

مطالعه‌ی تئوری تغییرات خواص داروی ضد سرطان فلوکسوریدین (FUDR) با جذب شدن روی نانولوله‌ی تک‌دیواره‌ی بورنیتريد (۵ و ۱۱) و بررسی اثرات آن روی حمل دارو با روش DFT

سحر قهرمانی^۱، مهرانوش خالقیان^۲، مرجانه صمدی‌زاده^۳

تاریخ دریافت ۱۳۹۸/۱۱/۰۱ تاریخ پذیرش ۱۳۹۹/۰۲/۰۹

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: داروها به خاطر گروه‌های عاملی زیادی که دارند بسیار فعالند و به‌راحتی توسط اسید معده تخریب و قبل از رسیدن به بافت هدف از بدن دفع می‌شوند با کپسوله کردن دارو غلافی به‌عنوان محافظ دور دارو قرار داده می‌شود تا بیش فعالی دارو در اثر رزونانس استریو الکترونی با نانولوله کاهش و زمان بیشتری در بدن بماند و می‌توان دوز کم‌تری از دارو را مصرف و عوارض جانبی آن را کاهش داد.

مواد و روش کار: در این تحقیق از نانولوله نیتريد بور با کایرالیته ۵ و ۵ و طول ۱۱ آنگستروم برای مطالعه اثرات کپسوله کردن داروی ضد سرطان FUDR استفاده شده و با استفاده از متد و مجموعه پایه *DFT-M06-2X/6-31G ساختار دارو، ساختار نانولوله و مخلوط نانو-دارو بهینه‌سازی شده است. **یافته‌ها:** با استفاده از ساختارهای بهینه پارامترهای فضایی، اوربیتال‌های (HOMO-LUMO)، نمودار چگالی حالت (DOS)، اوربیتال‌های پیوندی طبیعی (NBO)، اندیس‌های واکنش‌پذیری، پارامترهای اتم در مولکول (AIM) و نمودارهای پتانسیل الکترواستاتیکی مولکول (MEP) محاسبه و نتایج مورد بررسی قرار گرفت.

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج NBO و AIM، انرژی جذب و توابع ترمودینامیکی نشان می‌دهد فرایند جذب دارو توسط نانولوله مطلوب است، زیرا بسیاری از داروها حلالیت کمی در آب دارند و زمانی که در حضور یک بستر قطبی مانند نانولوله نیتريد بور قرار می‌گیرند از طریق پیوندهای هیدروژنی با آن بستر یک کمپلکس دارویی با حلالیت بالا ایجاد که حلالیت دارو را افزایش و از تجمع و سمیت دارو در بدن می‌کاهد.

کلیدواژه‌ها: نانولوله‌ی نیتريد بور، داروی ضد سرطان، تئوری تابعی چگالی، اوربیتال‌های پیوندی طبیعی، پارامترهای اتم در مولکول

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و یکم، شماره چهارم، ص ۲۵۴-۲۴۰، تیر ۱۳۹۹

آدرس مکاتبه: گروه شیمی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران، تلفن: ۰۲۱۵۶۳۴۱۹۱۸

Email: mehr_khaleghian@yahoo.com

مقدمه

داروهای شیمیایی به نقاط هدف است (۴). در سال‌های اخیر، چندین استراتژی تحویل دارو برای غلبه بر این چالش‌ها و بهبود درمان سرطان تدوین شده است (۵-۸) سیستم تحویل داروی هدفمند (TDDS) مزایای بالقوه زیادی از قبیل (۱) اجتناب از عوارض جانبی فرمولاسیون بالینی و بهبود حلالیت، (۲) محافظت داروی درمانی از تخریب (۳) اصلاح خواص فارماکوکینتیکی برای افزایش توزیع دارو در تومور، (۴) کاهش سمیت برای سلول‌های طبیعی، (۵) افزایش جذب در سلول و داخل شدن در سلول‌های سرطانی. (۹-۱۱) انواع سیستم‌های تحویل داروها شامل دندیرمها (۱۲)، پلیمرها (۱۳)، لیپوزومها (۱۴) و نانولوله‌ها و غیره است که در

داروهای شیمی‌درمانی برای درمان سرطان بسیار مهم هستند. در میان آن‌ها فلوکسوریدین یا ۵-فلورو-۲-دئوکسی اوریدین، یک داروی بسیار امیدوارکننده آنتی نئوپلاستیک با پتانسیل بالا در درمان انواع تومورها مثل سرطان کولورکتال، سرطان کبد و سرطان روده‌ی بزرگ می‌باشد (۱-۲). اما چالشی که وجود دارد این است که عوامل شیمی‌درمانی سرطان cytotoxic هستند و هر دو سلول سرطانی و طبیعی را تحت تأثیر قرار می‌دهند و ممکن است منجر به تخریب و یا آسیب ارگان‌های حیاتی شوند (۳). به‌منظور به حداقل رساندن عوارض جانبی و سمیت داروها یک روش مؤثر، ارسال

^۱ دانشجوی دکتری شیمی آلی، گروه شیمی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

^۲ دکترای تخصصی شیمی فیزیک، استادیار، گروه شیمی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران (نویسنده‌ی مسئول)

^۳ دکترای تخصصی شیمی آلی، دانشیار، گروه شیمی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

حاضر، مطالعه توانایی BNNT در جذب داروی ضدسرطان FUDR جهت ارتقاء سیستم‌های انتقال دارو به سلول‌های بیمار با افزایش پایداری دارو و کاهش برهمکنش دارو با سلول‌های سالم است. لذا پارامترهای ترمودینامیکی، توصیف‌کننده‌های کوانتوم مولکولی، اوربیتال‌های مولکولی مرزی و اوربیتال طبیعی پیوند (NBO)، نظریه‌ی کوانتومی‌اتم در مولکول (QTAIM) و پتانسیل الکترواستاتیکی (MEP) برای کپسوله کردن داروی ضد سرطان FUDR توسط BNNT بررسی و با مطالعات بالینی این دارو مقایسه می‌شود.

روش بررسی

سرطان نوعی بیماری است که درمان آن بسیار سخت است و شیمی‌درمانی با داروهای ضد سرطان، اغلب به علت اثرات سمی و جانبی داروهای ضد سرطان به درمان منتهی نمی‌شود. همچنین عوامل شیمی‌درمانی به‌ندرت سلول‌های سرطانی را از سلول‌های طبیعی جدا می‌کنند و ممکن است منجر به تخریب یا آسیب ارگان‌های حیاتی شوند. لذا سیستم‌های نوین انتقال دارو به‌منظور بهبود خواص دارویی و درمانی داروهای مورد استفاده در بیماران ایجاد می‌شوند و غالباً به‌صورت یک مخزن، دارو را درون خود دارند. این سیستم‌ها دارو را به مقدار معین و در محل خاص آزاد نموده، در نتیجه به فارماکوکینتیک و توزیع دارو در بدن مؤثر هستند. امروزه با بهره‌گیری از روش‌های فناوری‌های نانو می‌توان به دارورسانی هدفمند دست یافت. با توجه به مزایای زیاد نانو ساختارها مانند توانایی حمل چند دارو به‌طور هم‌زمان و کاهش سمیت با هدف دارورسانی به سلول سرطانی، این ساختارها توانسته‌اند باعث بهبود عملکرد دارو و کاهش عوارض جانبی آن شوند. به‌عنوان مثال در یک مطالعه‌ی بالینی از نانوسفرهای فیبروئین ابریشمی بازسازی‌شده (RSF) به‌عنوان حامل داروی ضد سرطان FUDR استفاده شده است که هدف استفاده از آن‌ها در شیمی‌درمانی لنفاوی است. شیمی‌درمانی لنفاوی یک روش درمانی نسبتاً جدید است و برای معالجه متاستازهای لنفاوی در بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش و ریه کاربرد دارد. ذرات از چند صد نانومتر تا چند میکرومتر برای شیمی‌درمانی لنفاوی مفید است زیرا ذرات کوچک‌تر از غدد لنفاوی غافل می‌شوند اما ذرات بزرگ‌تر به‌راحتی توسط بافت غدد لنفاوی در حین جسمی به دام می‌افتند. نتایج نشان می‌دهد داروی ضد سرطان FUDR با نانوسفرهای RSF به‌عنوان حامل دارای اندازه‌ای از ۲۰۰ تا ۵۰۰ نانومتر است که برای شیمی‌درمانی لنفاوی مناسب هستند چون در غدد لنفاوی به دام می‌افتند و باعث افزایش زمان انتشار دارو و کاهش اثر جانبی شدید FUDR می‌شوند و نتایج نشان می‌دهد پس از ۲۴ ساعت بیش از ۸۰٪ سلول‌های سرطانی

انتقال دارو استفاده می‌شوند. اخیراً، نانولوله‌ها به دلیل خصوصیات فیزیکی و شیمیایی فوق‌العاده‌ای که دارند در تحقیقات مورد توجه زیادی قرار گرفته‌اند (۱۵-۱۶). نانولوله‌ها یک گروه بسیار مهم هندسی از نانو مواد هستند که در بیوتکنولوژی و پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۷). به دلیل خواص ویژه نانولوله‌های بور نیتريد، مانند؛ خواص مکانیکی ویژه، پایداری شیمیایی، پایداری گرمایی، خواص الکتریکی و مهم‌تر از همه زیست سازگاری بالا، به‌تازگی مجامع علمی توجه بیشتری به این نانولوله‌ها نسبت به نانولوله‌های کربنی نشان می‌دهند. در تحقیقات زیادی ثابت شده است که این نوع نانولوله‌ها دارای زیست سازگاری بالا و توانایی برهم‌کنش با مولکول‌های آلی از جمله پروتئین‌ها و DNA هستند (۱۸-۲۰). نانولوله‌های نیتريد بور از میان تمام نانو ذرات مورد مطالعه آنالوگ ساختاری نانولوله‌های کربنی هستند و خواص الکترونیکی آن‌ها به کایرالیته و قطر آن‌ها بستگی ندارد (۲۱). علاوه بر این BNNT ها دارای آب‌گریزی بالا، مقاومت در برابر اکسیداسیون و گرما هستند همچنین در برنامه‌های کاربردی پزشکی و زیست پزشکی به‌طور گسترده مورد تحقیق قرار گرفته‌اند (۲۲ و ۲۳). BNNT ها مواد غیرسمی و زیست سازگار هستند که امکان بهره‌برداری از آن‌ها را در نانوپزشکی به‌عنوان نانولوله‌های انتقال‌دهنده و نانوحامل‌ها را می‌دهد (۲۲ و ۲۴-۲۸) مطالعات بالینی زیادی در مورد داروی ضد سرطان ۵-فلوئورو-۲-دئوکسی اوریدین (فلوکسوریدین) انجام شده است به‌عنوان مثال مطالعه‌ای که توسط Derek G. Power و همکارش در سال ۲۰۰۹ انجام شده است. FUDR یک داروی ایدئال برای تزریق شریان کبدی (HAI) است. ترکیبی از FUDR HAI با شیمی‌درمانی مدرن سیستمی یک روش مؤثر برای معالجه بیمارانی با متاستازهای کبدی است. (۲۹) مطالعه‌ی دیگری که توسط Wan X و همکاران در سال ۲۰۰۴ انجام شده نشان‌دهنده‌ی این است که رژیم‌های حاوی FUDR در درمان تومور تروفوبلاستیک (trophoblastic) حاملگی (GTT) حتی برای بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته یا مقاوم به دارو مؤثر است. (۳۰) در مطالعه‌ای که توسط Y Z Patt و همکاران انجام شده است ترکیبی از داروهای ضد سرطان سیس پلاتین (CDDP) با فلوکسوریدین (FUDR) برای درمان ۲۹ بیمار مبتلا به سرطان روده بزرگ متاستاز کبدی استفاده شد نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که پاسخ تومور کبدی به تجویز شریانی CDDP و FUDR از نظر بالینی قابل توجه است (۳۱). مطالعات متعدد DFT و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی در مورد برهمکنش داروهای ضد سرطان Carmustine (۳۲) Ifosfamide (۳۳)، Doxorubicin (۳۴) hydroxycarbamide (۳۴)، syndros (۳۵)، Doxorubicin (۳۶) با نانولوله بور نیتريد انجام شده است. هدف اصلی در تحقیق

FURD در مجاورت $(E_{Def.Nano})$ Nano، انرژی تغییر شکل Nano در مجاورت FURD می‌باشد.

روش DFT، راهکار مناسبی جهت بررسی ویژگی‌های ساختارهای شیمیایی بر اساس اندیس‌های واکنش‌پذیری مولکول‌ها می‌باشد. به طوری که برای یک سیستم n الکترونی با در نظر گرفتن انرژی بالاترین اوربیتال مولکولی اشغال شده (E_{HOMO}) و انرژی پایین‌ترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده (E_{LUMO}) می‌توان پارامترهای انرژی یونش (E_I)، انرژی الکترون‌خواهی (E_A)، سختی شیمیایی (η)، نرمی شیمیایی (S) (۴۱)، انرژی گپ یا شکاف انرژی (E_g) و میزان انتقال بار الکترونی (ΔN_{max}) (۴۲) را با استفاده از روابط زیر محاسبه نمود:

$$E_I = -E_{HOMO} \quad (۶)$$

$$E_A = -E_{LUMO} \quad (۷)$$

$$\eta = \frac{(E_{LUMO} - E_{HOMO})}{2} \quad (۸)$$

$$S = \frac{1}{2\eta} \quad (۹)$$

$$\Delta N_{max} = \frac{-\mu}{\eta} \text{ or } \Delta N_{max} = \frac{(\mu_B - \mu_A)}{2(\eta_A + \eta_B)} \quad (۱۰)$$

$$E_g = (E_{LUMO} - E_{HOMO}) \quad (۱۱)$$

بر اساس روابط (۶) تا (۱۱) خواص الکترونیکی (۴۳ و ۴۴) ترکیبات از قبیل (E_I)، (E_A)، (η)، (S)، (E_g) برحسب الکترون ولت، (ΔN_{max}) و میزان گشتاور دوقطبی (برحسب دبا) با محاسبات NBO در سطح تئوری M06-2X/6-31G* محاسبه و نتایج به دست آمده در جدول ۵ آورده شده است. لازم به ذکر است کمیت (ΔN)، میزان انتقال بار الکترونیکی در سیستم را نشان می‌دهد. اگر مثبت ($\Delta N > 0$) باشد، حاکی از انتقال الکترون از نانولوله به دارو و اگر منفی ($\Delta N < 0$) باشد، حاکی از انتقال الکترون از دارو به نانولوله می‌باشد.

پتانسیل الکتروستاتیکی مولکولی (MEP) ^۲، یکی از خصوصیت‌های مفید برای مطالعه واکنش‌پذیری سیستم می‌باشد که به صورت مراکز با پتانسیل الکتروستاتیکی منفی و مثبت، به صورت یک محدوده رنگی تعیین می‌شود. به طور کلی سایت‌های هسته دوست و الکترون دوست در یک مولکول توسط MEP مشخص می‌شود (۴۵ و ۴۶). برای توصیف توزیع بار مولکول و تعیین سایت‌های فعال برای شرکت در واکنش، پتانسیل الکتروستاتیکی مولکولی مخلوط FURD-BNNT، همچنین نمودار سطوح انرژی هومو و لومو داروی FURD و FURD-BNNT با استفاده از نرم‌افزار گاوس ویو 05 (۴۷) رسم شده است. نظریه کوانتومی اتم در ملکول ^۳ (QTAIM)، مدلی برای توضیح ساختار مولکولی و ماهیت اجزای اصلی آن (یعنی اتم‌ها و پیوندهای شیمیایی) از طریق توزیع چگالی

توسط نانوسفرهای RSF با FUDR کشته و مهار می‌شوند و نتایج دلالت بر این دارد که چنین نانو ذرات دارویی ضد سرطان از پتانسیل بسیار خوبی در درمان‌های بالینی آینده برخوردار است. (۳۷) (در مطالعه حاضر داروی ضد سرطان ۵-فلوئورو-۲-دئوکسی اوریدین (FUDR) با فرمول (C9H11FN2O5) توسط نانولوله نیتريد بور (B54H36N54) حاوی ۵۰ اتم بور، ۵۰ اتم نیتروژن و ۲۰ اتم هیدروژن جذب شده است و به منظور جلوگیری از پیچش و مسدود شدن نانولوله از نظر ساختاری، کاهش و سادگی محاسبات کوانتومی انتهای هر دو نانولوله با اتم‌های هیدروژن اشباع شده است. محاسبات شیمی کوانتومی برای بهینه‌سازی ساختارهای داروی FUDR، نانولوله نیتريد بور (BNNT) و مخلوط (FUDR-BNNT) با استفاده از محاسبات نظری تئوری تابعی چگالی (DFT) در سطح تئوری M06-2X/6-31G* و با استفاده از نرم‌افزار گوسین ۰۹ (۳۸) انجام شده است. علت استفاده از تابعیت M06-2X برای بررسی جذب داروی فلوکسوریدین روی نانولوله نیتريد بور (5,5-11) این است که مطالعات اخیر (۳۹ و ۴۰) نشان می‌دهد که تابعیت‌های چگالی M06-2X و M06 از خانواده‌ی Minnesota 06 نتایج بهتری را در محاسبات انرژی‌های برهمکنش، پایداری برهمکنش‌های غیر کووالانسی، ویژگی‌های ترموشیمیایی، سینتیکی و سد انرژی‌های فعال‌سازی می‌دهد.

انرژی برهمکنش $U(r)$ ، تصحیح CP (CPC)، انرژی جذب، انرژی تغییر شکل برای داروی FUDR، BNNT و مخلوط BNNT-FURD به ترتیب با استفاده از روابط زیر به دست می‌آید:

$$U(r) = E_{FURD-Nano} - E_{FURD} - E_{Nano} + \Delta CP =$$

$$E_{FURD-Nano} - E_{FURD/BQ} - E_{Nano/BQ} \quad (۱)$$

$$\Delta CP = (E_{FURD} - E_{FURD/BQ}) + (E_{Nano} - E_{Nano/BQ}) \quad (۲)$$

$$E_{ads} = E_{FURD-Nano} - E_{FURD} - E_{Nano} \quad (۳)$$

$$E_{Def.FURD} = (E_{FURD} - E_{FURD/BQ}) \quad (۴)$$

$$E_{Def.Nano} = (E_{Nano} - E_{Nano/BQ}) \quad (۵)$$

$U(r)$ انرژی برهمکنش FURD با $(E_{FURD-Nano})$ Nano، مجموع انرژی الکترونی FURD و Nano در مجاورت یکدیگر، (E_{FURD}) انرژی الکترونی (E_{Nano})، انرژی الکترونی Nano، تصحیح CP^۱ ($E_{FURD/BQ}$) انرژی الکترونی FURD در مجاورت اتم‌های شبح از $(E_{Nano/BQ})$ Nano، انرژی الکترونی Nano در مجاورت اتم‌های شبح از (E_{ads}) FURD، انرژی جذب FURD توسط $(E_{Def.FURD})$ Nano، انرژی تغییر شکل

³ Quantum Theory of Atoms in Molecules

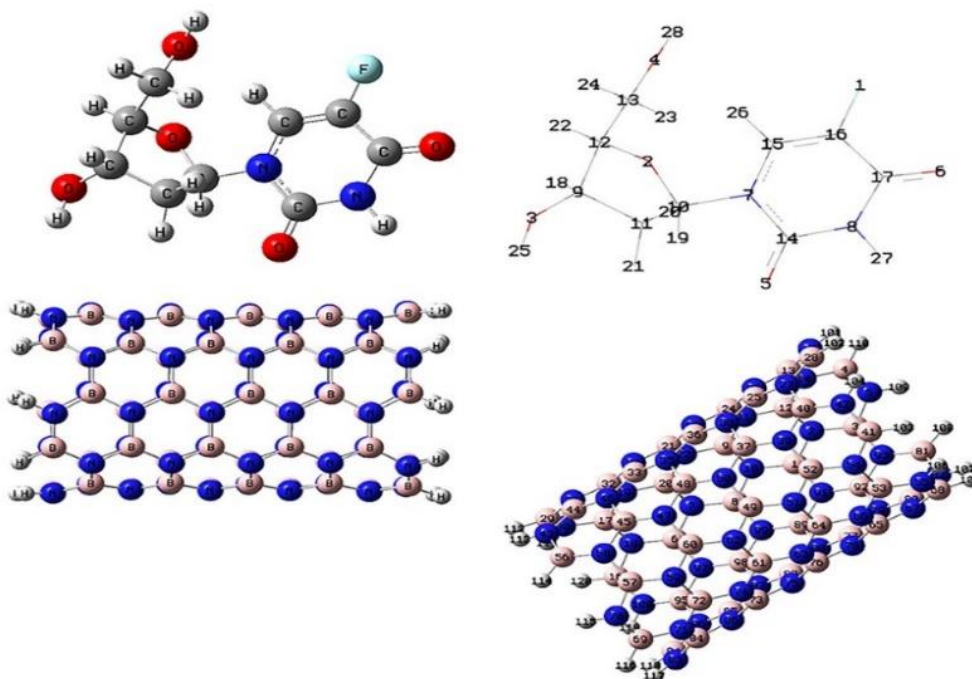
¹ counterpoise correction

² Molecular Electrostatic Potential, MEPS

یافته‌ها

بهینه‌سازی ساختارها:

در ابتدا ساختار هندسی نانولوله نیتريد بور (5,5-11) تک‌دیواره توسط برنامه نانوتیوب مدلر و ساختار فلوکسوریدین توسط برنامه گاوس ویو ترسیم شده و با روش M062X و مجموعه پایه 6-31G* بهینه شده‌اند (شکل ۱). در ابتدا داروی فلوکسوریدین در جهات مختلفی از نانولوله نیتريد بور مطابق شکل ۲ قرار گرفت و انرژی الکترونی ساختارهای حاصل از واکنش به روش محاسبات نیمه تجربی PM6 محاسبه شد که در جدول ۱ آورده شده است. از بین تمامی جهت‌های مورد بررسی برای برهمکنش داروی فلوکسوریدین با نانولوله نیتريد بور، پایدارترین ساختار با انرژی کمینه که ساختار Mix-S4 بود، به دست آمد. (جدول ۱) سپس ساختار الکترونی پایدار (S4) حاصل از واکنش، با استفاده از محاسبات تئوری تابع دانسیته الکترون (DFT) و با به کارگیری روش M062X و مجموعه پایه 6-31G* بهینه شده است. هدف اصلی از این پژوهش، ارزیابی نظری تغییرات واکنش‌پذیری فلوکسوریدین در حضور میدان نانولوله نیتريد بور از طریق جذب توسط نانولوله (5,5-11) می‌باشد.



شکل (۱): ساختارهای بهینه (FUDR), (BNNT) طراحی شده با برنامه گاوس ویو و هایپرکم

الکترونی است. QTAİM در اوایل دهه ۱۹۶۰ و توسط ریچارد بیدر آمتولد شد که پیوند و ساختار شیمیایی یک ساختار را بر اساس توپولوژی چگالی الکترون تعریف می‌کند. (۴۸) به منظور بررسی ماهیت پیوند و برهمکنش بین نانولوله و داروی FUDR مقادیر مؤلفه‌های توپولوژی از قبیل چگالی الکترونی (ρ_{BCP})، لاپلاسیان چگالی الکترونی ($\nabla^2\rho_{BCP}$)، چگالی انرژی جنبشی الکترونی (G_{BCP})، چگالی انرژی پتانسیل الکترونی (V_{BCP}) و مجموع چگالی کل انرژی جنبشی و انرژی پتانسیل (H_{BCP}) را در نقطه بحرانی پیوند ($R=3, S=-1$) با استفاده از نظریه اتم در مولکول توسط نرم‌افزار AIM2000 بر اساس روابط (۱۲) الی (۱۵) محاسبه کرده و نتایج در جدول ۶ آورده شده است.

$$\nabla^2\rho_{BCP} = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 = -4 \times L \quad (12)$$

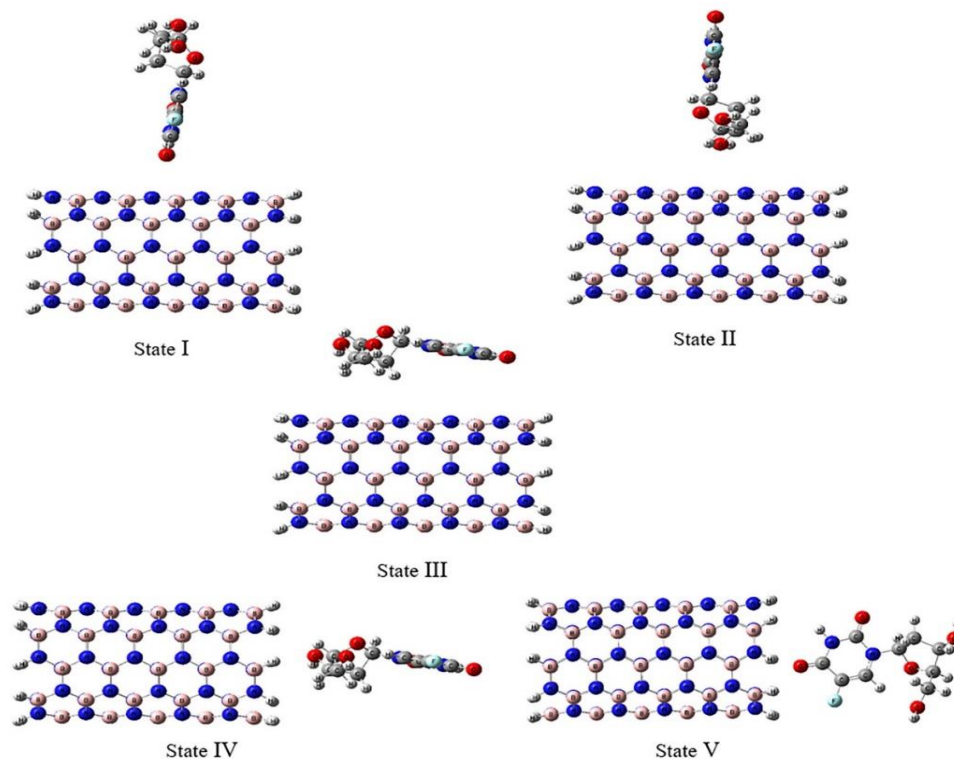
$$G_{BCP} = KEG \quad (13)$$

$$V_{BCP} = -VIR \quad (14)$$

$$H_{BCP} = G_{BCP} + V_{BCP} \quad (15)$$

نقطه بحرانی نقطه‌ای است که گرادین چگالی الکترونی در آن صفر می‌شود ($\nabla\rho(r) = 0$). لاپلاسیان دانسیته الکترون ($\nabla^2\rho(r)$) بیانگر غلظت محلی دانسیته الکترون است و ممکن است مثبت یا منفی باشد که مقدار منفی $\nabla^2\rho(r)$ بیانگر غلظت الکترون و مقدار مثبت آن دلیل بر فقدان الکترون است.

⁴ Richard Bader



شکل (۲): ساختارهای بهینه جذب فلوکسوریدین توسط نانولوله نیتريد بور در جهت گیری‌های مختلف

جدول (۲): مقادیر انرژی محاسبه شده در جذب فلوکسوریدین از جهات مختلف توسط نانولوله نیتريد بور

SCF done energy at PM6			
Floxuridine -BNNT(5,5-11)	State I		-2992.45958725
	State II	optimization energy (kcal/mol)	-2994.846911
	State III		-2991.85643425
	State IV		-2996.657374
	State V		-2992.7265885

8.4575 کیلوکالری بر مول می‌باشد که حاکی از آنست که واکنش جذب گرماده بوده و از نظر انرژی در دمای محیط انجام پذیر است.

و مقادیر انرژی جذب، انرژی تغییر شکل و انرژی برهمکنش بین FUDR با BNNT، در جدول ۲ آورده شده است. که انرژی جذب مولکول فلوکسوریدین توسط نانولوله نیتريد بور (5,5-11) برابر -

جدول (۲): مقادیر انرژی محاسبه شده در جذب فلوکسوریدین توسط نانولوله‌ی بور نیتريد برای سیستم Mix-S4

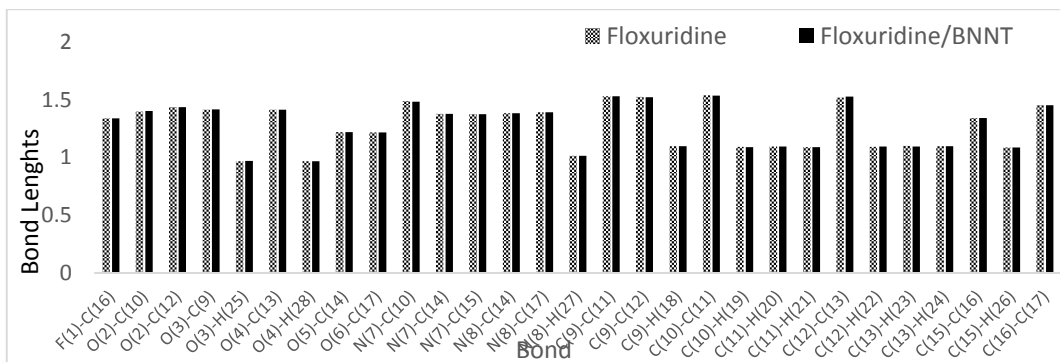
SCF done energy at M062X /6-31G* /(kcal/mol)					
Compounds	SCF done energy	U(r)	Δ CP	E ads	E def
Floxuridine	-586522.0172536	*	*	*	*
Floxuridine-BQ(BNNT)	-586521.951404	*	*	*	-0.0658
BNNT	-2507969.63467	*	*	*	*
BNNT-BQ(Floxuridine)	-2507969.5626	*	*	*	-0.0720
Floxuridine- BNNT	-3094500.1095	-8.5954	-0.1379	-8.4575	*

هندسی مثل طول پیوند و زاویه پیوند داروی تک و زمانی که روی نانولوله قرار می‌گیرد را بررسی کردیم، که نتایج در شکل‌های ۳ و ۴

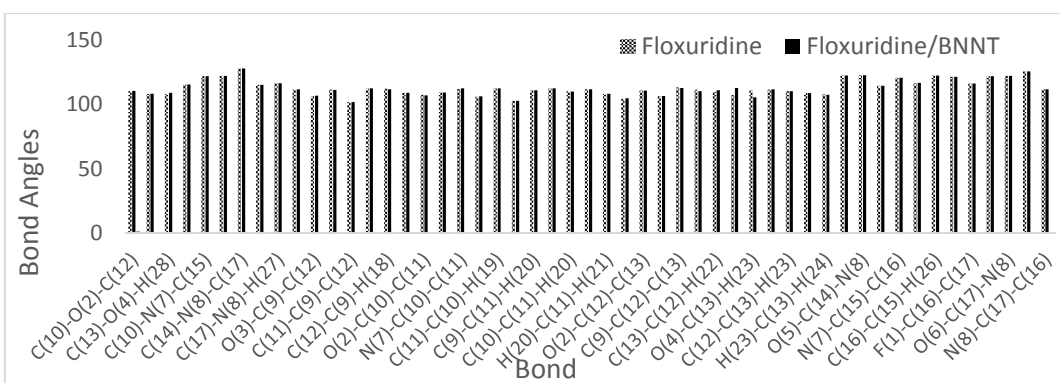
پارامترهای هندسی نقش مهمی در تفسیر پیوستگی مولکول‌ها به نانو ساختارها در سیستم‌های تحویل دارو دارند. لذا پارامترهای

نمی‌کند که با مقادیر کم انرژی تغییر شکل یا دفرمه شدن دارو در جداول ۲ سازگاری دارد.

نشان داده شده است. با توجه به نمودارها مشخص است که طول پیوند و زاویه پیوند دارو بعد از جذب روی BNNT تغییر چندانی



شکل (۳): مقایسه طول پیوند مولکول فلوکسوریدین قبل و بعد از جذب توسط نانولوله نیتريد بور (۵۵-۱۱)



شکل (۵): مقایسه زاویه پیوند مولکول فلوکسوریدین قبل و بعد از جذب توسط نانولوله نیتريد بور (۵۵-۱۱)

ترمودینامیکی (ΔG و ΔH و ΔE_0) را برای داروی FUDR، BNNT، مخلوط FUDR-BNNT در سطح تئوری-M062X/6-31G* به دست آوردیم (جدول ۳). مقادیر تغییرات توابع ترمودینامیکی مخلوط FUDR-BNNT گویای افزایش پایداری دارو در مخلوط FUDR-BNNT نسبت به FUDR تنها است و پس BNNT می‌تواند جاذب خوبی برای دارو باشد به علاوه در مخلوط تغییر آنتالپی فرایند منفی است که نشان می‌دهد فرایند جذب گرماده بوده و مساعد است.

بحث

توابع ترمودینامیکی در محیط آب:

پارامترهای ترمودینامیکی از قبیل مجموع انرژی الکترونی و انرژی گرمایی^۱ ناشی از حرکات انتقالی، ارتعاشی و چرخشی ذرات ($E_{el} + T$)، مجموع انرژی الکترونی و انرژی ارتعاشی نقطه صفر ($E_{el} + ZPE$) یا انرژی آستانه^۲ (E_0)، مجموع انرژی الکترونی و آنتالپی^۳ ($E_{el} + H$)، مجموع انرژی الکترونی و انرژی آزاد گیبس^۴ ($E_{el} + G$) و همچنین مقادیر تغییرات پارامترهای

جدول (۳): توابع و تغییرات ترمودینامیکی هر یک از ترکیبات در سطح M062X/6-31G* بر حسب هارتری

Thermochemical parameters at M062X/6-31G* Level			
Parameters	BNNT	Floxuridine	BNNT / Floxuridine
E+G/(kcal/mol)	-2507529/85	-586412/005	-3093947/47
E+H/(kcal/mol)	-2507446/04	-586375/667	-3093828/42

³ Sum of Electronic and Thermal Enthalpies

⁴ Sum of Electronic and Thermal Enthalpies

¹ Sum of Electronic and Thermal Free Energies

² Sum of Electronic and Zero-Point Energies

Thermochemical parameters at M062X/6-31G* Level			
Parameters	BNNT	Floxuridine	BNNT / Floxuridine
E+T/(kcal/mol)	-2507446/63	-586376/26	-3093829/01
E+ZPE/(kcal/mol)	-2507482/79	-586385/57	-3093875/6
S/(Cal/mol.K)	281/098	121/881	361/648
ΔG adsorption/(kcal/mol)	*	*	-5/615
ΔH adsorption/(kcal/mol)	*	*	-6/713
$\Delta E0$ /(kcal/mol)	*	*	-7/24
ΔS adsorption/(Cal/mol.K)	*	*	-41/331

افزایش جریان خون، عروق عادی در این نواحی گشادتر هستند (۵۰) این تفاوتها منجر به تغییرات کوچک ولی مشخص در دمای محلی توده‌های سرطانی می‌شود (۴۹). از آنجایی که در سلول‌های سرطانی دما بیشتر از سلول‌های سالم اطراف آن است لذا اثر تغییر دما بر پارامترهای ترمودینامیکی دارو در دمای بدن و درجه بالاتر (۳۱۰ °K و ۳۱۱ °K و ۳۱۲ °K) مورد بررسی قرار گرفته است (جدول ۴).

امروزه طبق مطالعات بالینی به‌خوبی شناخته شده است اختلاف در درجه حرارت بین بافت نرمال و سرطانی وجود دارد (۴۹) در حقیقت

سوخت‌وساز سلول‌های سرطانی در مقایسه با سلول‌های معمولی بیشتر است و از طرفی تومورهای سرطانی به علت ماهیت خود احتیاج بیشتری به مواد مغذی و قندی دارند که همین مسئله منجر به افزایش عروق خونی در اطراف و داخل سلول‌های سرطانی می‌شود. همچنین به علت

جدول (۴): بررسی اثر تغییر دما بر روی پارامترهای ترمودینامیکی داروی ضد سرطان FUDR

Temperature	Eel+G(Hartree)	Eel+H(Hartree)	Eel+T(Hartree)	E0=ZPE+Eel	S(Cal/Mol.K)
310 ° K	-934.916788	-934.850412	-934.851394	-934.869587	134.360
311 ° K	-934.917002	-934.850301	-934.851285	-934.869587	134.585
312 ° K	-934.917217	-934.850189	-934.851177	-934.869587	134.810

کاهش یافته و این نشان می‌دهد که دارو درگیر رزونانس الکترونی با نانولوله شده و با قرار گرفتن در میدان نانولوله به‌صورت پیش دارو در می‌آید یعنی واکنش‌پذیری و بیش فعالی دارو که به خاطر گروه‌های عاملی آن است در رزونانس الکترونی با نانو کاهش می‌یابد و با این کار دارو به یکباره در بدن باز و آزاد نمی‌شود و زمان بیشتری در بدن باقی می‌ماند، در نتیجه می‌توان دوز کم‌تری از دارو را مصرف نمود و عوارض جانبی دارو کم‌تر می‌شود. و این تاییدی بر خوب بودن جاذب BNNT برای دارو می‌باشد همچنین مجموع انرژی‌های رزونانسی از سوی دارو به نانولوله نیتريد بور ۹/۵۵ و مجموع انرژی‌های رزونانسی از سوی نانولوله نیتريد بور به دارو برابر ۵/۳۸ کیلو کالری برمول می‌باشد. در نتیجه زمانی که مولکول دارو در کنار نانولوله نیتريد بور قرار می‌گیرد رزونانس و جریان الکترون از دارو به سمت نانولوله بیشتر از نانولوله به سمت دارو می‌باشد. و این نیز تاییدی بر خوب بودن جاذب BNNT برای دارو می‌باشد.

با توجه به جدول ۴ با افزایش دما پارامترهای ترمودینامیکی تغییر چندانی نمی‌کنند در مولکول دارو انرژی آزاد گیبس به‌طور جزئی منفی‌تر و در نتیجه پایدارتر شده است و آنتالپی و انرژی گرمایی به‌طور جزئی کاهش یافته است در نتیجه پایداری مولکول دارو با افزایش دما بیشتر می‌شود.

تجزیه و تحلیل اوربیتال‌های پیوندی طبیعی (NBO):

به‌منظور مطالعه اثر الکترون دهنده‌گی و الکترون گیرندگی و بررسی پایداری داروی FUDR، بیشترین و کم‌ترین انرژی‌های رزونانسی در داروی تک، داروی کپسوله شده و در انتقالات الکترونی از دارو به نانولوله و بالعکس با محاسبات NBO در سطح M062X/6-31G* بررسی و نتایج در جدول ۵ آورده شده است. مجموع سایر انرژی‌های رزونانسی (E2) ناشی از عدم استقرار الکترونی برای داروی تک ۷۹۵/۴۳ کیلوکالری برمول و در داروی کپسوله شده توسط نانولوله نیتريد بور ۷۹۳/۴ کیلوکالری برمول می‌باشد که مجموع E2 داروی FUDR کپسوله شده توسط BNNT نسبت به FUDR تک

جدول (۵): کمترین و بیشترین انرژی‌های رزونانس، اختلاف انرژی اوربیتال‌های دهنده-پذیرنده الکترون در FUDR و در مخلوط-FUDR-BNNT

NBO Analysis	E2	Donor (i)	Acceptor (j)	E(2) (kcal/mol)	E(j)- E(i) (a.u.)
within Floxuridine	Max E2	LP (1) N 7	$\pi^*O 5 - C 14$	79/40	0.35
sum of E2= 795.43kcal/mol	Min E2	LP (2) O 5	$\sigma^* N 8 - C 17$	0.5	0.81
within Floxuridine in Floxuridine-BNNT	Max E2	LP (1) N 7	$\pi^*O 5 - C 14$	78/51	0.35
sum of E2=793.4kcal/mol	Min E2	$\sigma N 8 - H 27$	$\sigma^*N 8 - C 17$	0.5	1.23
Floxuridine to BNNT	Max E2	LP (1) O 2	$\sigma^*N 71 - H 141$	3.63	1.23
sum of E2= 9.55kcal/mol	Min E2	$\sigma O 3 - H 25$	$\sigma^* B 97 - N 98$	0.05	1.35
BNNT to Floxuridine	Max E2	$\sigma B 57 - H 140$	$\sigma^* O 4 - H 28$	2.52	1.02
sum of E2= 5.38 kcal/mol	Min E2	$\sigma B 44 - H 148$	$\sigma^*C 13 - H 24$	0.05	1.00

خواص الکترونیکی:

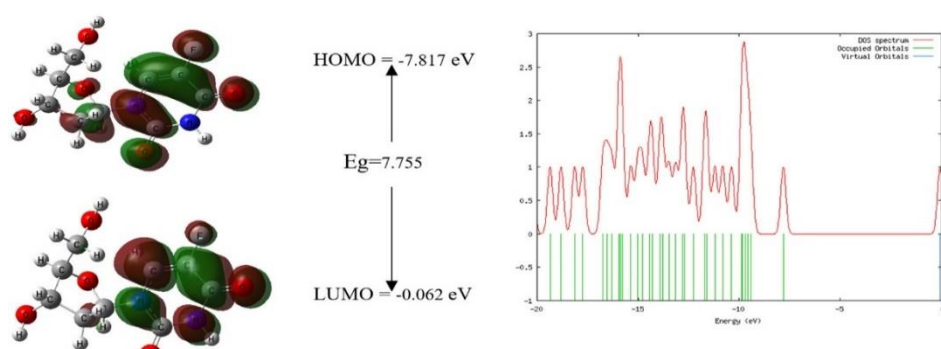
واکنش‌پذیری دارو کمتر شده و پایداری سینتیکی آن تا رسیدن به بافت بیمار بیشتر شده است. همچنین لازم به ذکر است که میزان کمیت انتقال بار (ΔN) در مخلوط FUDR-BNNT برابر- 0.026753 می‌باشد که نشان دهنده جریان الکترون‌ها از سمت دارو به نانولوله و برقراری رزونانس استریو الکترونی بین دارو و نانولوله می‌باشد. اوربیتال‌های مرزی یعنی اوربیتال‌های HOMO و LUMO مولکول‌ها نقش مؤثری در واکنش دارند. تجزیه و تحلیل اوربیتال مولکولی مرزی با توجه به شکل ۵ نشان می‌دهد در مولکول FUDR اوربیتال HOMO به‌طور عمده روی اتم‌های اکسیژن و فلئور و اتم‌های حلقه هگزگوناگول به جز نیتروژن تمرکز دارد در حالی که اوربیتال LUMO روی اتم‌های فلئور و اتم‌های حلقه هگزگوناگول به جز اکسیژن تمرکز دارد. همچنین با توجه به شکل ۶ در مخلوط FUDR-BNNT اوربیتال HOMO بر روی FUDR و اوربیتال LUMO بر روی نانولوله BNNT متمرکز شده است.

اثر برهمکنش BNNT بر روی خواص الکترونیکی داروی FUDR به کمک محاسبات NBO در سطح *M062X/6-31G در مطالعه شده و اندیس‌های واکنش‌پذیری بر اساس روابط ۶ الی ۱۱ در جدول ۶ آورده شده است. انرژی HOMO به‌طور مستقیم با انرژی یونش مرتبط است در حالی که انرژی LUMO با الکترونیخواهی مرتبط است و سختی شیمیایی مربوط به شکاف انرژی بین HOMO و LUMO است. یک مولکول با انرژی گپ کوچک دارای واکنش‌پذیری شیمیایی بالا و پایداری سینتیکی کم است و یک مولکول نرم است. نتایج NBO نشان می‌دهد که گپ انرژی FUDR در مخلوط FUDR-BNNT ($E_g=7.756767$ eV, $S=0.128919$ eV⁻¹) نسبت به FUDR تک ($E_g=7.75514$ eV, $S=0.12894$ eV⁻¹) افزایش یافته است. از طرفی، واکنش‌پذیری یک مولکول به گپ انرژی آن مرتبط و رابطه عکس دارند، (۵۱ و ۵۲). پس با کپسوله شدن دارو توسط نانولوله نیتريد بور نرمی و

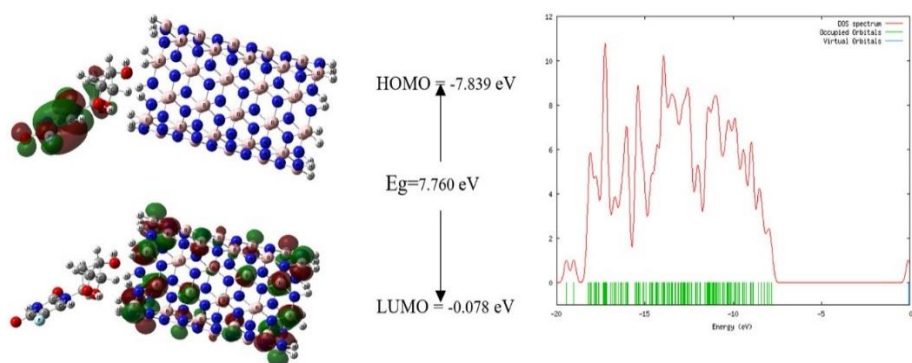
جدول (۶): اندیس‌های واکنش‌پذیری داروی FUDR قبل و بعد از کپسوله شدن توسط نانولوله بر حسب الکترون ولت

Property / M062X/6-31G*	Compound				
	BNNT(5,5-11)	Floxuridine	BNNT(5,5-11) - Floxuridine	Floxuridine - BQ	BNNT-BQ
Dipole Moment / (Debye)	0.0000	7.6966	8.8149	8.5285	0.2236
EHOMO / (eV)	-7.95649	-7.817720	-7.83948	-7.813366	-7.956768

ELUMO / (eV)	0.96871	-0.06258	-0.078911	-0.056598	0.973065
Energy gap (Eg) / (eV)	8.9252	7.75514	7.760568	7.756767	8.929833
Ionization potential (EI) / (eV)	7.95649	7.817720	7.83948	7.813366	7.956768
Electron affinity (EA) / (eV)	- 0.96871	0.06258	0.078911	0.056598	-0.973065
Electronegativity (χ) / (eV)	3.49389	3.94015	3.95919	3.934982	3.491851
Global hardness (η) / (eV)	4.4626	3.87757	3.88028	3.878383	4.464916
Chemical potential (μ) / (eV)	-3.49389	-3.94015	-3.95919	-3.934982	-3.491851
Global electrophilicity (ω) / (eV)	1.367730	2.00186	2.01985	1.9962032	1.365425
Chemical softness (S)/ (eV-1)	0.112042	0.12894	0.128856	0.128919	0.111984
ΔN max	-	-	-0.026753	-	-



شکل (۵): دیاگرام اوربیتال‌های HOMO و LUMO و نمودار (DOS) داروی FUDR در سطح *6-31G/M062X.

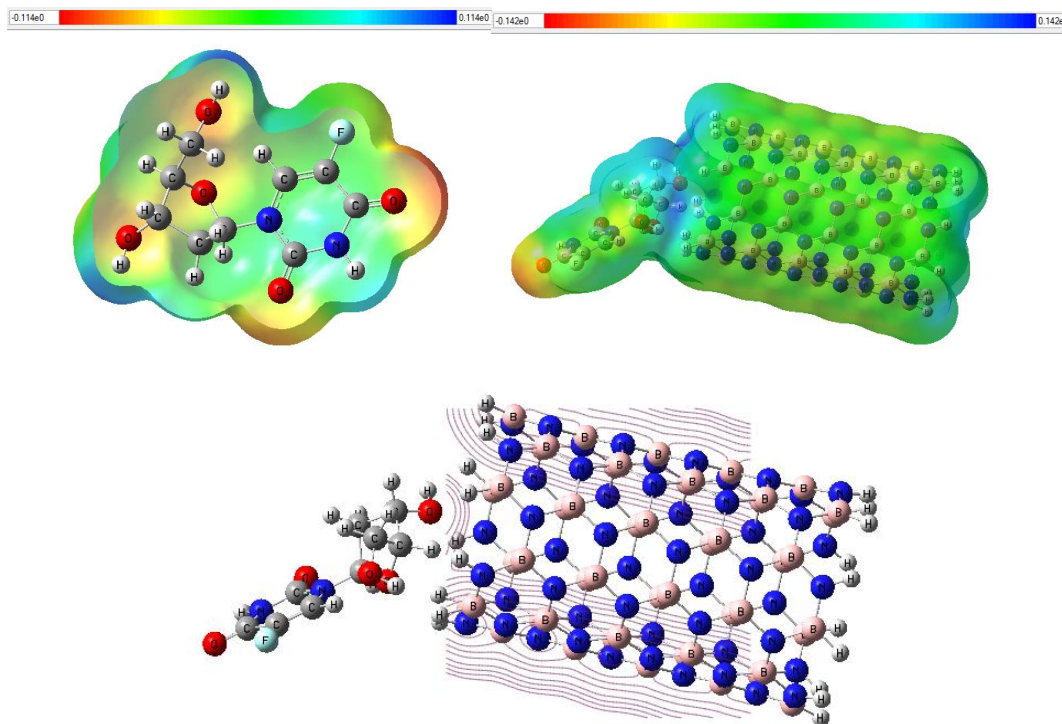


شکل (۶): دیاگرام اوربیتال‌های HOMO و LUMO و نمودار (DOS) FUDR-BNNT در سطح *6-31G/M062X.

و هیدروژن دارو و اتم‌های هیدروژن نانولوله بار مثبت غالب است دانسیته بار منفی روی اتم‌های نانولوله در مناطق نارنجی وزرد رنگ غالب است به این ترتیب مراکز واکنش پذیر در این سیستم مشخص می‌شود. در شکل ۷، خطوط عرضی نشان داده شده و دال بر آنست که در جذب فلوکسوریدین، در چه بخشی از فلوکسوریدین و نانولوله بورنیتريد، برهمکنش و رزونانس الکترونی در حال انجام است.

پتانسیل الکترواستاتیکی مولکول (MEP):

پتانسیل الکترواستاتیک محاسبه شده توسط تئوری میدان خودسازگار (SCF) برای سیستم‌های فلوکسوریدین - نانولوله‌ی نیتريد بور (5,5-11) در شکل ۷ نشان داده شده است. در سیستم فلوکسوریدین - نانولوله نیتريد بور بر روی اتم‌های اکسیژن فلوکسوریدین، دانسیته بار منفی غالب است و بر روی اتم‌های کربن

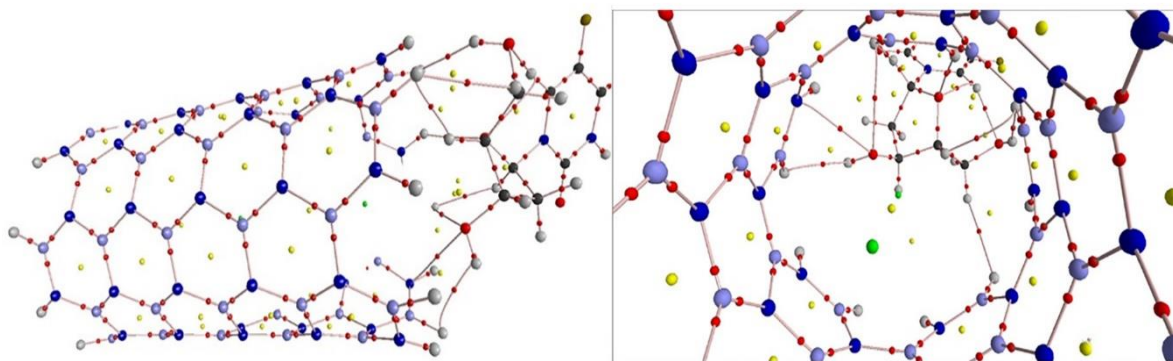


شکل (۷): شمایی از پتانسیل الکتروستاتیکی مولکولی (MEP) محاسبه شده توسط تئوری میدان خودسازگار (SCF) سیستم فلوکسوریدین - نانولوله نیتريد بور، سیستمی با ۱۴۸ اتم و ۷۴۸ الکترون، به فرم خنثی و در حالت پایه.

نظریه کوانتومی اتم در مولکول (QTAIM):

به منظور بررسی ماهیت پیوند و برهم کنش بین نانولوله و FUDR مقادیر مؤلفه‌های توپولوژی در نقاط بحرانی پیوند (BCP) از جمله ϕ_{BCP} ، ρ_{BCP} ، $\nabla^2\rho_{BCP}$ ، G_{BCP} و V_{BCP} با استفاده از نظریه اتم در مولکول (AIM) محاسبه شده (۵۳ و ۵۴) و در جدول ۷ گرد آوری شده است. با توجه به گراف‌های مولکولی در نقاط بحرانی مخلوط FUDR - BNNNT در شکل ۸، وجود نقاط بحرانی پیوند (BCP) بین دارو و نانولوله BNNNT، شواهدی برای برهمکنش بین دارو و نانولوله‌ها است. با توجه به پارامترهای توپولوژی سیستم

فلوکسوریدین - نانولوله بورنیتريد (11-5,5) در جدول ۷ که $\nabla^2\rho > 0$ مقدار چگالی بار کم است که نشان‌دهنده برهمکنش‌های لایه بسته هستند از جمله واندروالسی و هیدروژنی است در پیوند هیدروژنی باید محدوده ρ و $\nabla^2\rho$ به ترتیب در گستره $0.002-0.035$ a.u. و $0.15-0.24$ باشد و هرچه ρ بیشتر و $\nabla^2\rho$ مثبت‌تر باشد پیوند هیدروژنی قوی‌تر است. پیوند هیدروژنی O2-H141 نسبت به همه‌ی پیوندها دارای بیشترین مقدار ρ (0.0164) و بیشترین $\nabla^2\rho$ (0.0544) است پس از همه‌ی پیوندها قوی‌تر است.



شکل (۸): گراف نقاط بحرانی پیوند در سیستم BNN

جدول (۸): پارامترهای توپولوژی حاصل از آنالیز QTAIM برای سیستم FUDR-BNNT

Bond	ρ	$\nabla^2\rho$	$V(r)$	$G(r)$	$H(r)$	Esp (kJ/mol)
H19-H142	0.0071	0.0248	-0.0033	0.0048	-0.0014	4.3312
O3-H142	0.0048	0.0184	-0.0025	0.0035	-0.0010	3.2812
O3-N98	0.0081	0.0308	-0.0058	0.0067	-0.0009	7.6125
H25-H144	0.0084	0.0352	-0.0049	0.0068	-0.0019	6.4312
H24-H148	0.0015	0.0044	-0.0005	0.0008	-0.0002	0.6562
H22-H140	0.0073	0.0252	-0.0033	0.0048	-0.0015	4.3312
H28-H140	0.0126	0.0456	-0.0082	0.0098	-0.0015	10.7625
O2-H141	0.0164	0.0544	-0.0136	0.0136	-1.2172	17.85

References:

1. Power DG, Kemeny NE. The role of Floxuridine in metastatic liver disease. *Mol Cancer Ther* 2009; 8(5): 1015–25.
2. Stefano GDi, Busi C, Fiume L. Floxuridine coupling with lactosaminated human albumin to increase drug efficacy on liver micrometastases. *Dig Liver Dis* 2002; 34(6): 439–46.
3. Shun-rong J, Chen L, Bo Z, Feng Y, Jin X, Jiang L, et al. Carbon nanotubes in cancer diagnosis and therapy. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1806(1): 29–35.
4. Bertrand N, Leroux JC. The journey of a drug-carrier in the body: an anatomo-physiological perspective. *J Controlled Release* 2012; 161(2): 152–63.
5. Ran S, Downes A, Thorpe PE. Increased exposure of anionic phospholipids on the surface of tumor blood vessels. *Cancer Res* 2002; 62(21): 6132–40.
6. Park JW, Hong K, Kirpotin DB, Colbern G, Shalaby R, Baselga J, et al. Anti-HER2 immunoliposomes: enhanced efficacy attributable to targeted delivery. *Clin Cancer Res* 2002; 8(4): 1172–81.
7. Venkataramanan NS, Ambigapathy S, Mizuseki H, Kawazoe Y. Theoretical prediction of the complexation behaviors of antitumor platinum drugs with cucurbiturils. *J Phys Chem B* 2012; 116 (48): 14029–39.
8. Nojini ZB, Yavari F, Bagherifar S. Preference prediction for the stable inclusion complex formation between cucurbit n= 5–7. urils with anticancer drugs based on platinum (II): Computational study. *J Mol Liq* 2012; 166: 53–61.
9. Davis ME, Chen ZG, Shin DM. Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7(9): 771–82.

10. Jain RK, Stylianopoulos T. Delivering nanomedicine to solid tumors. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7(11): 653–64.
11. Peer D, Karp JM, Hong S, Farokhzad OC, Margalit R, Langer R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nat Nanotechnol* 2007; 2(12): 751–60.
12. Tomalia DA, Reyna LA, Svenson S. Dendrimers as multi-purpose nanodevices for oncology drug delivery and diagnostic imaging. *Biochem Soc Trans* 2007; 35: 61-7.
13. Kang B, Chang SQ, Dai YD, Chen, D. Radiation synthesis and magnetic properties of novel Co_{0.7}Fe_{0.3}/Chitosan compound nanoparticles for targeted drug carrier, *Radiat. Phys Chem* 2007; 76(6): 968-73.
14. Chonn A, Cullis PR. Recent advances in liposomal drug-delivery systems. *Curr Opin Biotechnol* 1995; 6(6): 698-708.
15. Bhirde AA, Patel V, Gavard J, Zhang G., Sousa AA, Masedunskas A, et al. Targeted killing of cancer cells in vivo and in vitro with EGF-directed carbon nanotubebased drug delivery. *ACS Nano* 2009; 3(2): 307-16.
16. Heister E, Neves V, Tilmaciu C, Lipert K, Beltrán VS, Coley HM, et al. Triple functionalisation of single-walled carbon nanotubes with doxorubicin, a monoclonal antibody, and a fluorescent marker for targeted cancer therapy. *Carbon* 2009; 47(9): 2152-60.
17. Bawa R. NanoBiotech 2008: Exploring global advances in nanomedicine. *Nanomedicine* 2009; 5(1): 5–7.
18. Suryavanshi AP, Yu MF, Wen J, Tang C, Bando Y. Elastic modulus and resonance behavior of boron nitride nanotubes. *Appl Phys Lett* 2004; 84(14): 2527-9.
19. Chen Y, Zou J, Campbell SJ, Le Caer G. Boron nitride nanotubes: Pronounced resistance to oxidation. *Appl Phys Lett* 2004; 84(13): 2430-2.
20. Ciofani G, Raffa V, Menciassi A, Cuschieri A. *Nano Today* 2009; 4(1): 8-10.
21. Blasé X, Rubio A, Louie SG, Cohen ML. Stability and Band Gap Constancy of Boron Nitride Nanotubes. *Europhys Lett* 1994; 28(5): 335-40.
22. Ciofani G, Raffa V, Menciassi A, Dario P. Preparation of boron nitride nanotubes aqueous dispersions for biological applications. *J Nanosci Nanotechnol* 2008; 8(3): 6223–31.
23. Ricotti L, Fujie T, Vazao H, Ciofani G, Marotta R, Brescia R, et al. Boron nitride nanotube-mediated stimulation of cell co-culture on micro-engineered hydrogels. *PLoS One* 2013; 8(8): e71707.
24. Ciofani G, Raffa V, Menciassi A, Cuschieri A. Cytocompatibility, interactions, and uptake of polyethyleneimine- coated boron nitride nanotubes by living cells: confirmation of their potential for biomedical applications. *Biotechnol Bioeng* 2008; 101(4): 850–8.
25. Turcoa SD, Ciofanib G, Cappelloc V, Gemmic M, Cervellia T, Saponaroa C, et al. Cytocompatibility evaluation of glycol-chitosan coated boron nitride nanotubes in human endothelial cells. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2013; 111: 142–9.
26. Ciofania G, Dantib S, Nitti S, Mazzolaia B, Mattolia V, Giorgid M. Biocompatibility of boron nitride nanotubes: An up-date of in vivo toxicological investigation. *Int J Pharm* 2013; 444(1-2): 85– 8.
27. Chen X, Wu P, Rousseas M, Okawa D, Gartner Z, Zettl A, et al. Boron nitride nanotubes are noncytotoxic and can be functionalized for interaction with proteins and cells. *J Am Chem Soc* 2009; 131(3): 890–1.
28. Ciofania G, Raffaa V, Menciassia A, Cuschieria A. Boron nitride nanotubes: An innovative tool for nanomedicine. *Nano Today* 2009; 4: 8-10.
29. Power DG, Kemeny NE . The role of floxuridine in metastatic liver disease. *Mol Cancer Ther* 2009; 8(5): 1015-25.

30. Wan X, Yang X, Xiang Y, Wu Y, Yang Y, Ying S, et al. Floxuridine-containing regimens in the treatment of gestational trophoblastic tumor. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2003;25(4): 410-3.
31. Patt YZ, Boddie AW Jr, Charnsangavej C, Ajani JA, Wallace S, Soski M, et al. Hepatic Arterial Infusion With Floxuridine and Cisplatin: Overriding Importance of Antitumor Effect Versus Degree of Tumor Burden as Determinants of Survival Among Patients With Colorectal Cancer. *Int J Clin Oncol* 1986; 4(9): 1356-64.
32. Mortazavifar A, Raissi H, Akbari A. DFT and MD investigations on the functionalized boron nitride nanotube as an effective drug delivery carrier for Carmustine anticancer drug. *Journal of Molecular Liquids* 2019; 276: 577-587 .
33. El Khalifi M, Duverger E, Gharbi T, Boulahdour H, Picaud F. Theoretical use of boron nitride nanotubes as a perfect container for anticancer molecules. *Analytical Methods* 2016;8(6): 1367-72.
34. M. Hesabi, R. Behjatmanesh-Ardakani, *Computational & Theoretical Chemistry*. 1117, 61 (2017).
35. M. Sheikh, S. Shahab, M. Khaleghian, Rakesh Kumar, *Applied Surface Science*. 434, 504 (2018).
36. Permykova ES, Antipina LY, Kovalskii AM, Zhitnyak IY, Gudzy KY, Polčak J, et al. Experimental and Theoretical Study of Doxorubicin Physicochemical Interaction with BN(O) Drug Delivery Nanocarriers. *The Journal of Physical Chemistry C* 2018;122(46): 26409-18.
37. Shuying Yu, Wenhua Yang, Sheng Chen, Mengjie Chen, Yezhuo Liu, Zhengzhong Shao, et al. Floxuridine-loaded silk fibroin nanospheres. *RSC Adv* 2014; 4(35): 18171-7.
38. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson GA, Nakatsuji H, Caricato M, Li X, Hratchian HP, Izmaylov AF, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery JA, Jr Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark M, Heyd JJ, Brothers E, Kudin KN, Staroverov VN, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell A, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Rega N, Millam JM, Klene M, Knox JE, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD, Farkas O, Foresman JB, Ortiz JV, Cioslowski J, Fox DJ. (Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009).
39. Zhao Y, Schultz NE, Truhlar DG. Exchange-correlation functional with broad accuracy for metallic and nonmetallic compounds, kinetics, and noncovalent interactions. *J Chem Phys* 2005; 123(16): 161103.
40. Zhao Y, Truhlar DG. Density functionals with broad applicability in chemistry. *Acc Chem Res* 2008; 41: 157-67.
41. Shahab S, Filippovich L, Sheikhi M, Yahyaei H, Aharodnikova M, Kumar R, et al. Spectroscopic (Polarization FT-IR ExcitedState UV/Vis and ¹H NMR) and thermophysical investigations of new synthesized azo dye and its application in polarizing film. *J Mater Synth Process* 2017; 2(2): 17-23.
42. Parr RG, Pearson RG. Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity. *J Am Chem Soc* 1983; 105 (26): 7512-6.
43. 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.
44. Shahab S, Sheikhi M, Filippovich L, Dikumar Anatol'evich E, Yahyaei H. Quantum chemical modeling of new derivatives of (E,E)-azomethines: synthesis, spectroscopic (FT-IR, UV/Vis,

- polarization) and thermophysical investigations. *J Mol Struct* 2017; 1137: 335–48.
45. Masnabadi N, Nori-Shargh D, Azarakhshi F, Zamani Ganji H, Abbasi M, Karamad S, et al. Hybrid-Density Functional Theory, MO Study, and NBO Interpretation of Conformational Behaviors of 2-Halo-1,3-Dioxanes and Their Dithiane and Diselenane Analogs. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem* 2012; 187(3): 305-20.
46. Tasi G, Palinko I, Nyerges L, Fejes P, Foerster H. Calculation of electrostatic potential maps and atomic charges for large molecules. *J Chem Inf Comput Sci* 1993; 33 (3): 296–9.
47. Frisch A, Nielson AB, Holder AJ. GAUSSVIEW User Manual. (Pittsburgh, PA: Gaussian Inc.; 2000.
48. McQuarrie DA, Simon JD. *Physical Chemistry*. Sausalito, California: University Science Books; 1997.
49. Gonz'alez FJ. Thermal simulation of breast tumors. *REV MEX FIS* 2007; 53(4): 323-6.
50. Bronzino JD. *The Biomedical Engineering Handbook*. 3rd ed. Hartford, Connecticut, U.S.A.; 2006
51. Chattaraj PK, Poddar A. Molecular Reactivity in the Ground and Excited Electronic States through Density-Dependent Local and Global Reactivity Parameters. *J Phys Chem A* 1999; 103(43): 8691-9.
52. Prystupa DA, Anderson A, Torrie BH. Raman and infrared study of solid benzyl alcohol. *J Raman Spectrosc* 1994; 25(2): 175-82.
53. Bader RFW, Nguyen-Dang TT. Quantum Theory of Atoms in Molecules-Dalton Revisited. *Adv Quantum Chem* 1998; 14: 63-124.
54. Bader RFW. Principle of stationary action and the definition of a proper open system. *Phys Rev B* 1994; 49(19): 13348.

THEORETICAL STUDIES OF CHANGES IN PROPERTIES OF 5-FLUORO-2-DEOXYURIDINE (FU DR) ANTICANCER DRUG BY ADSORPTION ON BORON NITRIDE NANOTUBE (5, 5-11)

Sahar Ghahremani¹, Mehrnoosh Khaleghian^{2*}, Marjaneh Samadzadeh³

Received: 21 Jan, 2020; Accepted: 28 Apr, 2020

Abstract

Background & Aims: Drugs are highly active due to their many functional groups and can be easily destroyed by stomach acid and excreted before reaching target tissue. Thus, by encapsulating, a sheath is placed around drug to reduce reactivity of the drug due to stereo electronic resonance with nanotube and consequently drug stays longer in body. As a result, you can consume a smaller dose of drug and reduce its side effects.

Materials & Methods: In this study, boron nitride nanotubes ($n = 5, m = 5$) with 11 angstroms length were used to compare effects of encapsulation anticancer drug 5-Fluoro-2-deoxyuridine(FU DR) with this nanotube. Using Density Functional Theory (DFT) and at theoretical level of M06-2X / 6-31G *, structure of drug, BNNT (5,5-11), and Nano - Drug System were optimized.

Results: Using the structures optimized, spatial parameters, HOMO-LUMO orbitals, graphs of density of states (DOS), Natural Bond Orbital (NBO), electronic properties, parameters of atoms in molecules (AIM), and Molecular Electrostatic Potential(MEP) were discussed and results were analyzed.

Conclusion: The NBO and AIM results, absorption energy, and thermodynamic functions indicate that drug adsorption by nanotube process is desirable. Many drugs have low solubility in water and when placed in presence of a polarized substrate such as boron nitride nanotube, a high solubility drug complex is formed through hydrogen bonds with that substrate, which increases solubility of drug and reduces drug accumulation and toxicity in the body.

Keywords: Boron nitride nanotube, Anticancer drug, Density Functional Theory (DFT), Nanotube, 5-Fluoro-2-deoxyuridine(FU DR), Natural Bond Orbital (NBO), parameters of atoms in molecules (AIM).

Address: Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran

Tel: +98 912 3109682

Email: mehr_khaleghian@yahoo.com

SOURCE: STUD MED SCI 2020: 31(4): 254 ISSN: 2717-008X

¹Ph.D., Organic Chemistry, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

² Ph.D., Physical Chemistry, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran. (Corresponding Author)

³ Ph.D., Organic Chemistry, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran