا تغییر پیدا کرده است. همینطور پس از جذب، پارامترهای ساختاری مانند طول پیوند و زوایای پیوند مولکول تغییری نکرده است. همچنین داده‌های مربوط به میزان آنالیز بار بین دو مولکول بعد از فرآیند جذب نشان داد که میزان کمیت انتقال بار در کمپلکس نانوقفس/دارو (Levodopa/B<sub>12</sub>N<sub>12</sub>) برابر با ۰/۱۸ است که نشان‌دهنده انتقال بار از سوی دارو به سوی نانوقفس B<sub>12</sub>N<sub>12</sub> و برقراری رزونانس الکترونی بین دارو و نانوقفس است. در نتایج حاصل از محاسبات خواص مولکولی نیز مشاهده می‌شود که با افزایش نرمی و کاهش سختی و شکاف انرژی برای کمپلکس نانوقفس/دارو در مقایسه با لوودوپای خالص، برهم‌کنش بین لوودوپا و نانوقفس افزایش می‌یابد. نرمی بیشتر کمپلکس سبب واکنش‌پذیری بیشتر آن نسبت به داروی لوودوپا خالص می‌شود و در نتیجه دارای خاصیت بارگذاری مناسب‌تری برای عملکرد دارویی است. به‌طور کلی، نتایج به دست آمده از محاسبات کوانتومی نشان داد نانوقفس نیتريد بور حامل بهتری برای داروی لوودوپا در رساندن دارو به سلول‌های بیمار است.

## نتیجه‌گیری

در این پژوهش که هدف جذب مؤثر داروی ضد پارکینسون لوودوپا بر روی نانوقفس B<sub>12</sub>N<sub>12</sub> بود، دو نوع پیکربندی مختلف برهم‌کنش بین دارو با نانوقفس مورد مطالعه قرار گرفت. طبق نتیجه‌های DFT فرآیند جذب برای هر دو پیکربندی از نظر انرژی یک فرآیند دلخواه و دارای انرژی جذب منفی می‌باشند، منفی‌ترین مقدار انرژی جذب (E<sub>ad</sub> = -۴۷/۴۹ kcal/mol) متعلق به پیکربندی (آ) است که پایدارترین ساختار به شمار می‌رود. همچنین مشاهده شد با جذب مولکول توسط نانوقفس، نرمی و واکنش‌پذیری دارو کمتر شده و پایداری سینتیکی آن تا رسیدن به بافت بیمار بیشتر شده است. نتیجه شایان توجه این است که پس از فرآیند جذب، مقدار انرژی اوربیتال مولکولی HOMO به‌طور ملایم افزایش یافته ولی مقدار انرژی LUMO کاهش می‌یابد بنابراین مقدار اختلاف انرژی بین دو اوربیتال مولکولی (E<sub>g</sub>) کاهش پیدا کرده و این تغییرها منجر به افزایش هدایت الکتریکی کمپلکس‌های نانویی پس از فرآیند جذب شده است. افزون بر این، از آنجا که پایداری مولکول به فاکتور سختی ارتباط دارد و سختی یک ابزار مفیدی برای درک و تفسیر واکنش‌پذیری شیمیایی مولکول مورد مطالعه به شمار می‌رود، مشاهده شد توصیف گرهای کوانتومی با انجام فرآیند جذب دستخوش تغییر و تحول شده‌اند. بدین‌صورت که پس از فرآیند جذب، سختی و پتانسیل شیمیایی در کمپلکس‌ها کاهش یافته است.

امروزه نانوقفس‌ها به‌عنوان حامل‌های نانویی با داشتن اندازه کوچک، نسبت سطح به حجم بزرگ، سطح ویژه بالا، سازگاری با سلول‌های زنده و هم‌چنین برهم‌کنش مناسب این ترکیبات با مولکول‌های دارویی در سیستم‌های جدید رسانش دارویی بسیار مورد توجه هستند.

در سال ۲۰۱۷ در پژوهشی توسط وصالی و همکارانش، برهم‌کنش یک مولکول آسپرین با سطح خارجی نانوقفس B<sub>12</sub>N<sub>12</sub> با استفاده از محاسبات نظریه تابعی چگالی مورد بررسی قرار گرفت. چهار پیکر بندی پایدار برای برهم‌کنش مولکول آسپرین با نانوقفس B<sub>12</sub>N<sub>12</sub> با انرژی‌های جذبی در محدوده ۱۰/۱- تا ۳۷/۷- کیلوکالری بر مول به دست آمد. در سطح M06-2X /6-31+G\*\* نتایج به وضوح نشان داد که آلومینیوم داب شده از B<sub>12</sub>N<sub>12</sub> تمایل به افزایش انرژی جذب و پایداری ترمودینامیکی از مولکول آسپرین روی نانوقفس دارد (۲۷).

در سال ۲۰۱۴ بهرامی و همکارانش با استفاده از نظریه تابعیت چگالی جذب آفتماین روی نانوقفس B<sub>12</sub>N<sub>12</sub> را در سطح M062X/6-311++G\*\* مورد بررسی قرار دادند. نتایج نشان دادند مولکول آفتماین پیوندهای قوی با نانوقفس با انرژی جذبی ۳۷/۶۵- کیلوکالری برمول تشکیل می‌دهد. به علاوه با بررسی اثر حلال‌های مختلف در فرآیند جذب مشاهده شد که حضور حلال قطبی انرژی جذب آفتماین را افزایش می‌دهد (۲۸).

در پژوهش دیگری سال ۲۰۱۷، محاسبات تابعیت چگالی به‌منظور بررسی برهم‌کنش بین آمینواسیدها و نانولوله نیتريد بور با استفاده از روش DFT انجام شد. نتایج نشان داد که انرژی‌های جذب و حلال پوشی آمینواسیدهای گلیسین، تیروزین و آرژنین با نانولوله نیتريد بور منفی بوده و برهم‌کنش از لحاظ ترمودینامیکی خودبه‌خودی است. هم‌چنین در نتایج حاصل از محاسبات خواص مولکولی نیز مشاهده شد که با کاهش سختی و شکاف انرژی، واکنش‌پذیری و الکترون دوستی کمپلکس آمینو اسید- نانولوله افزایش یافته است (۲۹).

در این پژوهش که هدف جذب مؤثر لوودوپا روی نانوقفس بود، از میان کمپلکس‌های بهینه شده، دو ساختار انتخاب شده و مورد پژوهش قرار گرفتند.

مقدارهای منفی E<sub>ad</sub><sup>۱</sup> بیانگر پایداری کمپلکس‌ها نسبت به مولکول‌های منفرد است.

یافته‌ها نشان داد، خواص الکترونی B<sub>12</sub>N<sub>12</sub> اولیه پس از جذب لوودوپا تغییرات قابل توجهی داشته، طوری که شکاف انرژی نانوقفس

1. Adsorption energy

بررسی امکان جذب دارو بر روی نانوقفس‌های دوپه شده، با به کارگیری سایر شیوه‌های محاسباتی و گذراندن مراحل آزمایشگاهی از جمله مواردی است که در تحقیقات آتی توصیه می‌شود.

### تشکر و قدردانی

این بررسی حاصل کار پژوهشی بوده و از دانشگاه آزاد واحد پزشکی تهران تشکر به عمل می‌آید.

### تعارض منافع

وجود ندارد.

مبتنی به راین نتایج، می‌توان اظهار داشت که نانوقفس‌های نیتريد بور می‌تواند به‌عنوان حامل مناسبی برای داروی ضد پارکینسون لوودوپا در نظر گرفته شود.

با توجه به روند موردنظر در پژوهش حاضر، طبیعی است که رهیافت‌هایی برای ادامه و نوآوری‌هایی در این نوع مطالعات ارائه گردد. بر این مبنا پیشنهاد می‌شود که مطالعات آتی از فولرن‌ها، نانولوله‌های کربنی، نانولوله‌های آلومینیوم نیتريد، گرافن‌ها به‌عنوان حامل داروی لوودوپا استفاده و نتایج بررسی شود تا امکان طراحی دارویی آن و کاربرد بهتر این دارو در آینده تسهیل یابد. هم‌چنین

### References:

- Karimi M, Ghasemi A, Sahandi-Zangabad P, Rahighi R, Moosavi Basri SM, Mirshekari H, et al. Smartmicro/nanoparticles in stimulus-responsive drug/gene delivery systems. *Chem Soc Rev* 2016; 45:1457–1501. <https://doi.org/10.1039/c5cs00798d>
- Mohr S, Pochet P, Amsler M, Schaefer B, Sadeghi A, Genovese L, et al. Boron aggregation in the ground states of boron-carbon fullerenes. *Phys Rev B Condens Matter* 2014; 89: 041404. <https://doi.org/10.1103/physrevb.89.041404>
- Bertrand N, Leroux JC. The journey of a drug-carrier in the body: an anatomo-physiological perspective. *J Control Release*. 2012; 161:152-163. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.09.098>
- Karimi M, Ghasemi A, Sahandi Zangabad P, Rahighi R, Moosavi Basri SM, Mirshekari H, et al. Smart micro/nanoparticles in stimulus-responsive drug/gene delivery systems. *Chem Soc Rev* 2016;45:1457–1501. <https://doi.org/10.1039/c5cs00798d>
- Nicholas RJ, Mainwood A, Eaves L. Introduction. Carbon-based electronics: fundamentals and device applications. *Colloids Surf* 2007;12: 22-9.
- Rizvi SA, Saleh AM. Applications of nanoparticle systems in drug delivery technology. *Saudi Pharm J* 2018;26(1):64-70. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2017.10.012>
- Mizusako H, Tagami T, Hattori K, Ozeki T. Active Drug Targeting of a Folate-Based Cyclodextrin–Doxorubicin Conjugate and the Cytotoxic Effect on Drug-Resistant Mammary Tumor Cells In Vitro. *J Pharm Sci* 2015;9:2934-40. <https://doi.org/10.1002/jps.24428>
- Abd El-Mageed HR, Mustafa FM, Abdel-Latif, Mahmoud K. Boron nitride nanoclusters, nanoparticles and nanotubes as a drug carrier for isoniazid anti-tuberculosis drug, computational chemistry approaches. *J Biomol Struct* 2022;40(1):226-35. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1814871>
- Javan MB, Soltani A, Azmoodeh Z, Abdolahi N, Gholami N. A DFT study on the interaction between 5-fluorouracil and B12N12 nanocluster. *RSC Adv* 2016;6:104513-21. <https://doi.org/10.1039/c6ra18196a>
- Zhang X, Ng HLH, Lu A, Lin C, Zhou L, Lin G, Zhang y. Drug delivery system targeting advanced hepatocellular carcinoma: Current and future. *Nanomed Nanotech Biol Med* 2016;12(4):853-69. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2015.12.381>
- Oku T, Kuno M, Kitahara H, Nartia I. Formation, atomic structures, and properties of boron nitride and carbon nanocage fullerene materials. *Int J Inorg Mater*.2001;3:597–612. [https://doi.org/10.1016/s1466-6049\(01\)00169-6](https://doi.org/10.1016/s1466-6049(01)00169-6)
- Onsori S, Alipour E, A computational study on the cisplatin drug interaction with boron nitride nanocluster. *J Mol Graph* 2018;79:223-29.



- <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2017.12.007>
13. Patel AB, Jimenez-Shahed J. Profile of inhaled levodopa and its potential in the treatment of Parkinson's disease: evidence to date. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:2955–64. <https://doi.org/10.2147/ndt.s147633>
  14. Yoosefian M, Rahmanifar E, Etminan N. Nanocarrier for levodopa Parkinson therapeutic drug; comprehensive benserazide analysis. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2018;46:434-46. <https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1430583>
  15. Lopez T, Quintana P, Martinez JM, Esquivel D. Stabilization of dopamine in nanosilica sol-gel matrix to be used as a controlled drug delivery system. *J Non-Cryst Solids* 2007;353:987-9. <https://doi.org/10.1016/j.jnoncrysol.2006.12.083>
  16. Edwin B, Joe IH. Vibrational spectral analysis of anti-neurodegenerative drug Levodopa: A DFT study. *J Mol Struct* 2013;1034 119–27. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2012.09.004>
  17. Curt RF. Will embryonic stem cells be a useful source of dopamine neurons for transplant into patients with Parkinson's disease? *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:1755-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.062039699>
  18. Frisch E, Hratchian HP, Dennington II RD, Keith TA, Millam J, Nielsen AB, Holder AJ, Hiscocks J. GaussView Version 5.0.8, Gaussian, Inc, 2009.
  19. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson GA, Nakatsuji H. Gaussian 09, Revis. B. 01, Gaussian. Inc., Wallingford CT. 2009:1-20.
  20. Parr RG. Density functional theory of atoms and molecules. *Horizons of quantum chemistry*. Springer.1980; 5-15. [https://doi.org/10.1007/978-94-009-9027-2\\_2](https://doi.org/10.1007/978-94-009-9027-2_2)
  21. Shadi M, Hamedani Sh. A DFT approach to the adsorption of the Levodopa anti-neurodegenerative drug on pristine and Al-doped boron nitride nanotubes as a drug delivery vehicle. *Struct Chem* 2023; 34(3):905–14. <https://doi.org/10.1007/s11224-022-02050-7>
  22. Shahab S, Filippovich L, Sheikhi M, Kumar R, Dikumar E, Yahyaei H, et al. Polarization, excited states, trans-cis properties and anisotropy of thermal and electrical conductivity of the 4 (phenyldiazenyl)aniline in PVA matrix. *J Mol Struct* 2017;1141:703–9. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.04.014>
  23. Wang Q, Zhang P, Ansari MJ, Aldawsari MF, Alalawi AS, et al. Electrostatic interaction assisted Ca-decorated C20 fullerene loaded to anti-inflammatory drugs to manage cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis patients. *J Mol Liq* 2022;350:118564. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.118564>
  24. Felegari Z, Hamedani Sh. Adsorption Properties and Quantum Molecular Descriptors of the Anticancer Drug Cytophosphane on the Armchair Single-Walled Carbon Nanotubes: A DFT study. *Lett Org Chem* 2022;19(11):1034-41. <https://doi.org/10.2174/1570178619666220509095156>
  25. Pearson RG. The principle of maximum hardness. *Acc Chem Res* 1993;26:250-5.
  26. Cao Y, Khan A, Mirzaei H, Khandoozi SR, Javan M, et al. Investigations of adsorption behavior and anti-cancer activity of curcumin on pure and platinum-functionalized B12N12 nanocages. *J Mol Liq* 2021; 334:116516. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.116516>
  27. Vessally E, Esrafil MD, Nurazar R, Nematollahi P, Bekhradnia A. A DFT study on electronic and optical properties of aspirin-functionalized B12N12 fullerene-like nanocluster. *Str Chem* 2017;28:735-48. <https://doi.org/10.1007/s11224-016-0858-y>
  28. Bahrami A, Seidi Sh, Baheri T, Aghamohammad M. A first-principles study on the adsorption

behavior of amphetamine on pristine, P- and Al-doped B12N12 nano-cages. Superlattices Microstruct 2013;64:265-73.  
<https://doi.org/10.1016/j.spmi.2013.09.034>

29. Hamedani Sh, Hamedani E. Boron Nitride Nanotubes as Novel Vectors for Drug Delivery of Amino Acids: A First Principles Simulation. Chinese J Struct Chem 2017;9:1562-7.

# THEORETICAL INVESTIGATION OF ADSORPTION OF ANTI-PARKINSON'S DRUG LEVODOPA ON THE B<sub>12</sub>N<sub>12</sub> NANOCAGE SURFACE AS A DRUG DELIVERY VEHICLE: A QUANTUM CHEMICAL STUDY

Shahla Hamedani<sup>1</sup>

Received: 25 December, 2022; Accepted: 14 June, 2023

## Abstract

**Background & Aim:** In recent years, great interest has emerged in the development of nanocarriers, especially boron nitride nanostructures for targeted drug delivery. Chemical instability and structural stability of boron nitride nanocages are the two factors that have made these substances suitable as drug deliveries. Nanocages improve the performance of the drug and reduce its side effects by altering the pharmacokinetic properties and slowing the release of the drug. In this study, the interaction of levodopa with boron nitride nanocage and possibility of stable complex formation between them were investigated using the theoretical study.

**Materials & Methods:** The present study was evaluated with the purpose of investigating the performance of nanocage (B<sub>12</sub>N<sub>12</sub>) for the adsorption of levodopa (LD) using quantum computations of density functional theory at the B3LYP/6-31G(d,P) level of theory by the Gaussian 09W Program.

**Results:** Using optimized structures, chemical activity parameters such as gap energy, chemical hardness, graphs of density of state, electronic properties, thermodynamic parameters and adsorption energy were discussed. The measured adsorption energy was -47.49 (kcal/mol). The distribution of electron charge also indicated the continuity of electron clouds between drug and nanocage.

**Conclusion:** It was found that the electronic properties of the B<sub>12</sub>N<sub>12</sub> were very sensitive to the presence of levodopa molecules so that the energy gap of nanocage is changed about 35.8% after the adsorption process. The results of the charge analysis between two molecule showed that the most important charge transfer was from the electron pair of non-bonding orbital of oxygen of the drug molecule to the anti-bonding orbital of the boron atom of the nanocage. Also analysis of adsorption energy and thermodynamic functions showed that complex formed is stable. Based on the results of this research, it seems boron nitride nanocages can be considered as carriers of the anti-parkinson's drug levodopa within the biological systems.

**Keywords:** Adsorption, Boron Nitride Nanocage, Density Functional Theory, Drug Delivery, Levodopa

**Address:** Assistant Professor, Department of Basic Sciences, Islamic Azad University Abhar, Abhar, Iran

**Tel:** +989104962149

**Email:** sh\_hamedani2004@yahoo.com

SOURCE: STUD MED SCI 2023; 34(2): 108 ISSN: 2717-008X

This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

<sup>1</sup> Assistant Professor, Department of Basic Sciences, Islamic Azad University Abhar, Abhar, Iran