# Comparison of theoretical effects of encapsulation floxuridine anticancer drug with boron nitride nanotube and carbon nanotube with NBO and QTAIM studies

Sahar Ghahremani<sup>1</sup>, Marjaneh Samadizadeh<sup>2</sup>, <u>Mehrnoosh Khaleghian<sup>3</sup></u>

<sup>1</sup> PhD student in Organic Chemistry, Department of Chemistry, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>2</sup> PhD in Organic Chemistry, Department of Chemistry, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran <sup>3PhD</sup> in Physical Chemistry, Department of Chemistry, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran

#### Abstract

**Background**: The purpose of using nano-carriers for drugs delivery, such as nanotubes, is slow release of drug and reducing side effects of drugs. Drugs are very active due to their many functional groups. Therefore, reactivity of drug is reduced by being in nanotube field due to electronic resonance of drug with nanotube and it stays longer in body. As a result, less amount of drug is used and fewer side effects occur. Materials and methods: In present study, boron nitride nanotubes (n = 9, m = 9) with 7 angstroms length

and carbon nanotubes (n=9, m=9) with 7 angstroms were used to compare effects of encapsulating anticancer drug Floxuridine with this nanotube. Using density functional theory (DFT) at theoretical level of B3LYP / 6-31G \*, structure of drug and BNNT (9, 9-7), CNT (9, 9-7) and nano- drug systems were optimized.

**Results**: Using optimized structures, spatial parameters such as bond length and bond angels, 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.

**Conclusion**: Analysis of adsorption energy and thermodynamic functions shows that the process of encapsulation of the drug by both nanotubes is favorable and based on the results of NBO and AIM, BNNT nanotubes are more suitable for encapsulation of fluoxoridine.

**Keywords**: Boron nitride nanotube, Carbon nanotube, Anticancer drug, Density functional theory (DFT), Natural bond orbital (NBO), Parameters of atoms in molecules (AIM).

**Cited as:** Ghahremani S, Samadizadeh M, Khaleghian M. Comparison of theoretical effects of encapsulation floxuridine anticancer drug with boron nitride nanotube and carbon nanotube with NBO and QTAIM studies. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2020; 30(4): **363-375.** 

Correspondence to: Mehrnoosh Khaleghian Tel: +98 9123109682 E-mail: mehr\_khaleghian@yahoo.com ORCID ID: 0000-0002-8218-5779 Received: 9 Dec 2019; Accepted: 15 Feb 2020 مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی دوره ۳۰، شماره ۴، زمستان ۹۹، صفحات ۳۶۳ تا ۳۷۵

## Original Article

# مقایسه تئوری اثرات کپسوله کردن داروی ضد سرطان فلوکسوریدین توسط نانولوله نیترید بور و نانولوله کربن با مطالعات NBO و QTAIM

# سحر قهرمانی'، مرجانه صمدی زاده'، مهرنوش خالقیان"

<sup>۱</sup> دانشجوی دکترای شیمی آلی، گروه شیمی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران <sup>۲</sup>دکترای تخصصی شیمی آلی، دانشیار، گروه شیمی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی ،تهران، ایران ۳دکترای تخصصی شیمی فیزیک، استادیار، گروه شیمی، واحد اسلامشهر، دانشکاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران

#### چکیدہ

سابقه و هدف: هدف از کاربرد نانو حاملهای دارو از جمله نانولولهها آهسته رهش کردن دارو و کم کردن عوارض جانبی دارو است. داروها به دلیل داشتن گروه های عاملی زیاد بسیار فعالند؛ لذا واکنش پذیری دارو در میدان نانو لوله به علت رزونانس الکترونی دارو با نانولوله کاهش و ماندگاری آن در بدن افزایش مییابد؛ در نتیجه میتوان دوز کمتری از دارو را مصرف و عوارض جانبی آن کمتر میشود.

روش بررسی: در پژوهش حاضر از نانو لوله نیترید بور (n=9,m=9) با طول ۷ آنگستروم و نانو لوله کربن (n=9,m=9) با طول ۷ آنگستروم برای مقایسه اثرات کپسوله کردن داروی ضد سرطان فلوکسوریدین استفاده شد. با استفاده از تئوری تابعی چگالی (DFT) در سطح نظری \*B3LYP/6-31G ساختار دارو، ساختار هر یک از نانو لولهها و هر یک از مخلوطهای نانو-دارو بهینه سازی شد.

یافتهها: با استفاده از ساختارهای بهینه پارامترهای فضایی مانند طول پیوند و زاویهٔ پیوند، اوربیتالهای HOMO و LUMO نمودارهای چگالی حالتها (DOS)، اوربیتال های پیوندی طبیعی(NBO)، اندیسهای واکنش پذیری، پارامترهای اتم در مولکول(AIM) و نمودارهای پتانسیل الکترواستاتیکی مولکول (MEP) محاسبه و نتایج مورد بحث و بررسی قرار گرفت.

**نتیجهگیری**: تجزیه و تحلیل انرژی جذب و توابع ترمودینامیکی نشان می دهد فرایند کپسوله کردن دارو توسط هر دو نانو لوله مطلوب است و براساس نتایج حاصل از NBO و AIM ، نانو لوله BNNT برای کپسوله کردن داروی فلوکسوریدین مناسب تر است.

**واژگان کلیدی:** نانولوله نیترید بور، نانولوله کربن، داروی ضد سرطان، تئوری تابعی چگالی (DFT)، اوربیتـال.هـای پیونـدی طبی**ع**ـی (NBO)، پارامترهای اتم در مولکول (AIM).

#### مقدمه

داروهای شیمی درمانی برای درمان سرطان بسیار مهم هستند. در میان آنها فلوکسوریدین، داروی بسیار امیدوارکنندهای با پتانسیل بالا در درمان انواع تومورها مثل سرطان کولورکتال،

آدرس نویسنده مسئول: اسلامشهر، گروه شیمی، واحد اسلامشهر، دانشکاه آزاد اسلامی، مهرنوش خالقیان (email: mehr\_khaleghian@yahoo.com) ORCID ID: 0000-0002-8218-5779 تاریخ پذیرش مقاله: ۸۸/۹۱/۱۲

سرطان کبد و سرطان روده ی بزرگ است (۱، ۲). اما چالشی که وجود دارد این است که عوامل شیمی درمانی سرطان cytotoxic هستند و به ندرت سلولهای سرطانی را از سلولهای طبیعی جدا میکنند، بنابراین هر دو سلول سرطانی و طبیعی را تحت تاثیر قرار میدهند و ممکن است منجر به تخریب و یا آسیب ارگانهای حیاتی شوند (۳). به منظور به حداقل رساندن عوارض جانبی و سمیت داروها یک روش موثر، ارسال داروهای شیمیایی به نقاط هدف است. فناوریهای تحویل دارو اجازه میدهد تا کارایی جذب و توزیع دارو بهبود یابد (۴). با این حال جستجو برای یک حامل

دارو چالش برانگیز است، زیرا وسایل حمل و نقل که در بدن انسان استفاده می شوند باید غیر سمی و زیست سازگار باشند (۵). گنجاندن داروهای شیمی درمانی داخل حفرههای قابل دسترس نانوحاملها و اتصال گیرندهها به نانو حاملها با وجود خیلی از مشكلات روش بسيار اميدواركننده اي براي هدف قرار دادن دقيق سلول های بیمار است (۹–۶). اندازه مولکولی و تجزیه پذیری نانوحاملها دو عامل بسیار مهم است، از آنجا که ترخیص نهایی نانوحاملها از بدن برای تحویل دارو به این دو پارامتر بستگی دارد. نانولولهها یک گروه بسیار مهم هندسی از نانومواد هستند که در بیوتکنولوژی و پزشکی مورد استفاده قرار می گیرند (۱۰). سیستمهای تحویل دارویی نانو ذرات مانند پلیمرها (۱۱)، ليپوزومها (۱۲)، نانولولههای کربنی و غيره ممکن است مزايای متعددی نسبت به فرم های دارویی معمولی داشته باشند که شامل حفاظت از دارو در برابر انتشار سریع، تحویل دارو، افزایش غلظت دارو در محل هدف و بهبود كارايي و كاهش عوارض جانبي نامطلوب است (۱۳). به طور خاص به نانولولههای کربنی (CNTs) به دلیل خواص فیزیکی و شیمیایی و بیولوژیکی منحصر به فردشان به عنوان حامل های مولکول های بیولوژیکی توجه فراوانی کردهاند (۹، ۱۴، ۱۵). نانولولههای نیترید بور از میان تمام نانوذرات مورد مطالعه آنالوگ ساختاری نانولوله های کربنی هستند وخواص الكترونيكي آنها به كايراليتي و قطر آنها بستكي ندارد (۱۶). علاوه بر این BNNTها دارای آب گریزی بالا، مقاومت در برابر اکسیداسیون و گرما هستند همچنین در برنامههای کاربردی پزشکی و زیست پزشکی به طور گسترده مورد تحقیق قرار گرفتهاند (۱۷، ۱۷). BNNTها مواد غیر سمی و زیست سازگار هستند که امکان بهره برداری از آنها را در نانوپزشکی به عنوان نانولوله های انتقال دهنده و نانوحامل ها را می دهد (۱۷، ٢٣-١٩). نانولولهها به عنوان يک سيستم تحويل دارو ميتوانند داروها را از تخريب محافظت كنند (۲۴). مطالعات متعـدد DFT و شبیه سازی دینامیک مولکولی در مورد پتانسیل CNTها و BNNTها برای کپسوله کردن داروهای ضدسرطان و انتقال به سلول های هدف انجام شده است. به عنوان مثال در سال ۲۰۱۴، Mejri و همکارانش در یک مطالعه تئوری از نانولوله کربن برای کیسوله کردن داروی ضد سرطان Cisplatine استفاده کردند (۲۵) و یا در مطالعه مشابهی که توسط El Khalifi و همکارانش انجام شد، نتایج تئوری جدیدی معرفی شد که در آن جذب مولکول ifosfamide برروی سطح و داخل نانولولهها انجام شد که مولكول مى تواند به طور خود به خود درون نانولوله داخل ديواره-های جانبی کپسوله شود (۲۶). هدف اصلی در مطالعه حاضر، مقایسه توانه ایی CNT و BNNT در کپسهوله کهردن داروی

سحر قهرمانی و همکاران / ۳۶۵

ضدسرطان فلوکسوریدین جهت ارتقاء سیستم های انتقال دارو به سلولهای بیمار با افزایش پایداری دارو و کاهش برهمکنش دارو با سلولهای سالم است. لذا پارامترهای ترمودینامیکی، توصیف کنندههای کوانتوم مولکولی، اوربیتالهای مولکولی مرزی و اوربیتال طبیعی پیوند (NBO)، نظریه کوانتومی اتم در مولکول اوربیتال طبیعی پیوند (NBO)، نظریه کوانتومی اتم در مولکول رودییتال می دروی ضد سرطان فلوکسوریدین توسط BNNT و CNT بررسی و مقایسه می شود.

## مواد و روشها

در این مطالعه، برای کپسوله کردن داروی ضد سرطان فلوكسوريدين با ٢٨ اتم ( C9H11FN2O5) و ١٢٨ الكترون از نانولوله نیترید بور (۷–۹و۹) با ۱۴۴ اتم (B54H36N54) و ۶۸۴ الكترون و نانولوله كربن (٧-٩و٩) با ۱۴۴ اتم (C108H36) و ۶۸۴ الکترون استفاده شد که در نانولولهها به منظور جلوگیری از پیچش و مسدود شدن نانولوله از نظر ساختاری، کاهش و سادگی محاسبات کوانتومی انتهای هر دو نانولوله با اتـمهای هیـدروژن اشباع شد. محاسبات شیمی کوانتومی برای بهینه سازی ساختارهای فلوکسوریدین، نانو لوله نیترید بور (BNNT)، نانولوله کربن(CNT)، مخلوط فلوکسوریدین-نانولوله نیترید بور (BNNT) Floxuridine) و مخلوط فلوکسوریدین- نانولوله کربن (Floxuridine Floxuridine) با استفاده از محاسبات تئوری تابعی چگالی (DFT) در سطح تئوری\*B3LYP/6-31G و با استفاده از نرم افزار گوسین ۰۹ (۲۷) انجام شد. انرژی برهمکنش (U(r)، تصحیح CP (CPC)، انرژی جذب، انرژی تغییر شکل برای داروی فلوكسوريدين، نانو لوله نيتريد بور، نانولوك كربن و مخلوطهاي فلوكسوريدين- نانولوله نيتريد بور و فلوكسوريدين- نانولوك كربن به ترتیب با استفاده از روابط زیر به دست می آید:

$$\begin{split} & U(r) = E_{MN} - E_N - E_N + \Delta CP = E_{MN} - E_{M/BQ} - \\ & E_{N/BQ} \\ & (1) \\ & \Delta CP = \left(E_M - E_{M/BQ}\right) + \left(E_N - E_{N/SQ}\right) \quad (\Upsilon) \\ & E_{ads} = E_{MN} - E_M - E_N \quad (\Upsilon) \\ & E_{Def.M} = \left(E_M - E_{M/BQ}\right) \quad (\Upsilon) \\ & E_{Def.N} = \left(E_N - E_{N/BQ}\right) \quad (\Delta) \\ & COM = \left(E_N - E_{M/BQ}\right) \quad (\Delta) \\ & COM = \left(E_N - E_{M/BQ}\right) \quad (\Delta) \\ & COM = \left(E_N - E_{M/BQ}\right) \quad (\Delta) \\ & COM = \left(E_M - E_{M/BQ}\right) \quad (\Delta) \\ & COM = \left(E_M - E_{M/BQ}\right) \quad (\Delta) \\ & COM = \left(E_M - E_{M/BQ}\right) \quad (\Delta) \\ & COM = \left(E_M - E_{M/BQ}\right) \quad (\Delta) \\ & COM = \left(E_M - E_{M/BQ}\right) \quad (\Delta) \\ & COM = \left(E_M - E_{M/BQ}\right) \quad (CP) \\ & COM = \left(E_M - E_{M/BQ}\right) \quad$$

الکترونی M در مجاورت اتمهای شبح از N ، (E<sub>N/RQ</sub>) انر ژی الکترونی *N* در مجاورت اتمهای شبح از M (*E*ade) انرژی جـذب M توسط M ، (<sup>E</sup>Def.A) ، N توسط M اندژی تغییر شکل <sup>N</sup> در مجاورت M است. M=مولکول (*E<sub>Def.N</sub>)* فلوکسوریدین و N= نانو لوله نیترید بور یا نانو لولـه کـربن در نظـر گرفته شده است. روش DFT، راهکار مناسبی جهت بررسی ویژگیهای ساختارهای شیمیایی براساس اندیس های واکنش پذیری مولکولها است. به طوری که برای یک سیستم n الکترونی با در نظر گرفتن انرژی بالاترین اوربیتال مولکولی اشغال شده (<sup>E</sup>HOMO) و انرژی پایین ترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده (<sup>E</sup>LUMO</sup>) می توان یارامترهای انرژی بونش (<sup>E</sup><sup>I</sup>)، انرژی الکترونخواهی (<sup>E</sup><sup>A</sup>)، پتانسیل شیمیایی الکترونی ( $\mu$ )، الکترونگاتیوی ( $\chi$ )، سختی شيميايي(٦)، الكتروفيليسيتي يا ضريب الكترون دوستي نرمی شیمیایی (S) (۲۹)، انرژی گپ یا شکاف (۲۸)، ( $\mathcal{W}$ ) انرژی (<sup>E</sup> <sub>g</sub>) و میزان انتقال بار الکترونی (<sup>Mmax</sup>) را با استفاده از روابط زير محاسبه كرد:

- $E_I = -E_{HOMO}$ (\$)  $E_A = -E_{LUMO}$ (Y)
- $\mu = \frac{(E_{HOMO} + E_{LUMO})}{2} = -\chi \qquad (\lambda)$
- $\chi = -\mu \tag{9}$

$$\eta = \frac{1}{2} \qquad (1\cdot)$$

$$w = \left(\frac{\mu^{\mu}}{2\eta}\right) \tag{11}$$

$$S = \frac{1}{2\eta}$$
(17)

$$\Delta N_{max} = \frac{\eta}{\eta} \quad or \quad \Delta N_{max} = \frac{(\mu_D - \mu_A)}{2(\eta_A + \eta_B)}$$
(17)  
$$E_g = (E_{LUM0} - E_{ROM0})$$
(15)

بر اساس روابط (۶) تا (۱۴) خواص الکترونیکی (۲۸، ۳۱) ترکیبات با محاسبات NBO در سطح تئوری-B3LYP/6 \*B16محاسبه شده و نتایج در جدولها آورده شده است. لازم به ذکر است کمیت ( $\Delta N$ )، میزان انتقال بار الکتریکی در سیستم را نشان میدهد. اگر مثبت ( $\delta < \Delta N$ ) باشد، حاکی از انتقال الکترون از جاذب به جذب شونده و اگر منفی ( $\delta > \Delta \Delta$ ) باشد، حاکی از انتقال الکترون از جذب شونده به جاذب است.

پتانسیل الکتروستاتیکی مولکولی ( Molecular Electrostatic ) پتانسیل الکتروستاتیکی مولکولی ( Potential, MEPS)، یکی از خصوصیت های مفید برای مطالعه

واکنش پذیری سیستم است 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 می شود (۳۲،۳۳). برای توصیف توزیع بار مولکول و تعیین سایت های فعال برای شرکت در واکنش، پتانسیل الکتروستاتیکی مولکولی هر یک از مخلوطهای فلوکسوریدین \_ نانولوله همچنین نمودار سطوح انرژی هومو و لوموی داروی فلوکسوریدین و هر یک از مخلوط-های فلوکسوریدین \_ نانولوله با استفاده از نرم افزار گوس ویو۵ (۳۴) رسم شد.

نظریه کوانتومی اتم در ملکول (QTAIM): Quantum of Atoms in Molecules Theory)، مدلی برای توضیح ساختار ملکولی و ماهیت اجزای اصلی آن (یعنی اتمها و پیوندهای شیمیایی) از طریق توزیع چگالی الکترونی است. QTAIM در اوایل دهه ۱۹۶۰ و توسط ریچارد بیدر (Richard Bader) متولد شد که پیوند و ساختار شیمیایی یک ساختار را براساس توپولوژی چگالی الکترون تعریف می کند (۳۵). به منظور بررسی ماهیت پیوند و برهمکنش بین هر یک از نانولوله ها و داروی فلوکسوریدین مقادیر مولفه های توپولوژی از قبیل چگالی الکترونسی <sup>م</sup>۳<sup>۳</sup> ، لاپلاسین چگالی الکترونس <sup>۳</sup>۵<sup>۳</sup> ، چگالی انے رژی جنبشے الکترونے 🖓، چگالی انے رژی پتانسیل الکترونی ۷٫۵۳ و مجموع چگالی کل انرژی جنبشی و انرژی یتانسیل **۳۳۳**را در نقطه بحرانی پیوند (R=3,S=-1) با استفاده از نظریه اتم در مولکول توسط نرم افزار AIM2000 بر اساس روابط (۱۵) الی (۱۸) محاسبه می شود که نتایج در جدول ها آورده شده است.

- $\nabla^2 \rho_{BCP} = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 = -4 \times L \tag{10}$  $G_{BCP} - KEG \tag{19}$
- $V_{BCP} = -VIR \tag{1Y}$
- $H_{BCP} = G_{BCP} + V_{BCP} \tag{1}$

نقطه بحرانی نقطهای است که گرادیان چگالی الکترونی در آن صفر می شود (n = (r)). (RCP). لاپلاسین دانسیته الکترون (<sup>۳) م2</sup> بیانگر غلظت محلی دانسیته الکترون است و ممکن است مثبت یا منفی باشد که مقدار منفی (<sup>۳) م2</sup> بیانگر غلظت الکترون و مقدار مثبت آن دلیل بر فقدان الکترون است.

#### يافتهها

#### بهينه سازى ساختارها

در ابتدا ساختارهای داروی فلوکسوریدین، نانو لوله نیترید بور (9,9-7)، نانولوله کربن (7-9,9)، سیستم دارو-نانولوله نیترید بور و سیستم دارو-نانولوله کربن در سطح تئوری \*B3LYP/6-31G در حلال آب بهینه میشوند تا پایدارترین ساختارشان تعیین شود. که ساختارهای بهینه شده در شکل ۱ نشان داده شده است. مقادیر انرژی جذب، انرژی تغییر شکل و انرژی برهمکنش بین فلوکسوریدین با نانولوله نیترید بور، همچنین فلوکسوریدین با نانو لوله کربن به ترتیب در جدول ۱ و ۲ آورده شده است. با توجه به نیترید بور و نانو لوله کربن به ترتیب برابر با 2051- و 1.356-نیترید بور و نانو لوله کربن به ترتیب برابر با 2051- و 1.356-نیترید بور و نانو لوله کربن به ترتیب برابر با 2051- و 1.356-نیترید بور و نانو لوله کربن به ترتیب برابر با 2051- و 1.356-نیترید بور و نانو لوله کربن به ترتیب برابر با 2051- و 1.356-نیترید بور و نانو لوله کربن به ترتیب برابر با 2051- و 1.356-نیترید بور و نانو لوله کربن به ترتیب برابر با 2051- و 1.356-نیترید بور و نانو لوله کربن به ترتیب برابر با 2051- و 1.356-نیترید بور و نانو لوله کربن به ترتیب برابر با 2051- و 1.356-نیترید بور و نانو لوله کربن به ترتیب برابر با 2051- و 1.356-است و سیستم 1.350- و 1.350- و 1.350-



**شکل ۱.** ساختار بهینه (۵) داروی فلوکسوریدین، (b) نانو لوله نیترید بور (BNNT)، (c) نانولوله کربن(CNT)، (b) مخلوط دارو-نانولوله نیترید بور ( Floxuridine-BNNT)، (e) مخلوط دارو-نانولوله کربن (CNT-(Floxuridine)

پارامترهای هندسی نقش مهمی در تفسیر پیوستگی مولکولها به نانوساختارها در سیستمهای تحویل دارو دارند. لذا پارامترهای هندسی مثل طول پیوند و زاویه پیوند فلوکسوریدین اولیه و زمانی که داخل نانولوله ها قرار میگیرد را بررسی کردیم که نتایج در شکلهای ۲ و ۳ نشان داده شده است. با توجه به نمودارها مشخص است که طول پیوند و زاویه پیوند دارو بعد از کپسوله شدن داخل BNNT و CNT تغییر چندانی نمیکند که با مقادیر

کم انرژی تغییر شکل یا دفرمه شدن دارو در جدولهای ۱ و ۲ سازگاری دارد. همچنین با بررسی قطر نانولوله ها قبل و بعد از کپسوله کردن دارو، مشخص میشود که قطر نانولولههای BNNT و CNT قبل از کپسوله کردن دارو به ترتیب Å ۱۲/۵۸۶Å و ۱۲/۵۹۶ می سد. تغییر کمتر در قطر CNT با مقدار مار۲/۷۵Å BNNT و مارکه یا دفرمه شدن CNT نسبت به BNNT سازگاری دارد. به طور کلی پایداری نانولوله ها بعد از کپسوله کردن به دلیل افزایش قطر، افزایش مییابد (۳۷) که چون افزایش قطر نانولوله TNN بیشتر ازCNT است، پس بعد از کپسوله کردن دارو پایداری سیستم Floxuridine-BNNT بیشتر است.



**شکل ۲**. مقایسه طول پیوند مولکول فلوکسوریدین قبل و بعد از کپسوله شدن توسط نانو لوله نیترید بور و نانولوله کربن



**شکل ۳.** مقایسه زاویه پیوند مولکول فلوکسوریدین قبل و بعد از کپسوله شدن توسط نانو لوله نیترید بور و نانولوله کربن

	COF 1		1/ 1)				
SCF done energy at B3LYP/6-31G* /(kcal/mol)							
Compounds	scf done energy	U(r)	$\Delta CP$	E ads	E def		
Floxuridine	-586748.7234	*	*	*	*		
Floxuridine-BQ(BNNT)	-586748.7215	*	*	*	-0.00181		
BNNT	-2714791.5809	*	*	*	*		
BNNT-BQ(Floxuridine)	-2714791.1143	*	*	*	-0.4665		
Floxuridine- BNNT	-3301547.2554	-7.4195	-0.4683	-6.9512	*		

جدول۱. مقادیر انرژیهای محاسبه شده در جذب فلوکسوریدین توسط نانولوله نیترید بور

جدول ۲. مقادیر انرژی های محاسبه شده در جذب فلوکسوریدین توسط نانولوله کربن

SCF done energy at B3LYP/6-31G* /(kcal/mol)								
Compounds	scf done energy	U(r)	$\Delta CP$	E ads	E def			
Floxuridine	-586748.4661	*	*	*	*			
Floxuridine-BQ(CNT)	-586748.4382	*	*	*	-0.0278614			
CNT	-2596425.30201	*	*	*	*			
CNT-BQ(Floxuridine)	-2596425.24202	*	*	*	-0.0599899			
Floxuridine- CNT	-3183175.1251	-1.4448	-0.0878	-1.3569	*			

جدول ۳. پارامترهای ترمودینامیکی فلوکسوریدین قبل و بعد از کپسوله شدن توسط نانو لوله نیترید بور و نانولوله کربن

توابع ترمودینامیکی ترکیبات در سطح "B3LYP/6-31G							
Parameters	BNNT	CNT	Floxuridine	Floxuridine- BNNT	Floxuridine- CNT		
E+G/(kcal/mol)	-2714238.923	-2595805.997	-586641.4321	-3300883.742	-3182448.258		
E+H/(kcal/mol)	-2714132.044	-2595716.002	-586604.1267	-3300742.323	-3182321.639		
E+T/(kcal/mol)	-2714132.637	-2595716.595	-586604.7191	-3300742.915	-3182322.231		
E+ZPE/(kcal/mol)	-2714178.462	-2595754.36	-586614.3325	-3300798.96	-3182370.118		
S/(Cal/mol.K)	358.472	301.844	125.123	432.227	382.591		
adsorption/(kcal/mol) GA	*	*	*	-3.386	-0.828		
ΔH adsorption/(kcal/mol)	*	*	*	-6.152	-1.509		
$\Delta E_0$ adsorption/(kcal/mol)	*	*	*	-6.165	-1.425		
$\Delta S$ adsorption/(Cal/mol.K)	*	*	*	-51.368	-44.376		

**جدول ۴.** اوربیتالهای دهنده، اوربیتالهای گیرنده، انرژی رزونانس، اختلاف انرژی اوربیتالهای بیشترین و کمترین انتقالات الکترونی در

كربن	كسوريدين- نانولوله	تريد بور و سيستم فلو	وكسوريدين- نانولوله ني	ن، در سیستم فل	فلوكسوريدير
NBO Analysis	E2	Donor (i)	Acceptor (j)	E(2)	E(j)-E(i)
				(kcal/mol)	(a.u.)
within Floxuridine	Max E2	LP(1)N7	π*O 5-C 14	63.43	0.26
sum of E2= 657.02 kcal/mol	Min E2	LP (2) O2	σ*C 13-H 24	0.51	0.75
within Floxuridine in Floxuridine-BNNT	Max E2	LP(1)N7	π*O 5-C 14	61.15	0.27
sum of E2=654.7 kcal/mol	Min E2	σN 8-H 20	σ*O 5-C 14	0.5	1.23
Floxuridine to BNNT	Max E2	LP(1)F 1	π*B 35-N 37	0.9	1.1
sum of E2= 8.28 kcal/mol	Min E2	LP(1)F 1	σ*B 35-N 36	0.05	1.53
BNNT to Floxuridine	Max E2	πB 93 - N 95	σ*Ο 3-Η 18	1.56	0.73
sum of E2= 1.91 kcal/mol	Min E2	π B 118 - N 119	σ*C 13-H 27	0.05	0.73
within Floxuridine in Floxuridine-CNT	Max E2	LP (1) N 8	π*O 6-C 17	56.02	0.27
sum of E2= 529.07 kcal/mol	Min E2	σC 9-C 11	σ*C 10-C 11	0.5	0.95
CNT to Floxuridine	Max E2	πC 66-C 67	σ*Ο 4-Η 28	0.19	0.71
sum of E2= 0.53 kcal/mol	Min E2	π C 100 - C 108	σ*C 11-H 21	0.06	0.71

Sum	of	Electronic	and	Ther	mal )	آنتالپى
ی آزاد	، و انرژ	انرژى الكترونى	مجموع	$(E_{el} +$	$-H)_{(Ent)}$	halpies
Sum	of	Electronic	and G	ibbs	free )	گيبس
مچنين	) و ه	S) (Entropy)	نتروپى	<i>1</i> ) و آ	$E_{el} + G$	energy
ΔS را	,ΔH,	$\Delta { m G}$ وديناميكى	مای ترم	پارامتره	تغييرات	مقادير ز
، کربن،	نانولوله	له نيتريد بور،	ن، نانو لو	سوريدير	وی فلوک	برای دار
کربن با	نولوله ً	مخلوط دارو-نا	ید بور و	له نيتر	دار و-نانولو	مخلوط ہ

## توابع ترمودینامیکی در محیط آب

پارامترهای ترمودینامیکی از قبیل مجموع انرژی الکترونی و انرژی گرمایی (Energies) ناشی از حرکات انتقالی، ارتعاشی و چرخشی ذرات $(E_{el} + T)$ ، مجموع انرژی الکترونی و انرژی ارتعاشی نقطه Sum of Electronic and ) یا انرژی آستانه (Eourgies) الکترونی و مفر $(E_{el} + ZPE)$  یا انرژی آستانه (Eourgies) الکترونی و های رزونانسی از سوی نانولوله نیترید بور به فلوکسوریدین برابر E2=1.91 kcal/mol الت. در نتیجه زمانی که مولکول دارو در کنار نانولوله نیترید بور قرار میگیرد رزونانس و جریان الکترون از دارو به سمت نانولوله بیشتر از نانولوله به سمت دارو است و مجموع انرژیهای رزونانسی از سوی نانولوله کربن به دارو برابر E2=0.53 kcal/mol از دارو به نانو لوله کربن انجام نمیشود و این نیز تاییدی بر بهتر بودن جاذب BNNT نسبت به CNT برای داروی فلوکسوریدین هست.

## خواص الكترونيكي

اثر برهمکنش نانولوله نیترید بور (۷-۹و۹) و نانولوله کربن (۷-۹و۹) بر روی خواص الکترونیکی داروی فلوکسوریدین به كمك محاسبات NBO در سطح \*B3LYP/6-31G بررسی و مطالعه شد و اندیسهای واکنش پذیری بر اساس روابط ۶ الی ۱۴ در جدول ۵ و ۶ آورده شده است. انرژی HOMO به طور مستقیم با انرژی یونش مرتبط است در حالی که انرژی LUMO با الکترونخواهی مرتبط است و سختی شیمیایی مربوط به شکاف انرژی بین HOMO و LUMO است. یک مولکول با انرژی گپ کوچک دارای واکنش پذیری شیمیایی بالا و پایداری سینتیکی کم است و یک مولکول نرم است. نتایج حاصل از محاسبات NBO نشان میدهد که گپ انرژی فلوکسوریدین در مخلوط فلوکسوریدین-نانو لوله نیترید بور (Eg=5.2733 eV, S= 0.1896 eV<sup>-1</sup>) و گپ انرژی فلوكسوريدين در مخلوط فلوكسوريدين-نانولوله كربن (Eg=5.2523 eV, S= 0.1904 eV<sup>-1</sup>) نسبت به فلوكسوريدين تك (Eg=5.248 eV, S= 0.1905 eV<sup>-1</sup>) افزايش يافته است. از طرفي، واكنش پذيري يک مولکول به گپ انرژي آن مرتبط و رابطه عکس دارد (۳۸، ۳۹). پس با کپسوله شدن دارو توسط نانو لوله نیترید بور نرمی و واکنش پذیری دارو کمتر شده و پایداری سینتیکی آن تا رسیدن به بافت بیمار بیشتر شده است و چون نرمی فلوکسوریدین در کنار BNNT کمتر از نرمی فلوکسوریدین در کنار نانو CNT است، می توان گفت پایداری دارو کنار BNNT بیشتر است و BNNT جاذب بهتری برای این دارو است. از طرفی با کپسوله شدن دارو توسط نانولولهها، با كاهش گپ انرژی مخلوط فلوكسوريدين - نانو لوله نيتريد بور (Eg=5.2001 eV, S= 0.1923 eV)، و همچنين مخلوط فلوكسوريدين - نانو لوله كربن Eg=1.8174) eV, S= 0.5502 eV<sup>-1</sup>) مىتوان گفت ھر دو سيستم نرمتر شده، ولى در مخلوط Floxuridine-CNT به دليل افزايش قابل توجه در نرمی آن، میتوان نتیجه گرفت که پایداری

استفاده از سطح تئوری\*B3LYP/6-31G به دست آوردیم که نتایج در جدول ۳ آورده شده است. مطابق جدول ۳ علاوه بر انرژی جذب، مقادیرتغییرات توابع ترمودینامیکی مخلوط دارو-نانولوله نیترید بور نسبت به مخلوط دارو-نانولوله کربن کوچکتر و منفیتر است، که این مقادیر انرژی، گویای کاهش واکنش پذیری و افزایش پایداری دارو در مخلوط Toxuridine است و اکنش پذیری و افزایش پایداری دارو نسبت به Floxuridine پس Floxuridine جاذب بهتری برای دارو نسبت به TNT است. به علاوه در هر دو مخلوط تغییر آنتالپی فرایند منفی است که نشان میدهد فرایند جذب گرماده بوده و مساعد است.

تجزیه و تحلیل اوربیتالهای پیوندی طبیعی (NBO)

به منظور مطالعه اثر الكترون دهندكي و الكترون گیرندگی و بررسی پایداری داروی فلوکسوریدین، بیشترین و کمترین انرژی های رزونانسی در فلوکسوریدین تک، فلوكسوريدين كپسوله شده و در انتقالات الكتروني از فلوكسوريدين به نانو لوله ها و بالعكس به كمك محاسبات NBO در سطح \*B3LYP/6-31G بررسی و نتایج آن در جدول۴ آورده شده است. مجموع سایر انرژیهای رزونانسی ناشی از عدم استقرار الکترونی برای داروی تک E2=657.02) (kcal/mol) و در داروی کپسوله شده توسط نانو لوله نیترید بور (E2=654.7 kcal/mol) و در داروی کپسوله شده توسط نانو لوله کربن (E2=770.62 kcal/mol) است که مجموع E2 فلوكسوريدين كپسوله شده توسط نانولوله نيتريد بور نسبت به فلوكسوريدين تك كاهش يافته و اين نشان مىدهد كه دارو درگیر رزونانس الکترونی با نانولوله شده و با قرار گرفتن در ميدان نانو لوله به صورت پيش دارو در ميآيد، يعني واکنش پذیری و بیش فعالی دارو که به خاطر گروههای عاملی آن است در رزونانس الکترونی با نانو کاهش داده می شود و با این کار دارو به یک باره در بدن باز و آزاد نمی شود و زمان بیشتری در بدن باقی میماند، در نتیجه میتوان دوز کمتری از دارو را مصرف کرد و عوارض جانبی دارو کمتر می شود. ولی مجموع E2 فلوكسوريدين كپسوله شده توسط نانولوله كربن نسبت به فلوكسوريدين تك افزايش يافته و اين نشان مىدهد كه دارو در کنار CNT کمتر درگیر رزونانس الکترونی با نانولوله شده و همان طور که از مقدار نرمی آن پس از کپسوله شدن مشخص است، نرمی و واکنش پذیری آن تغییر چندانی نکرده و دارو پایدارتر نشده و این تاییدی بر بهتر بودن جاذب BNNT نسبت به CNT برای داروی فلو کسوریدین هست.

همچنین مجموع انرژیهای رزونانسی از سوی فلوکسوریدین به نانولوله نیترید بور E2=8.28 kcal/mol و مجموع انرژی



شکل ۴. دیاگرام اوربیتالهای HOMO و LUMO و نمودار (DOS) داروی فلوکسوریدین در سطح \*B3LYP/6-31G.



**شکل ۵.** دیاگرام اوربیتالهای HOMO و LUMO و نمودار Floxuridine-BNNT (DOS) در سطح \*B3LYP/6-31G.



**شکل ۶**. دیاگرام اوربیتالهای HOMO و LUMO و نمودار Floxuridine-CNT (DOS) در سطح \*B3LYP/6-31G.

سینتیکی آن کمتر از مخلوط Floxuridine-BNNT است و ممکن است قبل از رسیدن دارو به بافت بیمار درگیر واکنش با سلولهای سالم شود که باعث کاهش اثر گذاری داروی فلوکسوریدین در درمان میشود؛ پس میتوان گفت مخلوط فلوکسوریدین در درمان میشود؛ پس میتوان گفت مخلوط thoxuridine-BNNT برای انتقال دارو مناسبتر از مخلوط Floxuridine-CNT است. گپ انرژی اوربیتالها در هر دو نانولوله پس از کپسوله کردن دارو به مقدار جزئی افزایش یافت، پارامتر سختی هر دو افزایش یافت و واکنش پذیری هر دو کاهش یافت.

اوربیتالهای مرزی یعنی اوربیتالهای HOMO و LUMO مولکولها نقش موثری در واکنش دارند. تجزیه و تحلیل اوربیتال مولکولی مرزی با توجه به شکل ۴ نشان میدهد در مولکول فلوکسوریدین اوربیتال HOMO به طور عمده بر روی اتمهای اکسیژن و فلوئور و اتم های حلقه هگزاگونال به جز نیتروژن تمرکز دارد، در حالی که اوربیتال LUMO بر روی اتمهای فلوئور و اتمهای حلقه هگزاگونال به جز اکسیژن تمرکز دارد. همچنین با توجه به شکل ۵ در مخلوط BNNT -Floxuridine اوربيتال HOMO بر روى فلوكسوريدين و اوربيتال LUMO بر روى نانو لوله BNNT متمركز شده است. با توجه به شکل۶ در مخلوط Floxuridine-CNT اوربیتال HOMO و اوربیتال LUMO بر روی نانو لوله کربن متمرکز شده است. همچنین لازم به ذکر است که میزان کمیت انتقال بار (  $\Delta N$  ) در مخلوط فلوکسوریدین – نانو لوله نیترید بور و مخلوط فلوكسوريدين - نانو لوله كربن به ترتيب برابر ۰/۰۴۳ و ۰/۰۱۷- است که نشان دهنده جریان الکترون ها از سمت دارو به سمت نانولولهها و بر قراری رزونانس الکترونی بین دارو و نانولولهها است. همچنین ممان دو قطبی BNNT و CNT از صفر به ترتيب به ٥/١٢٩٣ و ٥/٠٠٥٣ افزايش يافته و ممان دوقطبی دارو درمخلوط فلوکسوریدین - نانو لوله نیترید بور از 8.1827 به 8.766 افزایش یافت که تاییدی بر جریان الکترون از سمت دارو به سمت نانو لوله است. ممان دوقطبی دارو در سیستم فلوکسوریدین - نانو لوله کربن از ۸/۱۸۲۷ به ۸/۰۸۴۴ کاهش یافت که این نشان میدهد که دارو در کنار CNT کمتر درگیر رزونانس الکترونی با نانولوله شده و دارو پایدارتر نشده و این تاییدی بر بهتر بودن جاذب BNNT نسبت به CNT برای داروی فلوکسوریدین است.

پتانسیل الکتروستاتیکی مولکول (MEP) پتانسیل الکترواستاتیک محاسبه شده برای هر یک از مخلوطهای دارو-نانو لوله در شکل ۷ نشان داده شده است. در مخلوط Floxuridine-BNNT بر روی اتمهای نیتروژن نانولوله نیترید بور و اتمهای میانی ساختار دارو و در مخلوط Floxuridine-CNT بر روی اتمهای کربن CNT و اتمهای میانی ساختار دارو دانسیته بار مثبت غالب است. در هر دو مخلوط بر روی اتم های اکسیژن و فلوئور دارو، دانسیته بار منفی غالب است و به این ترتیب مراکز الکترون دوست و هسته دوست در این مخلوط ها مشخص می شود. خطوط عرضی در شکل ۷ دال بر آن است که در نانو کپسوله کردن فلوکسوریدین درون BNNT و CNT، در چه بخشی از دارو و BNNT و همچنین دارو و CNT برهمکنش و رزونانس الکترونی در حال انجام است. شکل ۷ نشان می-دهد که دارو در کنار CNT کمتر درگیر رزونانس الکترونی با نانو لوله کربن شده است.

## نظریه کوانتومی اتم در مولکول (QTAIM)

به منظور بررسی ماهیت پیوند و برهم کنش بین نانو لولهها و فلوکسوریدین مقادیر مؤلفههای توپولوژی در نقاط بحرانی پیوند (BCP)از جمله  $\rho_{BCP}$ ،  $\rho_{BCP}$  نقاط بحرانی مولکول (AIM) محاسبه شد (۴۲-۴۰) و در جدولهای ۷ و ۸ گرد آوری شد. گرافهای مولکولی در نقاط بحرانی rloxuridine – CNT و Floxuridine – BNNT در شکل ۸ نشان داده شده است که با توجه به این شکلها، وجود نقاط بحرانی پیوند (BCP) بین دارو و نانولوله-های TNNT و CNT، شواهدی برای برهمکنش بین دارو و نانولولهها است.

-BNNT او توجه به پارامترهای توپولوژی مخلوط BNNT در جدول ۲ که  $\mathbf{0} < \mathbf{7}^2 \rho$  مقدار چگالی بار Floxuridine در جدول ۲ که  $\mathbf{0} < \mathbf{7}^2 \rho$  مقدار چگالی بار کم است، نشان دهنده برهمکنشهای واندروالسی و  $\mathbf{7}^2 \rho$  میدروژنی باید محدوده  $\mathbf{7} e^2 \rho$  میدروژنی باید محدوده  $\mathbf{7} e^2 \rho$  میدروژنی است. در پیوند هیدروژنی باید محدوده  $\mathbf{7} e^2 \rho$  میوند به ترتیب در گستره a.u. پیوند و  $\mathbf{7}^2 \rho$  مثبت تر باشد، پیوند باشد و هر چه  $\mathbf{7}$  بیشتر و  $\mathbf{7} e^2 \rho$  مثبت تر باشد، پیوند باشد و هر چه  $\mathbf{7}$  بیشتر و  $\mathbf{7} e^2 \rho$  مثبت تر باشد، پیوند بیشتر ی و  $\mathbf{7} e^2 \rho$  مثبت تر باشد، پیوند به سایر پیوندها دارای بیشترین مقدار  $\mathbf{7} (0.0134)$  و  $\mathbf{7} e^2 \rho$  و  $\mathbf{7} e^2 \rho$  مثبت تر باشد، پیوند به سایر پیوندها دارای بیشترین مقدار  $\mathbf{7} (0.0134)$  و  $\mathbf{7} e^2 \rho$  و  $\mathbf{7} e^2 \rho$  مثبت تر باشد، پیونده به بیشترین مقدار  $\mathbf{7} e^2 \rho$  و  $\mathbf{7} e^2 \rho$ 



شکل ۷. شمایی از پتانسیل الکتروستاتیکی مولکولی (MEP) محاسبه شده. الف) مخلوط فلوکسوریدین- نانو لوله نیترید بور، ب) مخلوط فلوکسوریدین- نانو لوله کربن ، سیستمی با ۱۷۲ اتم و ۸۱۲ الکترون، به فرم خنثی و در حالت پایه.



شکل ۸. گراف نقاط بحرانی پیوند در الف) سیستم BNNT-Floxuridine -CNT و ب) سیستم Floxuridine.

Property / B3LYP/6-31g*	Compounds						
	Floxuridine	BNNT	Floxuridine-BNNT	Floxuridine -BQ	BNNT-BQ		
Elumo / (eV)	-1.1464	-0.1186	-1.2092	-1.1423	-0.1186		
Eномо / (eV)	-6.3944	-6.4218	-6.4093	-6.4156	-6.4267		
Ionization potential (EI) / (eV)	6.3944	6.4218	6.4093	6.4156	6.4267		
Electron affinity $(EA / (eV))$	1.1464	0.1186	1.2092	1.1423	0.1186		
Energy gap $(Eg) / (eV)$	5.2480	6.3032	5.2001	5.2733	6.3081		
Chemical potential $(\mu) / (eV)$	-3.7704	-3.2702	-3.8093	-3.7789	-3.2727		
Electronegativity $(\chi) / (eV)$	3.7704	3.2702	3.8093	3.7789	3.2727		
Global hardness $(\eta) / (eV)$	2.6240	3.1516	2.6001	2.6366	3.1540		
Global electrophilicity ( $\omega$ ) / (eV)	2.7088	1.6967	2.7904	2.7080	1.6979		
Chemical softness (S)/ (eV-1)	0.1905	0.1586	0.1923	0.1896	0.1585		
Dipole Moment / (Debye)	8.1827	0.0000	8.9819	8.766	0.1293		
$\Delta N \max$			-0.043				

**جدول ۵**. اندیس های واکنش پذیری فلوکسوریدین قبل و بعد از کپسوله شدن توسط نانو لوله نیترید بور

جدول ۶. اندیس های واکنش پذیری فلوکسوریدین قبل و بعد از کپسوله شدن توسط نانولوله کربن

Property / B3LYP/6-31g*	Compounds					
	Floxuridine	CNT	Floxuridine-CNT	Floxuridine –BQ	CNT-BQ	
ELUMO / (eV)	-1.1464	-2.7422	-2.7507	-1.1496	-2.7414	
EHOMO / (eV)	-6.3944	-4.5590	-4.5680	-6.4020	-4.5593	
Ionization potential (EI) / (eV)	6.3944	4.5590	4.5680	6.4020	4.5593	
Electron affinity (EA / (eV))	1.1464	2.7422	2.7507	1.1496	2.7414	
Energy gap (Eg) / (eV)	5.2480	1.8168	1.8174	5.2523	1.8179	
Chemical potential $(\mu) / (eV)$	-3.7704	-3.6506	-3.6593	-3.7758	-3.6504	
Electronegativity ( $\chi$ ) / (eV)	3.7704	3.6506	3.6593	3.7758	3.6504	
Global hardness ( $\eta$ ) / (eV)	2.6240	0.9084	0.9087	2.6262	0.9090	
Global electrophilicity ( $\omega$ ) / (eV)	2.7088	7.3354	7.3683	2.7143	7.3299	
Chemical softness (S)/ (eV-1)	0.1905	0.5504	0.5502	0.1904	0.5501	
Dipole Moment / (Debye)	8.1827	0.0000	7.4913	8.0844	0.0053	
ΔN max			-0.017			

جدول ۷. پارامترهای توپولوژی حاصل از آنالیز QTAIM برای سیستم Floxuridine-BNNT

	a.u. ب	Floxuridine-BNI بر حس		پاراه	
Bond	ρ	<b>∇</b> <sup>2</sup> ρ	V(r)	G (r)	H (r)
F1- N43	0.0065	0.0263	-0.0042	0.0054	-0.0011
O6-H141	0.0021	0.0085	-0.0008	0.0015	-0.0006
O6-N50	0.0033	0.0129	-0.0021	0.0026	-0.0005
N8-B58	0.0015	0.0064	-0.0007	0.0011	-0.0004
N8-N67	0.0014	0.0062	-0.0007	0.0011	-0.0004
O5-N68	0.0043	0.0161	-0.0026	0.0033	-0.0006
H24-N85	0.0017	0.0247	-0.0006	0.0010	-0.0004
H18-N95	0.0134	0.0413	-0.0088	0.0096	-0.0007
H21-N101	0.0031	0.0109	-0.0013	0.0020	-0.0007
H27-N119	0.0044	0.0140	-0.0020	0.0027	-0.0007
O4-N126	0.0034	0.0135	-0.0020	0.0026	-0.0006

Floxuridine-CNT نسبت به Floxuridine-BNNT پایدارتر منفی تر است؛ بنابراین مخلوط Floxuridine-BNNT پایدارتر از مخلوط E2 دارو BNNT است. مقدار مجموع E2 دارو زمانی که در کنار BNNT قرار گرفت، کاهش یافت؛ یعنی الکترونهای غیر مستقر دارو در رزونانس الکترونی با نانولوله قرار گرفتند و رزونانس الکترونی خود دارو (نسبت به حالت داروی تک) کاهش و واکنش پذیری دارو کمتر و پایدارتر شد. از طرفی با کپسوله شدن دارو توسط BNNT، با کاهش گپ

#### بحث

در پژوهش حاضر اثر برهمکنش غیرپیوندی داروی فلوکسوریدین با نانولوله نیترید بور(۲–۹٫۹) و نانو لوله کربن(۲–۹٫۹) به روش تئوری تابعی چگالی (DFT) در سطح \*B3LYP-6-31G بررسی و مقایسه شد. مطالعه انرژی جذب و انرژی برهمکنش و توابع ترمودینامیکی نشان میدهد که تشکیل هر دو مخلوط مطلوب است، ولی مقادیر انرژی برای

	a.u. ب	Floxuridine-Cl بر حس	ِامترهای توپولوژی سیستم NT	پار	
Bond	ρ	<b>∇</b> <sub>20</sub>	V(r)	G (r)	H (r)
F1-C55	0.0044	0.0204	-0.0031	0.0041	-0.0010
O5-C112	0.0011	0.006	-0.0006	0.0011	-0.0004
H19-C125	0.0004	0.0016	-0.0001	0.0003	-0.0001
H21-C100	0.0018	0.006	-0.0007	0.0011	-0.0003
H20-C93	0.0003	0.0016	-0.0001	0.0003	-0.0001
H18-C90	0.0002	0.0012	-0.0001	0.0002	-0.0001
H23-C75	0.0004	0.002	-0.0002	0.0003	-0.0001
H28-C59	0.0038	0.0136	-0.0017	0.0026	-0.0008
H25-C115	0.0024	0.0088	-0.0009	0.0015	-0.0006

فلوکسوریدین با هر دو نانولوله نشان میدهد که BNNT حامل بهتری برای داروی ضد سرطان فلوکسوریدین در رساندن دارو به سلولهای بیمار است.

تقدیر و تشکر

مراتب قدردانی خود را از مسئولین دانشگاه آزاد واحد تهران مرکزی که در انجام ایـن تحقیـق مـا را یـاری رساندند، اعلام میداریم.

#### REFERENCES

1. Power DG, Kemeny NE. The role of Floxuridine in metastatic liver disease. Mol Cancer Ther 2009; 8:1015–1025.

2. Stefano GDi, Busi C, Fiume L. Floxuridine coupling with lactosaminated human albumin to increase drug efficacy on liver micrometastases. Dig Liver Dis 2002; 34:439–446.

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; 1806:29-35.

4. Bertrand N, Leroux JC. The journey of a drug-carrier in the body: an anatomo-physiological perspective. J Control Release 2012; 161:152-163.

5. 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.

6. Ferrari M. Cancer nanotechnology: opportunities and challenges. Nat Rev Cancer 2005; 5:161–71.

7. Jain KK. Applications of nanobiotechnology in clinical diagnostics. Clin Chem 2007; 53:2002–2009.

8. Kim PS, Djazayeri S, Zeineldin R. Novel nanotechnology approaches to diagnosis and therapy of ovarian cancer. Gynecol Oncol 2011; 120:393–403.

9. Kostarelos K, Bianco A, Prato M. Promises, facts and challenges for carbon nanotubes in imaging and therapeutics. Nat Nanotechnol 2009; 4:627–33.

10. Bawa R. NanoBiotech 2008: Exploring global advances in nanomedicine. Nanomedicine 2009; 5:5-7.

11. Park J, Wrzesinski SH, Stern E, Look M, Criscione J, Ragheb R, et al. Combination delivery of TGF- $\beta$  inhibitor and IL-2 by nanoscale liposomal polymeric gels enhances tumour immunotherapy. Nat Mater 2012; 11:895–905.

12. Adlakha-Hutcheon G, Bally MB, Shew CR, Madden TD. Controlled destabilization of a liposomal drug delivery system enhances mitoxantrone antitumor activity. Nat Biotechnol 1999; 17:775–779.

13. Liu Z, Cai W, He L, Nakayama N, Chen K, Sun X, et al. In vivo biodistribution and highly efficient tumour targeting of carbon nanotubes in mice. Nat Nanotechnol 2007; 2:47–52.

14. Liu Z, Tabakman S, Welsher K, Dai H. Carbon nanotubes in biology and medicine: in vitro and in vivo detection, imaging and drug delivery. Nano Res 2009; 2:85–120.

انرژی مخلوط دارو- Eg=5.2001 eV) BNNT (Eg=5.2001 eV)، مخلوط نرمتر و واکنش پذیری آن در مواجهه با توده سرطانی به مقدار جزئی نسبت به فلوکسوریدین تنها افزایش یافت و اثر گذاری دارو در درمان بیشتر و سریعتر شد. تجزیه و تحلیل QTAIM نشان میدهد برهمکنش هیدروژنی و واندروالس بین دارو و BNNT قویتر از برهمکنش دارو با CNT است. نتایج پتانسیل الکتروستاتیکی مولکولی و خطوط عرضی نشان دهنده برهمکنش و رزونانس الکترونی بیشتر بین دارو و BNNT است. بطور کل نتایج حاصل از کپسوله کردن داروی

15. Prato M, Kostarelos K, Bianco A. Functionalized carbon nanotubes in drug design and discovery. Acc Chem Res 2008; 41:60–68.

16. Blase X, Rubio A, Louie SG, Cohen ML. Stability and band gap constancy of boron nitride nanotubes. Europhys Lett 1994; 28:335-340.

17. Ciofani G, Raffa V, Menciassi A, Dario P. Preparation of boron nitride nanotubes aqueous dispersions for biological applications. J Nanosci Nanotechnol 2008; 8:6223–6231.

18. 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; 8:71707.

19. Ciofani G, Raffa V, Menciassi A, Cuschieri A. Cytocompatibility, interactions, and uptake of polyethyleneiminecoated boron nitride nanotubes by living cells: confirmation of their potential for biomedical applications. Biotechnol Bioeng 2008; 101:850–858.

20. 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 and Surfaces B: Biointerfaces 2013; 111:142–149.

21. 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; 444:85–88.

22. 22. 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; 131:890–891.

23. Ciofania G, Raffaa V, Menciassia A, Cuschieria A. Boron nitride nanotubes: An innovative tool for nanomedicine. Nano Today 2009;4:8-10.

24. Hughes GA. Nanostructure-mediated drug delivery. Nanomed 2005; 1:22-30.

25. Mejril A, Vardanega D, Tangourl B, Gharbi T, Picaud F. Encapsulation into carbon nanotubes and release of anticancer cisplatin drug molecule. J Phys Chem B 2015; 119:604-611.

26. Khalifi ME, Duverger E, Gharbi T, Boulahdour H, Picaud F. Theoretical demonstration of the potentiality of boron nitride nanotubes to encapsulate anticancer molecule. Phys Chem Chem Phys 2015; 17:30057–30064.

27. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, et al, Editors. Gaussian 09, Revision A.01. Wallingford: Gaussian, Inc.; 2009.

28. Shahab S, Filippovich L, Sheikhi M, Kumar R, Dikusar 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; 1141:703–709.

29. 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; 5:17–23.

30. Parr RG, Pearson RG, Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity. J Am Chem Soc 1983; 105:7512–7516.

31. Shahab S, Sheikhi M, Filippovich L, Dikusar 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; 1137:335–348.

32. 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; 187:305-320.

33. 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; 33:296–299.

34. Frisch A, Nielson AB, Holder AJ, Editors. GAUSSVIEW User Manual. Pittsburgh, PA: Gaussian Inc.; 2000.

35. McQuarrie DA, Simon JD, Editors. Physical Chemistry. Sausalito, California: University Science Books; 1997.

36. Nozad AG, Meftah S, Ghasemi MH, Kiyani RA, Aghazadeh M. Investigation of intermolecular hydrogen bond interactions in crystalline L-cysteine by DFT calculations of the oxygen-17, nitrogen-14, and hydrogen-2 EFG tensors and AIM analysis. Biophys Chem 2009; 141:49-58.

37. Shayan K, Nowroozi A. Boron nitride nanotubes for delivery of 5-fluorouracil as anticancer drug: a theoretical study. Appl Surf Sci 2018; 428:500–513.

38. 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; 103:8691-8699.

39. Prystupa DA, Anderson A, Torrie BH. Raman and infrared study of solid benzyl alcohol. J Raman Sectors 1994; 25:175-182.

40. Bader RFW, Editor. Atoms in molecules: a quantum theory. USA: Oxford University Press; 1994.

41. Bader, RFW. TT Nguyen-dang. Quantum theory of atoms in molecules-dalton revisited. Adv Quantum Chem 1998; 14:63-124.

42. Bader RFW. Principle of stationary action and the definition of a proper open system. Phys Rev B 1994; 49:13348.