



## بررسی داروی ضد سرطان جمسیتابین روی سطح نانو لوله بور نیتريد بر اساس خواص الکترونی، انرژی جذب، رزونانس مغناطیس هسته، رزونانس چهار قطبی هسته ای و دانسیته حالت

زهرا سلیمانی اصل<sup>۱</sup>، ابوالقاسم شاملی<sup>۲\*</sup>، ابراهیم بلالی<sup>۱</sup>، مرجان قل قاسمی<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup>گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم دارویی، تهران، ایران

<sup>۲</sup>گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد امیدیه، امیدیه، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۹۵/۱۰/۲۷، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۹۵/۱۲/۱۵، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۹۵/۱۲/۲۱

### چکیده

به دلیل نیاز روزافزون جامعه علمی به هدفمندی دارورسانی برای بیماریهای خاص که استفاده از داروهای آنها عوارض جانبی فراوانی برای فرد بیمار دارد، مطالعات بسیاری صورت گرفته که برای درک بهتر و بهینه کردن روند آزمایشگاهی جهت بررسی توانایی دارورسانی حاملهای دارو، به کارگیری روشهای تئوری و محاسباتی نقش مهمی را ایفا می کند. حاملهای نانویی با تغییر خصوصیات فارماکو کینتیک دارو باعث بهبود عملکرد دارو و کاهش عوارض جانبی آن می شوند. در این تحقیق با استفاده از محاسبات تابعی چگال در سطح B3LYP و مجموعه پایه 6-311G(d,p) به بررسی واجذب داروی ضد سرطان جمسیتابین بر روی نانو لوله های بور نیتريد پرداخته شده است. در این بررسی مقدار انرژی جذب این دارو بر روی نانو حامل های مورد نظر در مقایسه با داروی جمسیتابین افزایش داشته است که نتایج به دست آمده نشان می دهد نانو لوله های بور نیتريد ترکیباتی نامناسب برای تشکیل کمپلکس با داروی جمسیتابین هستند.

واژه های کلیدی: جمسیتابین، نانولوله بور نیتريد، نظریه تابعی چگال، ضد سرطان، داروی هدفمند.

### ۱. مقدمه

به دلیل پیشرفت سریع در کشف داروها و متنوع بودن خواص فیزیکی و شیمیایی آنها، به سیستم های دارورسانی هوشمند نیاز داریم. در روش دارورسانی هوشمند، دارو بر روی یک نانو ذره خاص به عنوان حامل دارو قرار داده می شود و به بافت بیمار در بدن

\*عهده دار مکاتبات: ابوالقاسم شاملی

نشانی: گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی امیدیه، امیدیه، ایران

تلفن: ۰۶۱۵۲۶۳۱۰۳۵، پست الکترونیک: E-mail: shameli678@gmail.com

می‌رسد [۱-۲]. با روش های معمول مصرف دارو نظیر مصرف خوراکی و تزریقی، دارو در سراسر بدن توزیع می شود و تمام بدن تحت اثر آن دارو قرار می گیرد. برخی از دارو ها به شدت سمی اند و مصرف آنها بصورت معمول می تواند سبب ایجاد اثرات منفی شوند و یا اثر درمانی آنها کاهش یابد. برای مثال در بیماری های سرطانی داروهای مصرفی سمی اند و افزایش مقدار آنها می تواند اثر معکوس بر سلامتی بیمار بگذارد و حتی منجر به مرگ بیمار شود.

سیستم های دارورسانی جدید عوارض جانبی کمتر و کارایی بیشتری دارند. سیستم های دارورسانی از جهت به کارگیری مواد و فرآیند تولید، محدودیت های زیادی دارند. مواد این سیستم ها باید سازگاری زیستی با بدن داشته باشند تا بتواند به آسانی به دارو متصل شوند، از بدن قابل حذف باشد و فرآیند تولید نیز به دقت کنترل گردد تا محصول حاوی دارو، فعالیت بیولوژیکی دارو را کاهش ندهد [۳]. در بین حامل های مختلف دارو، نانو ذرات، توانایی خود را جهت انتقال دارو به صورت هدفمند اثبات کرده اند. این فناوری در تکوین طرح های جدید به منظور افزایش دسترس پذیری زیستی دارو رسانی به اندام ها مؤثر است و با استفاده از آن می توان به دارو رسانی هدفمند دست یافت و زمان، مکان و سرعت آزاد سازی دارو را کنترل نمود. بیشتر محصولات درمانی بر پایه فناوری نانو از یک سیستم دارورسانی هدفمند شامل نانوذره و دارو تشکیل شده اند که بعنوان نسل دوم درمان های دارویی شناخته می شوند. از حامل های مورد استفاده در دارو رسانی می توان به ماکرومولکولها، پلیمرها، میسل ها، نانوذرات، درخت سان ها، نانوذرات فلزی و ... اشاره کرد. در تحقیقاتی که انجام شده مشاهده شد که نانولوله های کربنی ذرات سمی نیستند و می توانند به عنوان نانوحامل گزینه ی خوبی باشند [۴-۱۱].

نانولوله بورنیتريد با توجه به خواص مکانیکی ویژه، پایداری شیمیایی، پایداری گرمایی، استحکام و مهمتر از همه زیست سازگاری بالا بیشتر از سایر نانوذرات مورد توجه قرار گرفته است. در تحقیقات انجام شده ثابت شده است که این نانو لوله در برابر عوامل شیمیایی بی اثرند و دارای اکسایش بالایی است و قادر است که با مولکول های زیستی مثل DNA برهمکنش انجام دهد. چون این نانو ذره ذرات سمی نیست بنابراین آسیبی به مولکول های زیستی مثل DNA نمی رساند و از آن می توان به عنوان نانو حامل برای دارو هایی که سمی هستند و عوارض جانبی بالایی دارند استفاده شود. در این تحقیق ما کمپلکس شدن داروی جمسیتابین و نانولوله-ی بورنیتريد با استفاده از محاسبات کوانتومی دانسیته تابعی چگال را بررسی می کنیم که می تواند به عنوان نانوحامل، داروی جمسیتابین را به محل هدف برساند [۱۲-۱۴]. جمسیتابین با نام تجاری جمزار یک داروی ضد سرطان است که به صورت آنتی متابولیت عمل می کند و از تولید پروتئین های خاصی که برای رشد تومورها لازم هستند جلوگیری می کند. جمسیتابین برای درمان انواع خاصی از تومورها مثل تومور پانکراس، ریه و مثانه استفاده می شود. این دارو به کبد آسیب جدی می زند و تزریق این دارو به زنان باردار باعث آسیب جدی به جنین می شود. جمسیتابین عوارض و مشکلاتی مثل صدمه ی جدی به کبد، دفع خون از ادرار، دفع پروتئین از ادرار، کاهش نوتروفیل، کاهش پلاکت و تنگی نفس ایجاد می کند [۱۵]. با توجه به عوارض جانبی جمسیتابین ما این دارو را با نانولوله ی بورنیتريد ترکیب کردیم تا عوارض جانبی آن کاهش یابد و دارو به صورت هدفمند به سلول هدف برسد. نانو لوله ی

بورنیتريد به دليل شكل استوانه ای و استحکام بالا بهترین نانو حامل برای این دارو است. درمقایسه با سیستم‌های دارورسانی معمول، سیستم‌های دارورسانی نانو می‌توانند فعالیت درمانی را با افزایش نیمه عمر دارو، بهبود حلالیت داروهای غیرمحلول در آب و یا آزادسازی کنترل شده دارو بهبود بخشند. کاهش اثرات سمی دارو و امکان تجمع نانو داروها در بافت‌های بیمار همانند تومورها بدلیل نفوذپذیری بهتر آنها، از دیگر ویژگی‌های نانو داروها است. با افزایش تجمع دارو در بافت‌های بیمار و کاهش تجمع آن در بافت های سالم بدن، نه تنها بازدهی درمان بالا می‌رود بلکه سمیت شیمیایی آن نیز به حداقل می‌رسد. بیش از نیمی از داروها آبدوست هستند و به همین دلیل در جریان خون قابلیت حل شدن را دارند. نانو حامل های دارو قابلیت نفوذ در بافت‌های توموری را به دلیل تراوا بودن رگ‌های بافت سرطانی دارا هستند. به طور کلی اندازه نانو ذرات حامل دارو به صورتی طراحی می‌شود که این ذرات بتوانند از غشای مویرگ‌های توده سرطانی عبور کنند و غلظت بالایی از نانو دارو در توده سرطانی ایجاد شود که به دلیل نبود سامانه لنفاوی در توده سرطانی، تراوایی و ماندگاری دارو افزایش می‌یابد [۱۶]. برای رسانش مؤثر دارو توسط این نانو حامل‌ها به سلول های هدف و جلوگیری از شناسایی و حذف نانو ذرات توسط سامانه ایمنی بدن، سطح آنها باید اصلاح شوند. با نامرئی کردن نانو ذرات با ایجاد پوشش‌های پلیمری روی سطح نانو دارو و آبدوست ساختن نانو ذرات می‌توان آنها را از حذف توسط سامانه ایمنی بدن حفظ کرد. هدف از این تحقیق، استفاده از محاسبات تابعی چگال در سطح B3LYP و مجموعه پایه 6-311G(d,p) در بررسی واجذب داروی ضد سرطان جمسیتابین بر روی نانو لوله های بور نیتريد می‌باشد.

## ۲. روش های محاسباتی

ساختارها با استفاده نرم افزار هایپر کم ۴ و گوس و یو ۳ رسم گردید و در نرم افزار گوسین ۰۳ اجرا گردید [۱۷]. در داروی ضد سرطان جمسیتابین، نانولوله های بور نیتريد (۶،۶) و (۷،۷) مدل‌های محاسباتی می‌باشند. که نانولوله های بور نیتريد (۶،۶) و (۷،۷) به ترتیب دارای ۴۲ اتم بور، ۴۲ اتم نیتروژن، ۱۲ اتم هیدروژن و ۵۶ اتم نیتروژن، ۵۶ اتم بور و ۱۴ اتم هیدروژن هستند. در ابتدا بهترین روش، بر اساس انرژی پایداري بیشتر و انرژی گپ کمتر انتخاب گردید و سپس تمام ساختارهای مدل بهینه شدند. کلیه محاسبات به روش DFT در سطح محاسباتی B3LYP/6-311G\*\* انجام شده‌اند. (شکل های ۱ و ۲).

انرژی جذب بین داروی جمسیتابین و نانو لوله های بور نیتريد طبق رابطه ۱ به‌دست آمده است.

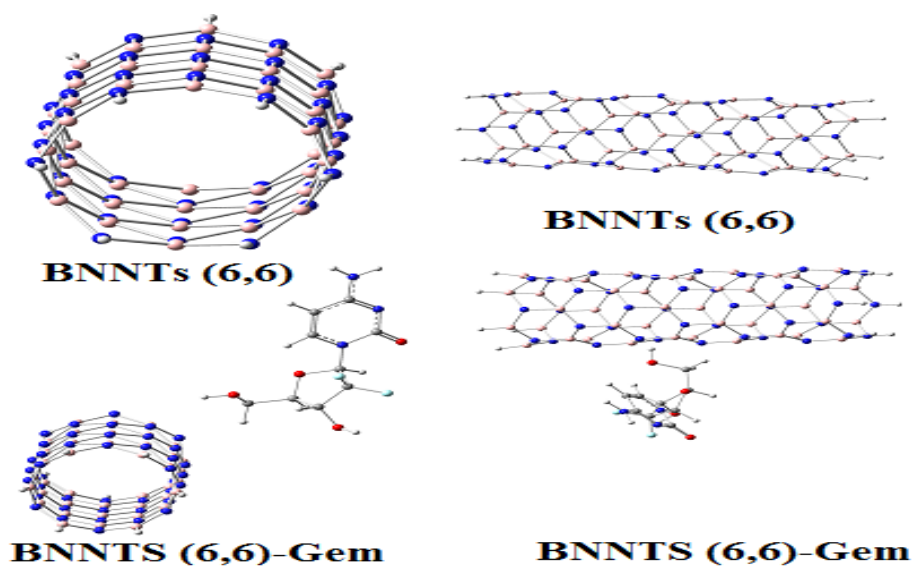
$$\Delta E_{ads} = E_{BNNTs-Gem} - (E_{BNNTs} + E_{Gem}) \quad (1)$$

که  $E_{BNNTs-Gem}$ ،  $E_{BNNTs}$  و  $E_{Gem}$  انرژی کل مولکول در هر یک از آنها است و  $E_{ads}$  انرژی جذب مولکول جمسیتابین روی سطح نانو لوله های بور نیتريد (۶،۶) و (۷،۷) است. که مقدار آن در سطح B3LYP/6-311 G\*\* به‌دست آمده است.

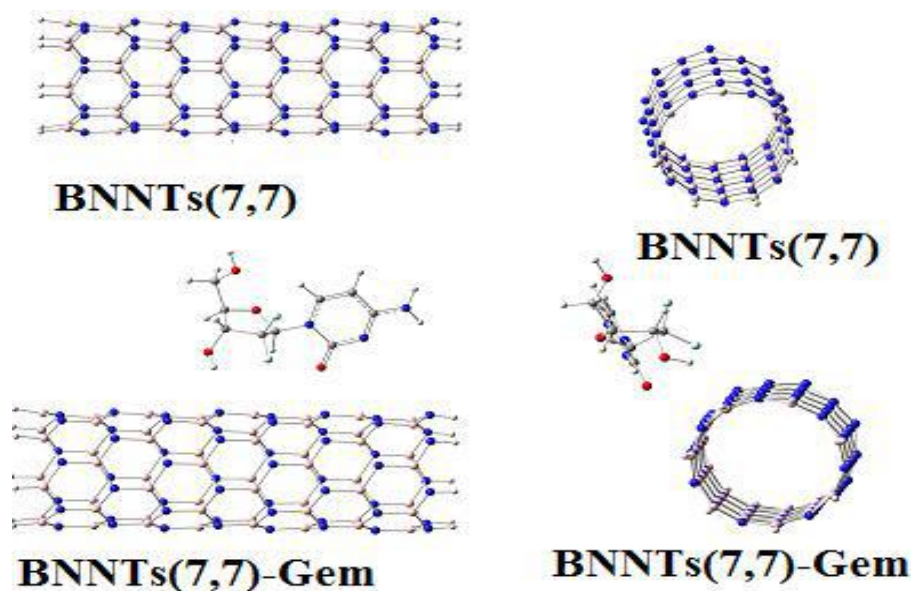
## ۳. نتایج و بحث

۳-۱. بررسی خواص ساختاری نانو لوله بور نیتريد (۶،۶)، نانو لوله بور نیتريد (۷،۷)، کمپلکس نانو لوله بور نیتريد (۶،۶)-داروی جمسیتابین و کمپلکس نانو لوله بور نیتريد (۷،۷)-داروی جمسیتابین

با توجه به جدول ۱ در نانو لوله‌های بور نیتريد (۶،۶) و (۷،۷) طول پیوند بین هیدروژن - بور، نیتروژن - هیدروژن و نیتروژن - بور به ترتیب ۱/۱۹، ۱/۰۱ و ۱/۴۶-۱/۴۵ آنگستروم است. در نانو لوله بور نیتريد (۶،۶) و کمپلکس نانو لوله بور نیتريد (۶،۶) داروی جمستابین زاویه پیوند بین هیدروژن - بور - نیتروژن، بور - نیتروژن و نیتروژن - بور - نیتروژن و بور - نیتروژن - بور به ترتیب ۱۲۰/۸۴، ۱۱۵/۱۶-۱۱۷/۰۳، ۱۱۷/۸۷-۱۱۸/۰۷ و ۱۱۵/۱۳-۱۱۹/۸۹ آنگستروم است. همچنین در نانو لوله بور نیتريد (۶،۶) و کمپلکس نانو لوله بور نیتريد (۶،۶) داروی جمستابین زاویه پیوند بین هیدروژن - بور - نیتروژن، بور - نیتروژن و نیتروژن - بور - نیتروژن و نیتروژن - بور - نیتروژن و بور - نیتروژن - بور به ترتیب ۱۲۰/۷۱-۱۲۰/۷۵، ۱۱۵/۱۴-۱۱۵/۹۱، ۱۱۳/۱۷-۱۱۸/۶۵ و ۱۱۵/۹۰-۱۱۹/۹۵ آنگستروم است.



شکل ۱. بهینه سازی نانو لوله بور نیتريد (۶،۶) و نانو لوله بور نیتريد (۶،۶) - جمستابین.



شکل ۲. بهینه سازی نانو لوله بور نیتريد (۷،۷) و نانو لوله بور نیتريد (۷،۷) - جمستابین.

ممان دوقطبی داروی جمسیتابین ۱۳/۱۷ دبای است که با قرار گرفتن روی سطح نانو لوله، ممان دوقطبی کاهش می یابد و به عبارتی قطبیت کمپلکس جمسیتابین-نانو لوله بور نیتريد کاهش می یابد. انرژی جذب کمپلکس جمسیتابین-نانو لوله بور نیتريد (۶،۶) و کمپلکس جمسیتابین-نانو لوله بور نیتريد (۷،۷) به ترتیب مقدار ۸۸۱۰۴۰۰ و ۹۶۹۱۳۸۱۹ کیلو ژول بر مول است با توجه به انرژی به دست آمده، دارو روی سطح نانو لوله جذب نمی شود و بعبارتی واجذب دارد.

جدول ۱. پارامترهای خواص ساختاری نانو لوله بور نیتريد (۶،۶) و (۷،۷) و کمپلکس داروی جمسیتابین- نانو لوله بور نیتريد (۶،۶) و (۷،۷)

Bond Length(A <sup>0</sup> )	Gem-BNNTs	BNNTs (6,6)	Bond Length(A <sup>0</sup> )	Gem- BNNTs (7,7)	BNNTs (7,7)
H1-B2	1.19	1.19	H1-B2	1.19	1.19
B2-N3	1.46	1.46	B2-N3	1.45	1.45
B2-N4	1.46	1.46	B2-N4	1.45	1.45
N3-B5	1.45	1.45	N4-B6	1.45	1.45
N4-B6	1.45	1.45	B5-N7	1.45	1.45
B6-N7	1.46	1.46	N7-B8	1.45	1.45
B5-N7	1.46	1.46	B8-N9	1.46	1.46
N7-B8	1.44	1.45	B8-N10	1.46	1.46
B8-N9	1.46	1.46	N9-B12	1.45	1.45
B8-N10	1.46	1.46	N10-B11	1.45	1.45
N9-B11	1.44	1.45	B11-N13	1.46	1.46
N10-B12	1.45	1.45	B12-N13	1.46	1.46
B12-N13	1.47	1.46	N13-B14	1.45	1.45
B11-N13	1.47	1.46	B14-N16	1.46	1.46
N13-B14	1.45	1.45	N15-B17	1.45	1.45
B14-N15	1.46	1.46	N16-B18	1.45	1.45
B14-N16	1.46	1.46	B17-N19	1.46	1.46
N15-B17	1.45	1.45	B18-N19	1.46	1.46
N16-B18	1.45	1.45	N19-B20	1.45	1.45
B18-N19	1.46	1.46	B20-N21	1.46	1.46
B17-N19	1.46	1.46	B20-N22	1.46	1.46
N19-B20	1.45	1.45	N21-B23	1.45	1.45
B20-N21	1.45	1.45	N22-B24	1.45	1.45
B20-N22	1.45	1.45	B23-N25	1.45	1.45
N21-H23	1.01	1.01	B24-N25	1.45	1.45
N22-H24	1.01	1.01	N25-H26	1.01	1.01
H1-B2-N3	120.84	120.84	H1-B2-N3	120.75	120.71
B2-N4-B6	118.07	118.07	B8-N9-B11	118.65	118.47
B6-N7-B8	118.04	118.04	B12-N13-B11	118.47	113.19
B8-N10-B12	117.87	117.87	B12-N13-B14	113.17	118.48
B12-N13-B14	117.86	117.86	B18-N19-B20	118.47	118.44
B20-N22-H24	117.87	115.16	B24-N25-B23	113.14	114.07
B20-N21-H23	115.16	115.13	B23-N25-H26	114.14	115.91
N4-B2-N3	115.13	117.06	N9-B11-N13	115.90	119.94
N10-B12-N13	117.06	119.89	N13-B12-N10	119.94	119.94
N13-B14-N15	119.85	119.89	N15-B14-N13	119.94	119.93
N19-B20-N22	119.89	118.14	N15-B17-N19	119.96	119.95
N22-B20-N21	119.89	122.30	N19-B18-N16	119.95	119.95
Energy (kev)	-91.31	-27.610	-	-121.73	<b>-149.34</b>
E <sub>HOMO</sub> (kj/mol)	-594.623	-646.293	-	-614.498	-646.293
E <sub>LUMO</sub> (kj/mol)	-230.702	-220.095	-	-162.413	-174.67
E <sub>gap</sub> (kj/mol)	363.921	426.198	-	452.085	469.2
E <sub>ads</sub>	8810400	0	-	96913819	0
Dipole moment(debeye)	7.39	6.89	-	12.3591	8.97

۳-۲. بررسی رزونانس مغناطیسی هسته<sup>۱</sup>

در این تحقیق اثرات ایزوتروپیک و آنیزوتروپیک در نانو لوله بور نیتريد (۶،۶ و ۷،۷) و کمپلکس داروی جمستابین-نانو لوله بور نیتريد (۶،۶ و ۷،۷) مورد مطالعه قرار گرفت. در اینجا ثابت شیلدینگ ایزوتروپیک  $C_{SI}$  و ثابت شیلدینگ آنیزوتروپیک  $C_{SA}$  طبق رابطه ۱ و ۲ بدست آمده است به شرطی که  $xx < yy < zz$  باشد. قابل ذکر است از قدر مطلق اعداد استفاده گردید.

$$C_{SI} = \frac{1}{3}(\sigma_{xx} + \sigma_{yy} + \sigma_{zz}) \quad (2)$$

$$C_{SA} = \sigma_{zz} - \frac{1}{2}(\sigma_{yy} + \sigma_{xx}) \quad (3)$$

در این تحقیق ابتدا نانولوله ها بهینه شده اند و سپس رزونانس مغناطیس هسته مورد بررسی قرار گرفته است. لازم به ذکر است عناصر  $^{11}\text{B}$ ,  $^1\text{H}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{13}\text{C}$  در نانولوله بور نیتريد و کمپلکس آن بررسی شده است که اطلاعات آن در جدول ۲ و ۳ آمده است.

جدول ۲. پارامترهای رزونانس مغناطیس هسته در نانو لوله بور نیتريد (۷،۷) و کمپلکس نانو لوله بور نیتريد (۷،۷)-داروی جمستابین.

Atoms.	BNNTs (7,7)				Gem - BNNTs(7,7)			
	Isotropic	$C_{SI}$	Anisotropy	$C_{SA}$	Isotropic	$C_{SI}$	Anisotropy	$C_{SA}$
B5	70.86	70.86	40.57	10.71	70.83	70.83	40.24	28.64
B12	65.78	65.78	56.45	15.01	65.81	65.81	56.01	40.24
B38	69.84	69.84	38.89	8.05	70.13	70.13	37.73	25.98
B44	70.22	70.22	38.54	8.41	70.24	70.24	38.66	26.37
B52	71.18	71.18	42.00	12.95	70.88	70.88	41.48	29.25
N82	121.98	121.98	185.98	172.81	122.04	122.04	186.47	124.34
N87	117.53	117.53	190.57	157.79	117.88	117.88	189.86	181.59
N91	83.08	83.08	242.21	65.56	83.53	83.53	242.41	165.59
N94	122.02	122.02	184.69	55.88	121.77	121.77	184.20	130.38
N113	154.82	154.82	81.14	66.11	154.61	154.61	78.36	58.99
N115	118.07	118.07	190.49	178.06	118.27	118.27	188.29	130.28
N118	82.81	82.81	241.25	196.20	82.78	82.78	241.26	229.30
N119	116.90	116.90	191.92	159.03	117.34	117.34	191.79	185.18
N122	154.58	154.58	80.12	49.43	154.68	154.68	80.49	59.90
N124	118.21	118.21	189.63	54.08	118.02	118.02	191.09	134.20
N126	117.38	117.38	197.69	58.19	116.38	116.38	195.67	140.66
C137					27.75	35.95	72.01	38.97
C141					33.59	60.90	168.76	85.70

در جدول ۲ مقادیر  $C_{SI}$  بور و نیتروژن به ترتیب در نانو لوله بور نیتريد (۷،۷) ۶۵-۷۱ و ۸۲-۱۱۸ ppm است. مقادیر  $C_{SA}$  آن برای بور و نیتروژن ۱۳-۱۰ و ۱۹۶-۵۵ ppm است بیشترین مقدار آنیزوتروپیک مربوط به اتم نیتروژن ۱۱۸ است که در میدان مغناطیسی ضعیف تر نسبت به بقیه نیتروژن ها ظاهر می شود. همچنین در جدول ۳ برای نانو داروی بور نیتريد (۶،۶) - جمستابین مقادیر  $C_{SI}$  برای بور و نیتروژن به ترتیب مقدار ۶۵-۷۱ و ۸۲-۱۵۴ ppm و مقادیر  $C_{SA}$  در نانو داروی بور نیتريد (۶،۶) - جمستابین برای بور و

<sup>1</sup> Nuclear magnetic resonance

نیترژن به ترتیب ۲۱-۳۶ و ۷۰-۲۱۸ ppm است. بیشترین مقدار آنیزوتروپیک مربوط به نیترژن ۸۸ است که در میدان مغناطیسی پایینتر نسبت به بقیه ظاهر می شود که در اثر قرار دادن داروی جمستایین روی سطح نانو لوله ایزوتروپیک و آنیزوتروپیک نسبت به نانو لوله بورنیترید تنها افزایش پیدا کرده است.

جدول ۳. پارامترهای رزونانس مغناطیس هسته در نانو لوله بور نیترید (۶.۶) و کمپلکس نانو لوله بور نیترید (۶.۶) - داروی جمستایین

Atoms.	BNNTs (6,6)				Gem - BNNTs(6,6)			
	Isotropic	C <sub>SI</sub>	Anisotropy	C <sub>SA</sub>	Isotropic	C <sub>SI</sub>	Anisotropy	C <sub>SA</sub>
B3	69.03	69.04	42.63	19.63	65.23	65.23	58.58	35.76
B9	69.04	69.04	42.63	19.63	65.24	65.24	58.14	34.82
B11	69.03	69.03	42.59	30.25	67.84	67.84	40.04	21.38
B23	68.23	68.23	40.83	16.91	68.39	68.39	39.81	22.17
B38	69.39	69.39	43.90	41.56	69.26	69.26	43.56	25.44
N51	110.59	110.59	189.91	134.54	110.73	110.73	194.49	116.94
N57	149.82	149.82	89.77	57.53	149.68	149.68	92.63	70.83
N61	149.65	149.65	90.36	64.79	149.25	149.25	91.78	39.04
N73	112.08	112.08	187.56	90.44	110.29	110.29	195.82	121.91
N74	110.79	110.79	190.13	91.02	111.15	111.15	188.54	117.41
N75	76.08	76.08	240.28	111.83	116.05	116.05	184.68	115.93
N76	109.73	109.73	195.96	185.31	109.74	109.74	195.74	112.93
N78	115.87	115.87	185.59	171.72	115.81	115.81	185.42	107.53
N80	110.59	110.59	189.91	134.54	109.99	109.99	188.79	176.90
N88	76.08	76.40	240.28	111.35	75.48	75.48	239.01	218.21
N90	110.79	110.79	190.13	91.02	110.59	110.59	110.59	117.00
N93	115.87	115.87	185.59	171.72	116.05	116.05	183.86	109.65
N113					169.12	159.08	111.83	37.18

### ۲-۳. بررسی رزونانس چهار قطبی هسته ای<sup>۱</sup>

طیف نگاری رزونانس چهار قطبی هسته ای یکی از تکنیک های شیمیایی شناسایی ترکیبات است که با رزونانس مغناطیس هسته مرتبط است. برخلاف NMR، NQR در انتقال هسته می تواند در غیاب میدان مغناطیسی شناسایی شود و عبارتی طیف نگاری NQR مشابه NMR با میدان صفر است. رزونانس NQR رابط بین گرادیان میدان الکتریکی<sup>۲</sup> (EFG) با ممان چهار قطبی هسته که پخش بار صورت گرفته است. البته EFG موقعیت یک هسته را در ماده مشخص می کند ( برای ایجاد پیوند ویژه با اتم های مجاور از طریق الکترون های لایه ظرفیت انجام می شود). فرکانس NQR انتقالی منحصر بفرد برای یک ماده را می دهد. فرکانس NQR در یک ترکیب یا کریستال متناسب با ممان چهار قطبی هسته، خواص هسته و EFG هسته های مجاور است. ممان چهار قطبی هسته با پخش بار روی سطح غیر کره ای است و اندازه گیری روی سطح صاف و مسطح انجام می شود. NQR از برهمکنش ممان چهار قطبی لحظه ای با گرادیان میدان الکتریکی در ارتباط است.

<sup>1</sup> Nuclear quadrupole resonance

<sup>2</sup> electric field gradient

رابطه مستقیم بین نتایج و محاسبات را می توان از طریق تنسورهای EFG با محور اصلی سیستم بررسی کرد. با استفاده از معادله ۴ و ۵ به شرطی که  $|q_{xx}| < |q_{yy}| < |q_{zz}|$  باشد می توان ثابت جفت شدن چهار قطبی CQ و پارامتر نامتقارن  $\eta Q$  را بدست آورد. منظور از CQ برهمکنش ممان چهار قطبی الکتریکی هسته ها با تنسورهای EFG که در هسته های چهار قطبی بوجود آمده است. مقدار استاندارد ممان چهار قطبی هسته ها Q از مقاله پیککو<sup>۱</sup> گرفته شده است [۱۸]، که مقادیر آن برای اتمهای هیدروژن، بور، کربن و نیتروژن به ترتیب ۲/۸۶، ۴۰/۵۹، ۲۰/۴۴ و ۳۳/۲۷ مگادبای است. نتایج پارامترهای رزونانس مغناطیس چهار قطبی هسته ای در جدول ۴ آمده است.

$$CQ = e2Qqzzh-1 \quad (۴)$$

$$\eta Q = |(q_{xx} - q_{yy})/q_{zz}| \quad (۵)$$

جدول ۴. پارامترهای رزونانس مغناطیس چهار قطبی هسته ای.

BNNTs (7,7)			Gem-BNNTs (7,7)		BNNTs (6,6)			Gem-BNNTs (6,6)	
Atom.N	Cq	$\eta$	Cq	$\eta$	Atom.N	Cq	$\eta$	Cq	$\eta$
B5	2.78	0.00	2.77	0.00	B1	2.78	0.00	2.78	0.00
B12	2.78	0.00	2.78	0.00	B12	2.78	0.00	2.78	0.00
B15	2.78	0.00	2.77	0.00	B25	2.78	0.00	2.78	0.00
B19	2.77	0.00	2.77	0.00	B38	2.78	0.00	2.78	0.00
B25	2.78	0.00	2.77	0.00	B40	2.78	0.00	2.78	0.00
B39	2.78	0.00	2.77	0.00	N53			4.04	0.00
B43	2.77	0.00	2.77	0.00	N54			4.04	0.00
B4 <sup>v</sup>	2.77	0.00	2.77	0.00	N90			4.04	0.00
B53	2.77	0.00	2.77	0.00	N94			4.04	0.00
N76			4.04	0.00	N95			4.04	0.00
N95			4.04	0.00	N96			4.04	0.00
C140			4.05	0.00	O108			-5.07	0.00
H146			0.00	0.01	O114			-7.70	0.00
H148			0.00	0.06	H124			0.00	0.01

با توجه به جدول ۴ در اثر قرار گرفتن داروی جمسیتابین روی نانو لوله بور نیتريد (۷،۷) و نانو لوله بور نیتريد (۶،۶) تغییراتی در مقدار ثابت چهار قطبی هسته ای در اتمهای بور ایجاد نشده است ولی در اتمهای نیتروژن سبب تغییر شده است و اتمهای نیتروژن ۷۶ و ۹۵ اثر میدان الکتریکی قوی را احساس می کنند و نسبت به نانو لوله بور نیتريد (۶،۶) و نانو لوله بور نیتريد (۷،۷) از مقدار بسیار جزئی به مقدار ۴ می رسد.

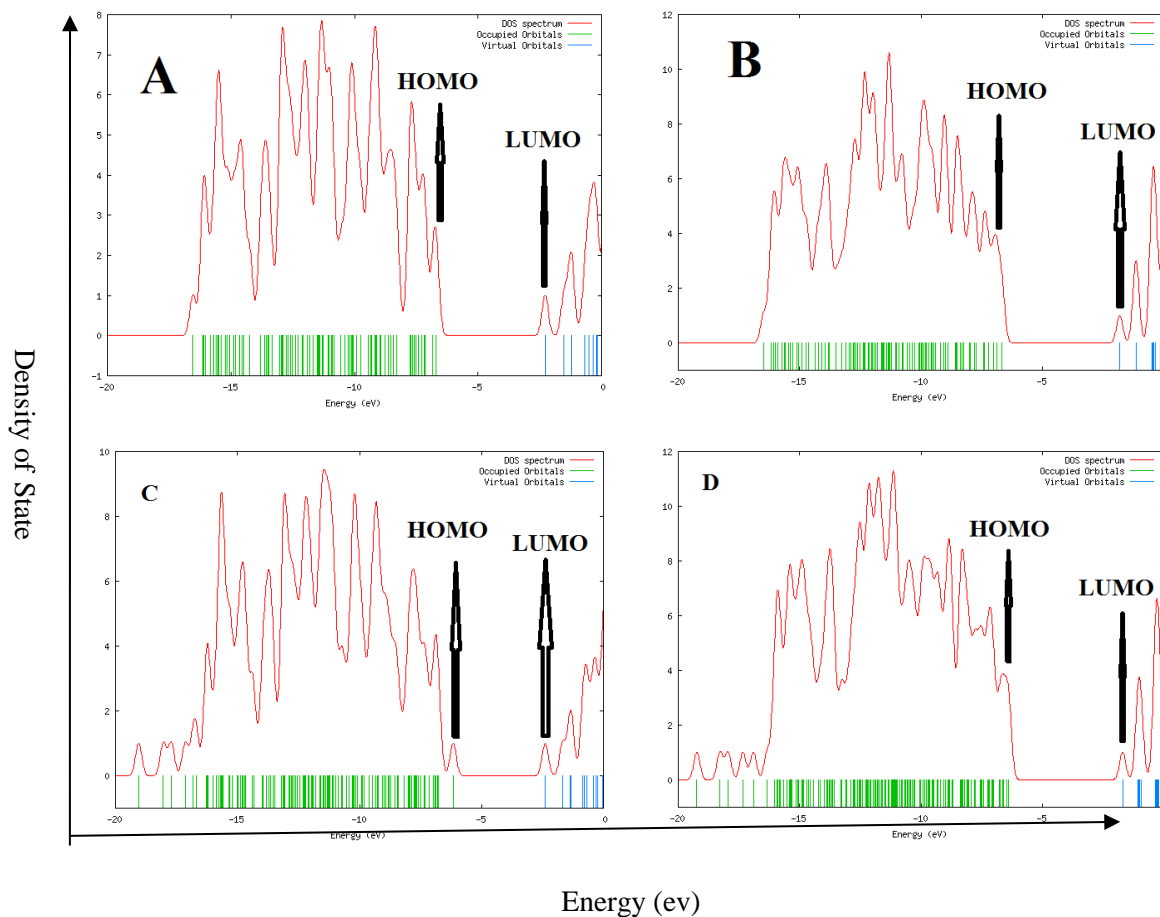
### ۳-۴. بررسی انرژی HOMO و LUMO و دانسیته حالت<sup>۲</sup>

دانسیته موضوعی (Density of state) سهم اوربیتال مولکولی هر عنصر را نسبت به کل سیستم فراهم می کند و محاسبات مربوطه با استفاده از نرم افزار Gaussian انجام شده است که در شکل ۳ مشاهده می کنید.

<sup>۱</sup> Pyykkö

<sup>۲</sup> Density of state





شکل ۳. نمودار دانسیته موضعی به انرژی برای نانو تیوبهای بور نیتريد (A) (۶،۶)، نانو لوله بور نیتريد (B) (۷،۷)، نانو لوله بور نیتريد (۶،۶)-جمستايين (C) و نانو لوله بور نیتريد (۷،۷)-جمستايين (D).

با توجه به شکل ۳ اختلاف انرژی بین HOMO و LUMO در نانو لوله بور نیتريد (۶،۶)، نانو لوله بور نیتريد (۷،۷)، نانو لوله بور نیتريد (۶،۶)-جمستايين و نانو لوله بور نیتريد (۷،۷)-جمستايين به ترتیب ۴۲۶/۱۹، ۴۶۹/۲، ۳۶۳/۹۲ و ۴۵۲/۸۵ کیلو ژول بر مول است که ترتیب اختلاف انرژی گپ بصورت زیر است

$$E_{\text{gap C}} < E_{\text{gap A}} < E_{\text{gap D}} < E_{\text{gap B}}$$

با توجه به انرژی گپ هر چقدر نانو لوله کوچکتر باشد احتمالاً رسانش الکتریکی آن بیشتر است. و در اثر قرار گرفتن داروی جمستايين روی سطح نانو لوله بور نیتريد انرژی گپ کاهش پیدا می کند و رسانش الکتریکی آن افزایش می یابد.

#### ۴. نتیجه گیری

در این کار، داروی جمستايين روی سطح نانو لوله بور نیتريد (۶،۶) و (۷،۷) (نانو دارو) مورد بررسی قرار گرفت که تغییرات فاحشی در ساختار مولکولی از نظر طول پیوند و زاویه پیوندی بوجود نیامده است. ممان دوقطبی داروی ضد سرطان جمستايين نسبت به نانو لوله بور نیتريد-جمستايين بیشتر است پس حلالیت آن در آب مقدار محسوسی کاهش پیدا کرده است و با بررسی انرژی جذب متوجه می شویم که جذب روی سطح نانو لوله صورت نگرفته است و به نوعی واجذب دارد. با بررسی انرژی گپ در نانو لوله بور

نیتريد و کمپلکس جمسیتاين-نانو لوله بورنیتريد متوجه اين نکته می شويم که به مقدار بسیار کم، انرژی گپ آن کاهش پیدا کرده است پس رساناش نانو دارو بصورت جزیی افزایش پیدا می کند.

### سیاسگزاری

از دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی که در کل دوره تحقیق حمایت کرده اند سیاسگزاری می شود.

### ۵. مراجع

- [1] Ratner, M.A. and Ratner, D., 2003. *Nanotechnology: A gentle introduction to the next big idea*. Prentice Hall Professional, (2003).
- [2] Kumar, C.S., *Biological and pharmaceutical nanomaterials*, Wiley- VCH, (2006).
- [3] Uchegbu, I.F. and Schatzlein, A.G. eds., *Polymers in drug delivery*. CRC Press, (2006).
- [4] Nishiyama, N. and Kataoka, K., Current state, achievements, and future prospects of polymeric micelles as nanocarriers for drug and gene delivery. *Pharmacology & therapeutics*, 112(3) (2006) 630-648.
- [5] Mizusako, H., Tagami, T., Hattori, K. and Ozeki, T., Active Drug Targeting of a Folate-Based Cyclodextrin-Doxorubicin Conjugate and the Cytotoxic Effect on Drug-Resistant Mammary Tumor Cells In Vitro. *Journal of pharmaceutical sciences*, 104(9) (2015) 2934-2940.
- [6] He, Q. and Shi, J., Mesoporous silica nanoparticle based nano drug delivery systems: synthesis, controlled drug release and delivery, pharmacokinetics and biocompatibility. *Journal of Materials Chemistry*, 21(16) (2011) 5845-5855.
- [7] Kwon, G., Suwa, S., Yokoyama, M., Okano, T., Sakurai, Y. and Kataoka, K., Enhanced tumor accumulation and prolonged circulation times of micelle-forming poly (ethylene oxide-aspartate) block copolymer-adriamycin conjugates. *Journal of Controlled Release*, 29(1-2) (1994) 17-23.
- [8] Mahmud, A., Xiong, X.B., Aliabadi, H.M. and Lavasanifar, A., Polymeric micelles for drug targeting. *Journal of Drug Targeting*, 15(9) (2007) 553-584.
- [9] Khatri, S., Das, N.G. and Das, S.K., Effect of methotrexate conjugated PAMAM dendrimers on the viability of MES-SA uterine cancer cells. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 6(4) (2014) 297-302.
- [10] Kim, J.E., Shin, J.Y. and Cho, M.H., Magnetic nanoparticles: an update of application for drug delivery and possible toxic effects. *Archives of toxicology*, 86(5) (2012) 685-700.
- [11] Sun, C., Lee, J.S. and Zhang, M., Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*, 60(11) (2008) 1252-1265.
- [12] Beheshtian, J., Peyghan, A.A., Tabar, M.B. and Bagheri, Z., DFT study on the functionalization of a BN nanotube with sulfamide. *Applied Surface Science*, 266 (2013) 182-187.
- [13] Chermahini, A.N., Teimouri, A. and Farrokhpour, H., Theoretical studies of urea adsorption on single wall boron-nitride nanotubes. *Applied Surface Science*, 320 (2014) 231-236.
- [14] Zahedi, E., Seif, A., Effect of tuberradiuson the electronic an dmagnetic properties of finite boron nitridezigzag anotubes using DFT. *Physica E.*; 44 (2014)179-185.
- [15] Bonomi, A., Sordi, V., Dugnani, E., Ceserani, V., Dossena, M., Coccè, V., Cavicchini, L., Ciusani, E., Bondiolotti, G., Piovani, G. and Pascucci, L., Gemcitabine-releasing mesenchymal stromal cells inhibit in vitro proliferation of human pancreatic carcinoma cells. *Cytotherapy*, 17(12) (2015) 1687-1695.

- [16] Na, S., Gila, Z., Gemcitabine resistance in pancreatic ductal adenocarcinoma Yoav., *Drug Resistance Updates*, 23 (2015) 55-68.
- [17] Gaussian 03, Revision 2, Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H.P., Izmaylov, A.F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J.L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, J. A., Peralta, J. E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J.J., Brothers, E., Kudin, K.N., Staroverov, V.N., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J.C., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, J.M., Klene, M., Knox, J.E., Cross, J.B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R.E., Yazyev, O. Austin, A.J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J.W., Martin, R.L., Morokuma, K., Zakrzewski, V.G., Voth, G.A., Salvador, P., Dannenberg, J.J., Dapprich, S., Daniels, A.D., Farkas, O., Foresman, J.B., Ortiz, J.V., Cioslowski, J., and Fox, D.J., *Gaussian, Inc., Wallingford CT, (2003)*.
- [18] Pyykkö, P., Spectroscopic nuclear quadrupole moments. *Molecular Physics*, 99(19) (2001) 1617-1629.

